



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 7/2022
Tiranë më, 28 Shkurt 2022

Kodet e përdorura në gazette	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve	4
States codes	
Patenta të lëshuara	9
Granted Patents	
Transferim i pronesisë	233
Change of Ownership	
Ndryshimi i adresës të pronarit/aplikantit	236
Change of name	
Ndryshimi i emrit së pronarit/aplikantit	238
Change of address	
Korrigjime	240
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) **10641**

(97) EP3442980 / 09/06/2021

(96) 17719687.0 / 18/04/2017

(22) 26/08/2021

(21) AL/P/ 2021/622

(54) **PËRBËRJE HETEROCIKLIKE SI FRENUES TË RET KINAZËS**

21/02/2022

(30) 201606631 15/04/2016 GB and 201619277 14/11/2016 GB

(71) Cancer Research Technology Limited

Angel Building 407 St. John Street, London, Greater London EC1V 4AD, GB

(72) HYND, George (Charles River Discovery8-9 Spire Green Centre, 8-9 Spire Green

CentreHarlow, Essex CM 19 5TR); PAOLETTA, Silvia (Sygnature Discovery

LimitedBioCity, Pennyfoot Street, Nottingham NG1 1GF); JORDAN, Allan (Cancer

Research UK Manchester InstituteThe University of ManchesterWilmslow Road,

ManchesterGreater Manchester M20 4BX); NEWTON, Rebecca (Cancer Research UK

Manchester InstituteThe University of ManchesterWilmslow Road, ManchesterGreater

Manchester M20 4BX); WASZKOWYCZ, Bohdan (C4X Discovery LCManchester ONE,

53 Portland Street Manchester M1 3LD); SUTTON, Jonathan Mark (Charles River

Discovery8-9 Spire Green Centre, Harlow, Essex CN 19 5TR) ;FORDYCE, Euan

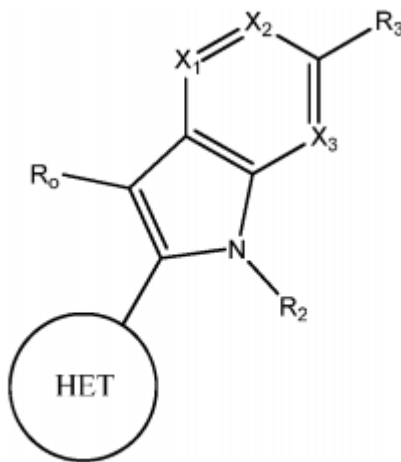
Alexander Fraser (Sygnature Discovery LimitedBioCity, Pennyfoot Street, Nottingham

NG1 1GF)

(74) Krenar LOLOÇI

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

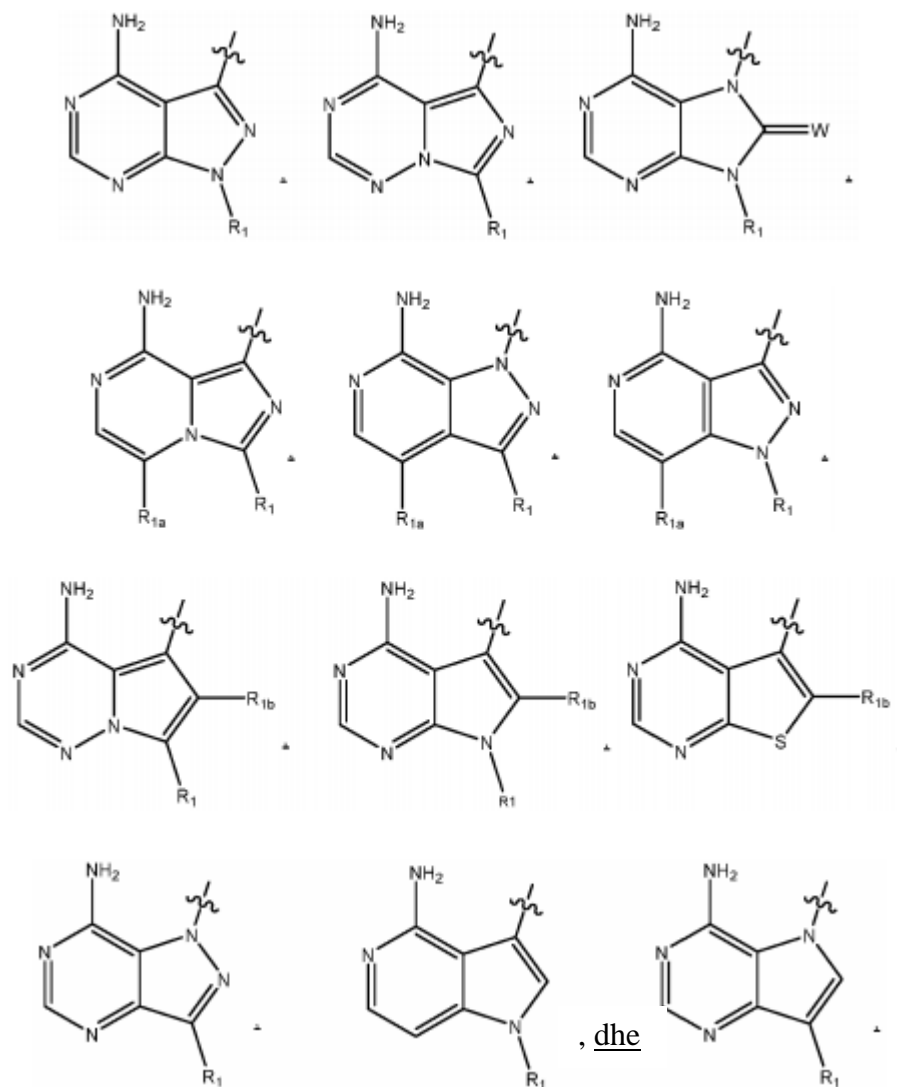
(57) **1.** Një përbërje, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, që ka formulën strukturore të treguar më poshtë:



le

ku:

HET është zgjedhur nga një nga të mëposhtmet:



ku



shënon pikën e bashkangjites;

R₁ është zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi dhe një grup i formulës:

-L-Y-Q

ku:

L mungon ose është (1-5C)alkilen opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-2C)alkil dhe okso;

Y mungon ose është O, S, SO, SO₂, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a),

N(R_a)C(O), N(R_a)C(O)N(R_b), N(R_a)C(O)O, OC(O)N(R_a), S(O)₂N(R_a), ose N(R_a)SO₂, ku

R_a dhe R_b janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil;

dhe

Q është hidrogjen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, (2-6C)alkinil, aril, (3-10C)cikloalkil, (3-10C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil; ku Q është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, (1-4C)aminoalkil, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkpto, ureido, NR_cR_d , OR_c , C(O)R_c , C(O)OR_c , OC(O)R_c , $\text{C(O)N(R}_d\text{)R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)C(O)R}_c$, $\text{S(O)}_y\text{R}_c$ ku y është 0, 1 ose 2, $\text{SO}_2\text{N(R}_d\text{)R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)SO}_2\text{R}_c$, $\text{Si(R}_d\text{)(R}_c\text{)R}_e$ dhe $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_c\text{R}_d$ ku z është 1, 2 ose 3; ku R_c , R_d dhe R_e janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, (1-6C)alkil dhe (3-6C)cikloalkil; ose R_c dhe R_d mund të lidhen ashtu që, bashkë me atomin azot te i cili ata janë bashkangjitur, ata formojnë një unazë heterociklike me 4-7 elementë e cila është opsionalisht e zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, ciano dhe hidroksil; ose Q është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i formulës:



ku:

L_1 mungon ose është (1-3C)alkilen opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-2C)alkil dhe okso;

L_{Q1} mungon ose është zgjedhur nga O, S, SO, SO_2 , $\text{N(R}_f\text{)}$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_f), $\text{N(R}_f\text{)C(O)}$, $\text{N(R}_g\text{)C(O)N(R}_f\text{)}$, $\text{N(R}_f\text{)C(O)O}$, $\text{OC(O)N(R}_f\text{)}$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}_f\text{)}$, dhe $\text{N(R}_f\text{)SO}_2$, ku R_f dhe R_g janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-2C)alkil; dhe

Z_1 është hidrogjen, (1-6C)alkil, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil; ku Z_1 është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkpto, ureido, aril, heteroaril, heterocicil, (3-6C)cikloalkil, NR_hR_i , OR_h , C(O) R_h , C(O) OR_h , OC(O)R_h , C(O)N($\text{R}_i\text{)R}_h$, $\text{N(R}_i\text{)C(O)R}_h$, $\text{S(O)}_{y^a}\text{R}_h$ ku y^a është 0, 1 ose 2, $\text{SO}_2\text{N(R}_i\text{)R}_h$, $\text{N(R}_i\text{)SO}_2\text{R}_h$ dhe $(\text{CH}_2)_{z^a}\text{NR}_i\text{R}_h$ ku z^a është 1, 2 ose 3; ku R_h dhe R_i janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)alkil dhe (3-6C)cikloalkil;

R_{1a} dhe R_{1b} janë secili zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil dhe merkpto; W është zgjedhur nga O, S dhe NR_j , ku R_j është zgjedhur nga H dhe (1-2C)alkil; X_1 dhe X_2 janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga N dhe CR_k ;

Ku

R_k është zgjedhur nga hidrogjen, halo, (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi, amino, (1-4C)alkilamino, (1-4C)dialkilamino, ciano, (2C)alkinil, C(O) R_{k1} , C(O) OR_{k1} , OC(O)R_{k1} , C(O)N($\text{R}_{k2}\text{)R}_c$, $\text{N(R}_{k2}\text{)C(O)R}_{k1}$, $\text{S(O)}_{y^b}\text{R}_{k1}$ ku y^b është 0, 1 ose 2, $\text{SO}_2\text{N(R}_{k2}\text{)R}_{k1}$, $\text{N(R}_{k2}\text{)SO}_2\text{R}_{k1}$ dhe $(\text{CH}_2)_{z^b}\text{NR}_{k1}\text{R}_{k2}$ ku z^b është 1, 2 ose 3; ku (1-4C)alkili i sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga amino, hidroksi, (1-2C)alkoksi dhe halo; dhe R_{k1} dhe R_{k2} janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil;

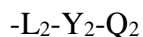
X₃ është zgjedhur nga N dhe CR_m;

ku

R_m është zgjedhur nga hidrogjen, halo, (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi, amino, (1-4C)alkilamino, (1-4C)dialkilamino, ciano, (2C)alkinil, C(O)R_{m1}, C(O)OR_{m1}, OC(O)R_{m1}, C(O)N(R_{m2})R_{m1}, N(R_{m2})C(O)R_{m1}, S(O)_{yc}R_{m1} ku yc është 0, 1 ose 2, SO₂N(R_{m2})R_{m1}, N(R_{m2})SO₂R_{m1} dhe (CH₂)_{zc}NR_{m1}R_{m2} ku zc është 1, 2 ose 3; ku (1-4C)alkili i sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga amino, hidroksi, (1-2C)alkoksi dhe halo; dhe R_{m1} dhe R_{m2} janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil;

R_o është zgjedhur nga halo, (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi, amino, (1-4C)alkilamino, (1-4C)dialkilamino, ciano, (2C)alkinil, C(O)R_{o1}, C(O)OR_{o1}, OC(O)R_{o1}, C(O)N(R_{o2})R_{o1}, N(R_{o2})C(O)R_{o1}, S(O)_{yd}R_{o1} ku yd është 0, 1 ose 2, SO₂N(R_{o2})R_{o1}, N(R_{o2})SO₂R_{o1} dhe (CH₂)_{zd}NR_{o1}R_{o2} ku zd është 1, 2 ose 3; ku (1-4C)alkili i sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga amino, hidroksi, (1-2C)alkoksi dhe halo; dhe

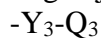
R_{o1} dhe R_{o2} janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil; R₂ është zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)alkil dhe një grup i formulës:



ku:

L₂ mungon ose është (1-3C)alkilen opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-2C)alkil dhe okso;
Y₂ mungon ose është C(O), C(O)O, ose C(O)N(R_p), ku R_p është zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil; dhe Q₂ është hidrogjen, (1-6C)alkil, aril, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil; ku Q₂ është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, NR_qR_r, dhe OR_q, ku R_q dhe R_r janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)alkil dhe (3-6C)cikloalkil;

R₃ është zgjedhur nga një grup i formulës:



ku:

Y₃ është C(O), C(O)N(R_y), C(O)N(R_y)O, N(R_y)(O)C, C(O)O, OC(O), N(R_y)C(O)N(R_{y1}), SO₂N(R_y), N(R_y)SO₂, oksazolil, triazolil, oksadiazolil, tiazolil, imidazolil, tiadiazolil, piridinil, pirazolil, pirrolil ose tetrazolil, ku R_y dhe R_{y1} janë në mënyrë të pavarur zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-2C)alkil; dhe Q₃ është hidrogjen, (1-6C)alkil, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil; ku Q₃ është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, NR_zR_{aa}, dhe OR_z, ku R_z dhe R_{aa} janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)alkil dhe (3-6C)cikloalkil; ose Q₃ është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i formulës:

L₄-L_{Q4}-Z₄

ku:

L₄ mungon ose është (1-3C)alkilen opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-2C)alkil dhe okso;

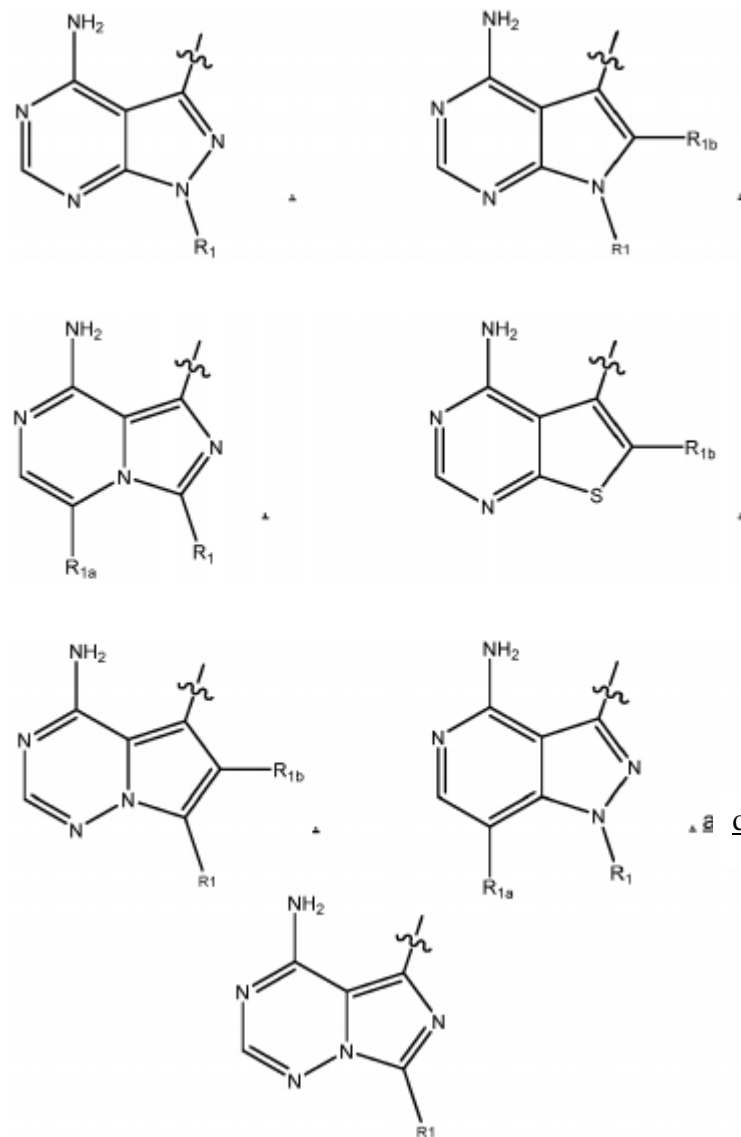
L_{Q4} mungon ose është zgjedhur nga O, S, SO, SO₂, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_{ab}), N(R_{ab})C(O), N(R_{ac})C(O)N(R_{ab}), N(R_{ab})C(O)O, OC(O)N(R_{ab}), S(O)₂N(R_{ab}), dhe N(R_{ab})SO₂, ku R_{ab} dhe R_{ac} janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-2C)alkil; dhe

Z₄ është hidrogjen, (1-6C)alkil, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil; ku Z₄ është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkapto, ureido, aril, heteroaril, heterocicil, (3-6C)cikloalkil, NR_{ad}R_{ae}, OR_{ad}, C(O)R_{ad}, C(O)OR_{ad}, OC(O)R_{ad}, C(O)N(R_{ae})R_{ad}, N(R_{ae})C(O)R_{ad}, S(O)_{ye}R_{ad} ku y^e është 0, 1 ose 2, SO₂N(R_{ae})R_{ad}, N(R_{ae})SO₂R_{ad} dhe (CH₂)_{ze}NR_{ad}R_{ae} ku z^e është 1, 2 ose 3; ku R_{ad} dhe R_{ae} janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)alkil dhe (3-6C)cikloalkil; ose

Q₃ dhe R_y janë lidhur ashtu që, bashkë me atomin azot të i cili ata janë bashkangjitur, ata formojnë një unazë heterociklike me 4-7 elementë e cils është opsionalisht e zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, ciano dhe hidroksil;

me kushtin që vetëm një ose dy prej X₁, X₂ ose X₃ mund të jenë N.

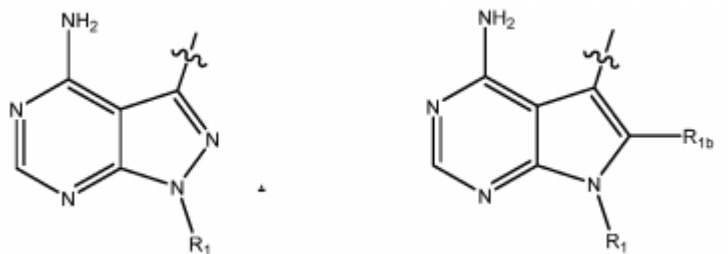
2. Përbërja, ose krija, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas pretendimit 1, ku HET është zgjedhur nga një nga të mëposhtmet:



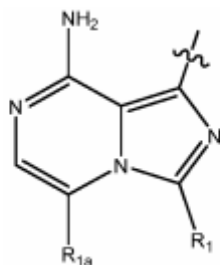
dhe

ku R₁, R_{1a} dhe R_{1b} janë secili siç përcaktohen në pretendimin 1

3. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas pretendimit 1 ose 2, ku HET është zgjedhur nga një nga të mëposhtmet:

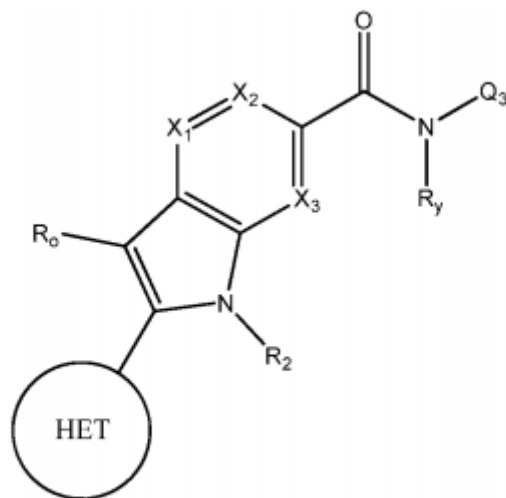


dhe



ku R_1 , R_{1a} dhe R_{1b} janë secili siç përcaktohen në pretendimin 1.

4. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku përbërja ka formulën strukturore If të treguar më poshtë:



If

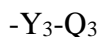
ku HET, X_1 , X_2 , X_3 , R_0 , R_2 , Q_3 dhe R_y janë secili siç përcaktohen në pretendimin 1.

5. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku X_1 dhe X_2 janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga N dhe CR_k , ku R_k është zgjedhur nga hidrogjen, halo, (1-4C)alkil dhe amino.

6. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku X_3 është zgjedhur nga N dhe CR_m , ku R_m është zgjedhur nga hidrogjen, halo, (1-4C)alkil dhe amino.

7. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku R_0 është zgjedhur nga halo, (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi, amino, (1-4C)alkilamino, (1-4C)dialkilamino, ciano dhe (2C)alkinil.

8. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku R_3 është zgjedhur nga një grup i formulës:



ku:

Y_3 është C(O), C(O)N(R_y), C(O)N(R_y)O, N(R_y)(O)C, C(O)O, ose OC(O), ku R_y është zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-2C)alkil; dhe

Q_3 është hidrogjen, (1-6C)alkil, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil; ku Q_3 është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë

grupe zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, NR_zR_{aa} , dhe OR_z , ku R_z dhe R_{aa} janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)alkil ose (3-6C)cikloalkil; ose Q_3 është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i formulës:



ku:

L_4 mungon ose është (1-3C)alkilen opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-2C)alkil dhe okso;

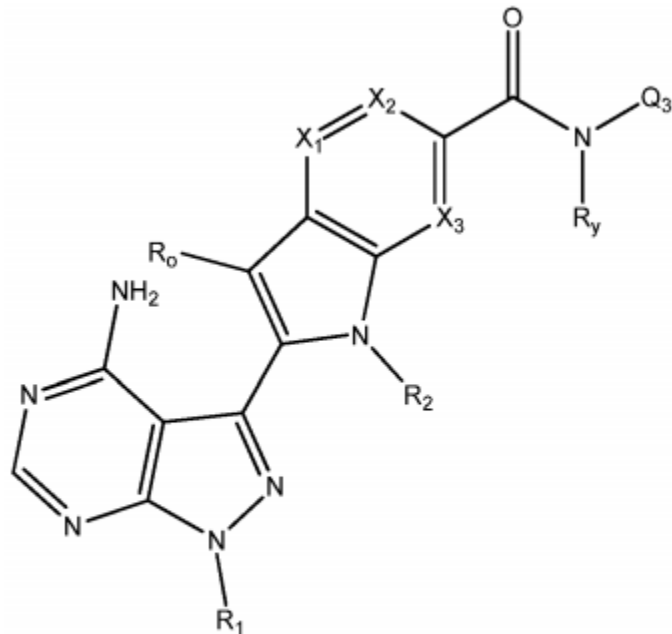
L_{Q_4} mungon ose është zgjedhur nga O, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $S(O)_2N(R_{ab})$, dhe $N(R_{ab})SO_2$, ku R_{ab} është zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-2C)alkil; dhe

Z_4 është hidrogjen, (1-6C)alkil, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil;

ku Z_4 është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkupto, ureido, aril, heteroaril, heterocikil, (3-6C)cikloalkil, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad} , C(O) R_{ad} , C(O) OR_{ad} , OC(O) R_{ad} , C(O) $N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{y^e}R_{ad}$ ku y^e është 0, 1 ose 2, $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ dhe $(CH_2)_{z^e}NR_{ad}R_{ae}$ ku z^e është 1, 2 ose 3; ku R_{ad} dhe R_{ae} janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)alkil dhe (3-6C)cikloalkil; ose

Q_3 dhe R_y janë lidhur ashtu që ata formojnë një unazë heterociklike me 4-7 elementë e cila është opsionalisht e zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, ciano dhe hidroksil.

9. Përbërja, ose kripta, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku përbërja ka formulën strukturore Ig të treguar më poshtë:



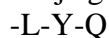
Ig

ku R_1 , R_0 , R_2 , R_y dhe Q_3 janë secili siç përcaktohen në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 8.

10. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku R_0 është zgjedhur nga halo, (1-4C)alkil dhe amino.

11. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku R_0 është një halogjen.

12. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku R_1 është zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi dhe një grup i formulës:



ku:

L mungon ose është (1-3C)alkilen opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-2C)alkil dhe okso;

Y mungon ose është C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a) ose N(R_a)C(O), ku R_a dhe R_b janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil; dhe

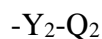
Q është hidrogjen, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, (2-6C)alkinil, aril, (3-10C)cikloalkil, (3-10C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil; ku Q është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, (1-4C)aminoalkil, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkpto, ureido, NR_cR_d , OR_c , C(O) R_c , C(O) OR_c , OC(O) R_c , C(O)N(R_d) R_c , N(R_d)C(O) R_c , $S(O)_yR_c$ ku y është 0, 1 ose 2, $SO_2N(R_d)R_c$, N(R_d) SO_2R_c , Si(R_d)(R_c) R_e dhe $(CH_2)_zNR_dR_c$ ku z është 1, 2 ose 3; ku R_c , R_d dhe R_e janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, (1-6C)alkil dhe (3-6C)cikloalkil.

13. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku R_1 është zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)haloalkil,

(1-4C)haloalkoksi, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, (2-6C)alkinil, aril, (3-10C)cikloalkil, (3-10C)cikloalkenil, heteroaril dhe heterociklil; ku secili prej zëvendësuesve të sipërpërmendur është opsionalisht më tej i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, (1-4C)aminoalkil, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkpto, ureido, NR_cR_d , OR_c , C(O)R_c , C(O)OR_c , OC(O)R_c , $\text{C(O)N(R}_d\text{)R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)C(O)R}_c$, $\text{S(O)}_y\text{R}_c$ ku y është 0, 1 ose 2, $\text{SO}_2\text{N(R}_d\text{)R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)SO}_2\text{R}_c$, $\text{Si(R}_d\text{)(R}_c\text{)R}_e$ dhe $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_d\text{R}_c$ ku z është 1, 2 ose 3; ku R_c , R_d dhe R_e janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, (1-6C)alkil dhe (3-6C)cikloalkil.

14. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku R_1 është zgjedhur nga hidrogjen, (1-6C)alkil dhe (3-10C)cikloalkil; ku secili prej zëvendësuesve të sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, amino, (1-4C)aminoalkil, ciano, hidroksi, karboksi, NR_cR_d , OR_c dhe $\text{Si(R}_d\text{)(R}_c\text{)R}_e$; ku R_c , R_d dhe R_e janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil.

15. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 14, ku R_2 është zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)alkil dhe një grup i formulës:

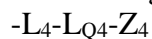


ku:

Y_2 është $\text{C(O)N(R}_p\text{)}$, ku R_p është zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil; dhe Q_2 është (1-6C)alkil, aril, (3-8C)cikloalkil, heteroaril ose heterociklil; ku Q_2 është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, ciano dhe hidroksi.

16. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 15, ku R_2 është hidrogjen.

17. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 9 deri në 16, ku Q_3 është hidrogjen, (1-6C)alkil, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil; ku Q_3 është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, NR_aR_{aa} , dhe OR_z , ku R_z dhe R_{aa} janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, (1-4C)alkil dhe (3-6C)cikloalkil; ose Q_3 është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i formulës:



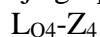
ku:

L_4 mungon ose është (1-3C)alkilen;

L_{Q_4} mungon ose është zgjedhur nga O, $\text{N(R}_{ab}\text{)}$, C(O) , C(O)O , dhe $\text{C(O)N(R}_{ab}\text{)}$, ku R_{ab} është zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-2C)alkil; dhe

Z_4 është hidrogjen, (1-6C)alkil, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil; ku Z_4 është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, ciano dhe hidroksi.

18. Përbërja, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 9 deri në 17, ku Q₃ është hidrogjen, (1-6C)alkil, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ose heterociklil; ku Q₃ është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, ciano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, NR_zR_{aa}, dhe OR_z, ku R_z dhe R_{aa} janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil; ose Q₃ është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i formulës:



ku:

L_{Q4} mungon ose është zgjedhur nga O, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, dhe C(O)N(R_{ab}), ku R_{ab} është zgjedhur nga hidrogjen dhe (1-2C)alkil; dhe Z₄ është hidrogjen, (1-6C)alkil, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, heteroaril ose heterociklil; ku Z₄ është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, ciano dhe hidroksi.

19. Një përbërje, ose kripa, hidrati ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj, e cila është zgjedhur nga çdo njëra nga të mëposhtmet:

2-(4-Amino-1-izopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(1-metilpirazol-3-il)-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-izopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-(tert-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-bromo-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-(2-metoksietil)-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-(2-morfolinoetil)-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-(3-morfolinopropil)-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-metoksi-1H-indol-6-karboksamid;
[2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-1H-indol-6-il]-pirrolidin-1-il-metanon;
2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N,N-dimetil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[2-(2-metoksietoksi)etil]-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-(3-metoksipropil)-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-(2-hidroksietil)-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[2-(2-morfolinoetoksi)etil]-1H-indol-6- karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[2-[2-(dimetilamino)etoksi]etil]-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[3-(1-piperidil)propil]-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-(3-izopropoksipropil)-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-1-(2-hidroksietil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-1-(3-metoksipropil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-1-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-metil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[1-(2-metoksietil)pirazol-3-il]-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[1-(2-morfolinoetil)pirazol-3-il]-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[1-[2-(dimetilamino)etil]pirazol-3-il]-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]pirazol-3-il]-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-1-(2-aminoetil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[1-(2-hidroksietil)pirazol-3-il]-1H-indol-6- karboksamid;
2-{4-Amino-1-ciklobutil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-{4-Amino-1-cikloheksil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-{4-Amino-1-ciklopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-7-izopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(8-Amino-3-izopropilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(8-Amino-3-izopropil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metil-3H-benzimidazole-5-karboksamid;

2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-fluoro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-cikloheksil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-amino-7-izopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-(tert-butyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-1H-indol-6-karboksilik acid;
2-{4-Amino-1-tert-butyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-3-kloro-N-(oksan-4-il)-1H-indol-6-karboksamid;
2-{4-Amino-1-tert-butyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-3-kloro-N-(propan-2-il)-1H-indol-6-karboksamid;
2-{4-Amino-1-tert-butyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-3-kloro-N-etil-1H-indol-6-karboksamid;
2-{4-Amino-1-tert-butyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-3-kloro-N-ciklopropil-1H-indol-6-karboksamid;
2-{4-Amino-1-tert-butyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-3-kloro-N-fenil-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-bromo-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-{4-Aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-{4-Aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-7-(propan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-7-(propan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-7-(propan-2-il)imidazo[4,3-f][1,2,4]triazin-5-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-[4-Amino-7-kloro-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
2-{4-Amino-1-tert-butyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-3-kloro-N-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridine-6-karboksamid;
2-{4-Amino-1-tert-butyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-N-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridine-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-(tert-butyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-indol-6-karboksilik acid;
2-(4-Amino-1-(tert-butyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
N-(2-{4-Amino-1-tert-butyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-1H-indol-6-il)acetamid;
1-(2-{4-Amino-1-tert-butyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-3-kloro-1H-indol-6-il)propan-1-on;

2-{4-Amino-1-tert-butyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-N,1-dimetil-1H-indol-6-karboksamid;
2-(4-Amino-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-ciklopropil-1H-indol-6- karboksamid;
3-[3-Kloro-6-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-indol-2-il]-1-izopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amine;
3-(3-Kloro-6-oksazol-2-il-1H-indol-2-il)-1-izopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amine;
1-Izopropil-3-[6-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-indol-2-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amine;
dhe
1-Izopropil-3-(6-oksazol-2-il-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amine.

20. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 19, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, për përdorim në terapi.

21. Një kompozim farmaceutik që përfshin përbërjen sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 19, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, dhe një mbartës ose eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

22. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 19, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ose kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 21, për përdorim në trajtimin e kancerit.

23. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 22, ku kanceri i sipërpërmendur:

(a) është leuçemi, kancer i mushkërive, kancer i zorrës së trashë, kancer i gjirit, kancer i vezoreve, kancer i prostatës, kancer i mëlçisë, kancer i pankreasit, kanceri i trurit, kanceri i lëkurës, kanceri medular i tiroides ose kanceri i qelizave jo të vogla të mushkërisë;
dhe/ose

(b) është një neoplazëm malinj ose një tumor malinj.

AL01Mrw

(11) **10640**

(97) EP3440106 / 01/09/2021

(96) 17723016.6 / 10/04/2017

(22) 14/09/2021

(21) AL/P/ 2021/674

(54) **RECEPTORË TË QELIZËS T**

21/02/2022

(30) 201606177 08/04/2016 GB

(71) Adaptimmune Limited

60 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RX, GB

(72) TRIBBLE, Nicholas (c/o Adaptimmune Limited 101 Park Drive Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RY); LAWRENCE, William (c/o Adaptimmune Limited 101 Park Drive Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RY); BAGG, Eleanor (c/o Adaptimmune Limited 101 Park Drive Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RY)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një receptor i qelizës T (TCR) që ka vetinë e lidhjes të GVYDGREHTV (SEQ ID

No: 1) në kompleks me HLA-A*0201 me një konstante të shpërndarjes prej nga rreth 0.05

μM deri në rreth $20.0 \mu\text{M}$ kur matet me rezonancë plasmon sipërfaqësore në 25°C dhe në një pH mes 7.1 dhe 7.5 duke përdorur një formë të tretshme të TCR, dhe ka të paktën një selektivitet dhjetë-fish të lidhjes të SEQ ID No:1 në kompleks me HLA-A*0201 mbi lidhjen me GGYDGEESHV (SEQ ID No 2) në kompleks me HLA-A*0201 ku TCR përfshin një domen të ndryshuesëm të vargut alfa TCR dhe një domen të ndryshuesëm të vargut beta TCR, dhe ku domenet e ndryshueshme TCR formojnë kontakte me të paktën mbetjet V2, Y3 dhe D4 e GGYDGREHTV (SEQ ID No: 1).

2. Një TCR sipas pretendimit 1, i cili është një heterodimer alfa-beta, që ka një varg alfa TRAV10 + TRAC sekuencë të domenit konstant dhe një varg beta TRBV24-1 + TRBC-2 sekuencë të domenit konstant.

3. Një TCR siç pretendohet në pretendimin 1, i cili është në formatin e vargut të vetëm të tipit $V\alpha\text{-L-V}\beta$, $V\beta\text{-L-V}\alpha$, $V\alpha\text{-C}\alpha\text{-L-V}\beta$, ose $V\alpha\text{-L-V}\beta\text{-C}\beta$, ku $V\alpha$ dhe $V\beta$ janë rajone të ndryshueshme α dhe β TCR respektivisht, $C\alpha$ dhe $C\beta$ janë rajone konstante α dhe β TCR respektivisht, dhe L është një sekuencë lidhëse.

4. Një TCR siç pretendohet në ndonjërin pretendim të mësipërm, i cili është i lidhur me një etiketim të zbulueshëm, një agjent terapeutik ose një pjesë modifikuese të PK.

5. Një TCR siç pretendohet në ndonjërin pretendim të mësipërm, ku domeni i ndryshueshëm i vargut alfa përfshin një sekuencë amino acide që ka të paktën 80% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 1-105 të SEQ ID No: 3 dhe ka mutacionin CDR të mëposhtëm:

M4	V ose L
----	---------

referuar numërimin të CDRs të treguar në SEQ ID No: 3, dhe/ose domeni i ndryshueshëm i vargut beta përfshin një sekuencë amino acide që ka të paktën 80% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 1-105 të SEQ ID No: 4 dhe ka të paktën një prej mutacioneve CDR të mëposhtme:

N10	E
-----	---

referuar numërimin të CDRs të treguar në SEQ ID No: 4.

6. Një TCR sipas ndonjërit pretendim të mësipërm, ku domeni i ndryshueshëm i vargut alfa është sekuenca e domenit të ndryshueshëm e vargut alfa e përcaktuar në SEQ ID No. 3 dhe domeni i ndryshueshëm i vargut beta është sekuenca e domenit të ndryshueshëm e vargut beta e përcaktuar në SEQ ID No. 9; ose domeni i ndryshueshëm i vargut alfa është sekuenca e domenit të ndryshueshëm e vargut alfa e përcaktuar në SEQ ID No. 7 dhe domeni i ndryshueshëm i vargut beta është sekuenca e domenit të ndryshueshëm e vargut beta e përcaktuar në SEQ ID No. 9; ose domeni i ndryshueshëm i vargut alfa është sekuenca e domenit të ndryshueshëm e vargut alfa e përcaktuar në SEQ ID No. 8 dhe domeni i ndryshueshëm i vargut beta është sekuenca e domenit të ndryshueshëm e vargut beta e përcaktuar në SEQ ID No. 9.

7. Një TCR siç pretendohet në ndonjërin pretendim të mësipërm, ku domeni i ndryshueshëm i vargut alfa përfshin sekuencën amino acide të mbetjeve amino acide 1-105 të SEQ ID No: 3 ose 5 ose 7 deri në 8 ose një sekuencë amino acide në të cilën mbetjet amino acide 1-27, 34-47, dhe 54-90 të tyre kanë të paktën 90% ose 95% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 1-27, 34-47, dhe 54-90 respektivisht të SEQ ID No: 3 ose 5 ose 7 deri në 8 dhe në të cilën mbetjet amino acide 28-34, 48-53 dhe 91- 105 kanë të paktën 90% ose 95% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 28-33, 48-53 dhe 91-105 respektivisht të SEQ ID No 3 ose 5 ose 7 deri në 8.

8. Një TCR siç pretendohet në çdo njërin pretendim 1-7, ku domeni i ndryshueshëm i vargut alfa përfshin sekuencën amino acide të mbetjeve amino acide 1-105 të SEQ ID No: 7 ose 8 ose një sekuencë amino acide në të cilën mbetjet amino acide 1-27, 34-47 dhe 55-89 të tyre kanë të paktën 90% ose 95% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 1-27, 34-47, dhe 55-89 respektivisht të SEQ ID No: 7 ose 8 dhe në të cilën mbetjet amino acide

28-33, 48-53 dhe 91-105 kanë të paktën 90% ose 95% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 28-33, 48-53 dhe 91-105 respektivisht të SEQ ID No: 7 ose 8.

9. Një TCR siç pretendohet në ndonjërin pretendim të mësipërm, ku në sekuencën e domenit të ndryshueshëm të vargut alfa të

(i) mbetjet amino acide 1-27 të tyre kanë (a) të paktën 90% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 1-26 të SEQ ID No: 3 ose (b) ka një, dy ose tre mbetje amino acide të futura ose të fshira në lidhje me sekuencën e (a);

(ii) mbetjet amino acide 28-33 është VSPFSN;

(iii) mbetjet amino acide 34-47 të tyre ka (a) të paktën 90% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 34-47 të SEQ ID NO: 3 ose (b) ka një, dy ose tre mbetje amino acide të futura ose të fshira në lidhje me sekuencën e (a);

(iv) mbetjet amino acide 48-53 është LTIMTF ose LTRMTF ose LTIVTF ose LTILTF

(v) mbetjet amino acide 54-90 të tyre ka të paktën 90% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 55-89 të SEQ ID No: 3 ose ka një, dy ose tre futje, fshirje ose zëvendësime në lidhje me to; dhe

(vi) amino acide 91-105 është CWSGGTDSWGKLQF

10. Një TCR siç pretendohet në ndonjërin pretendim të mësipërm, ku domeni i ndryshueshëm i vargut beta përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID No: 4 ose 6 ose 9 ose një sekuencë amino acide në të cilën mbetjet amino acide 1-45, 51-67, dhe 74-109 të tyre kanë të paktën 90% ose 95% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 1-45, 51-67, dhe 74-109 respektivisht të SEQ ID No: 4 ose 6 ose 9 dhe në të cilën mbetjet amino acide 46-50, 68-73 dhe 109-123 kanë të paktën 90% ose 95% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 46-50, 68-73 dhe 109-123 respektivisht të SEQ ID No: 4 ose 6 ose 9.

11. Një TCR sipas ndonjërit pretendim të mësipërm, ku në domenin e ndryshueshëm të vargut beta sekuenca e

- (i) mbetjet amino acide 1-45 të tyre kanë (a) të paktën 90% identitet me mbetjet e sekuencës amino acide 1-26 të SEQ ID No: 4 ose (b) ka një, dy ose tre mbetje amino acide të futura ose të fshira në lidhje me sekuencën e (a);
- (ii) mbetjet amino acide 46-50 është KGHDR;
- (iii) mbetjet amino acide 51-67 të tyre kanë (a) të paktën 90% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 51-67 të SEQ ID NO: 4 ose (b) ka një, dy ose tre mbetje amino acide të futura ose të fshira në lidhje me sekuencën e (a);
- (iv) mbetjet amino acide 68-73 është SFDVK;
- (v) mbetjet amino acide 54-90 të tyre kanë (a) të paktën 90% identitet me sekuencën e mbetjeve amino acide 54-90 të SEQ ID NO: 4 ose (b) ka një, dy ose tre mbetje amino acide të futura ose të fshira në lidhje me sekuencën e (a); dhe
- (vi) amino acidet 109-123 është CATSGQGAYNEQFF ose CATSGQGAYREQFF

12. Acidi nukleik që kodon një TCR siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mësipërme.

13. Një qelizë e izoluar ose nuk ndodh natyrshëm, veçanërisht një qelizë T, që prezanton një TCR siç pretendohet në çdo njërin pretendim 1 deri në 12.

14. Një qelizë që strehon

- (a) një vektor shprehës I TCR i cili përfshin acidin nukleik siç pretendohet në pretendimin 13 në një kornizë të vetme të hapur leximi, ose dy korniza të dallueshme të hapura leximi që kodojnë vargun alfa dhe vargun beta respektivisht; ose
- (b) një vektor të parë shprehës i cili përfshin acidin nukleik që kodon vargun alfa të një TCR siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 1 deri në 12, dhe një vektor të dytë shprehës i cili përfshin acidin nukleik që kodon vargun beta të një TCR siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 1 deri në 12.

15. Një kompozim farmaceutik që përfshin një TCR siç pretendohet në çdo njërin pretendim 1 deri në 11, acidin nukleik të pretendimit 12 ose një qelizë siç pretendohet në

pretendimin 13 ose pretendimin 14, bashkë me një ose më shumë mbartës ose eksipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

16. TCR e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, acidi nukleik i pretendimit 14 ose qeliza e pretendimit 15 ose pretendimit 16 për përdorim në mjekësi.

17. TCR, acidi nukleik ose qeliza për përdorim siç pretendohet në pretendimin 16, për përdorim në një metodë të trajtimit të kancerit.

(11) **10639**

(97) EP3539551 / 06/10/2021

(96) 19158126.3 / 28/12/2012

(22) 11/10/2021

(21) AL/P/ 2021/737

(54) **METODË PËR TRAJTIMIN E CRREGULLIMEVE QË KANË LIDHJE ME RECEPTORIN E MELANOKORTIN-4 NË MBARTËSIT HETEROZIGOZE**

21/02/2022

(30) 201161581391 P 29/12/2011 US

(71) Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

222 Berkeley Street, Ste 200, Boston, MA 02116, US

(72) TARTAGLIA, Louis, A. (32 Manor House Road, Newton, MA 02459)

;HENDERSON, Bart (48 Prentiss Lane, Belmont, MA 02478)

(74) Arben Kryeziu

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

(57)

1. Përbërje për t'u përdorur në një metodë të trajtimit të obezitetit ose të një sindrome metabolike tek një subjekt që ka nevojë për të, ku kjo përbërje përmban Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj dhe ku subjekti ka një mutacion gjenetik ose një difekt gjenetik në të kundërt të receptorit të melanokortin-4 (MC4R).
2. Përbërja për t'u përdorur e pretendimit 1, ku mutacioni gjenetik ose një difekt gjenetik ndodh në genin që kodifikon për pro-opiomelanokortin (POMC).
3. Përbërja për t'u përdorur e pretendimit 1, ku mutacioni gjenetik ose një difekt gjenetik ndodh në genin që kodifikon për leptinën ose receptorin e leptinës (LEPR).
4. Përbërja për t'u përdorur e çdonjerit prej pretendimeve 1 - 3, ku obeziteti ose sindroma metabolike janë si rezultat i një reagimi të dobët të MC4R ndaj hormonit stimulus α -melanokortin (a-MSH).
5. Përbërja për t'u përdorur e çdonjerit prej pretendimeve 1 - 4, ku kjo përbërje përdoret në një metodë të trajtimit të obezitetit.

6. Përbërja për t'u përdorur e çdonjerit prej pretendimeve 1 - 4, ku kjo përbërje përdoret në një metodë të trajtimit të një sindrome metabolike.
7. Përbërja për t'u përdorur e çdonjerit prej pretendimeve 1 - 6, ku Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140) ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj është një agonist i një receptori melakortin-4 (MC4R).
8. Përbërja për t'u përdorur e çdonjerit prej pretendimeve 1 - 7, ku subjekti është një qenie njerëzore.

(11) **10638**

(97) EP3377044 / 29/09/2021

(96) 16797954.1 / 18/11/2016

(22) 12/10/2021

(21) AL/P/ 2021/744

(54) **KOMPOZIME TË IBUPROFENIT PËR ADMINISTRIM TË DREJTPËRDREJTË ORAL**

21/02/2022

(30) 15195257 18/11/2015 EP

(71) HERMES PHARMA GmbH

Georg-Kalb-Str. 5, 82049 Pullach, DE

(72) HAALA, Josef (c/o Hermes Arzneimittel GmbH Division Hermes Pharma Georg-Kalb-Str. 5-8, 82049 Pullach); ARMSTRONG, Annemarie (c/o Hermes Arzneimittel GmbH Division Hermes Pharma Georg-Kalb-Str. 5-8, 82049 Pullach); GARSUCH, Verena (c/o Hermes Arzneimittel GmbH Division Hermes Pharma Georg-Kalb-Str. 5-8, 82049 Pullach)

(74) KRENAR LOLOCI

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

(57) **1.** Një kompozim farmaceutik për administrim të drejtpërdrejtë oral pa ujë i formuluar si një pluhur i rrjedhshëm, që përfshin grimca të paveshura të ibuprofenit, një polimer hidrofilik, i tretshëm në ujë, xhel, i cili nuk është i ndërlidhur, dhe të paktën një eksipient shtesë farmaceutikisht të pranueshëm, ku

(a) madhësia mesatare e grimcës së grimcave të ibuprofenit varion nga 200 µm deri në 400 µm; dhe ku

(b) jo më shumë se 10 wt.-% e grimcave të ibuprofenit kanë një diametër sitë prej më pak se 150 µm, dhe/ose

(c) jo më shumë se 5 wt.-% e grimcave të ibuprofenit kanë një diametër sitë prej më pak se 100 µm.

2. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 1, ku grimcat e paveshura të ibuprofenit në të paktën klasën e madhësisë së grimcave nga 200 µm deri në 400 µm janë sferike ose sferoidale në formë, në mënyrë të preferuar që shfaqin një raport aspekti mesatar prej më shumë se 0.714.

- 3.** Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 1 ose 2, ku jo më shumë se 7 wt.-% e grimcave të ibuprofenit kanë një diametër sitë prej më pak se 150 µm, dhe/ose jo më shumë se 3 wt.-% e grimcave të ibuprofenit kanë një diametër sitë prej më pak se 100 µm.
- 4.** Kompozimi farmaceutik sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku jo më shumë se 10 wt.-% e grimcave të ibuprofenit kanë një diametër sitë prej 500 µm ose më shumë.
- 5.** Kompozimi farmaceutik sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku grimcat e ibuprofenit janë siguruar në formë të granular, i tillë si në formën e grimcave të granuluara me spraj.
- 6.** Kompozimi farmaceutik sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku polimeri hidrofilik, i tretshëm në ujë, xhel është zgjedhur nga niseshte e paraxhelatinizuar, ksantan, karmelozë-natriumi ose kombinime të tyre.
- 7.** Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit të ndonjërit pretendim të mësipërm, ku raporti i peshës së grimcave të ibuprofenit ndaj polimerit hidrofilik, të tretshëm në ujë, xhel varion nga 1 : 1 deri në 20 : 1, ose nga 1 : 1 deri në 10 : 1.
- 8.** Kompozimi farmaceutik sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku të paktën një eksipient shtesë farmaceutikisht i pranueshëm është zgjedhur nga:
 - a) sheqerna të tretshëm në ujë, alkoole sheqeri dhe oligosakaride, dhe
 - b) aromatizues, agjentë ftohës, eksipientë stimulues të pështymës, rregullues të aciditetit, lubrifikantë dhe agjentë rregullues të rrjedhës; dhe

ku eksipienti mund të jetë opsionalisht i siguruar në formën e granulave.

- 9.** Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 8, ku sheqeri ose alkooli sheqer është zgjedhur nga sukroza, maltitoli, manitoli, sorbitoli, ksilitoli, dhe përzierje e tyre.
- 10.** Kompozimi farmaceutik sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, që përfshin nga 10 wt.-% deri në 50 wt.-% grimca të ibuprofenit.
- 11.** Kompozimi farmaceutik sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, që është në thelb i lirë nga një shije e pakëndshme dhe/ose ndjesi tjetër e pakëndshme organoleptike për të paktën 20 sekonda pasi vendoset në gojën e një subjekti human, në mënyrë të preferuar për të paktën 30 sekonda.
- 12.** Një njësi paketimi parësore që përfshin një dozë të vetme të kompozimit farmaceutik sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku njësia e paketimit është zgjedhur nga pako me shkopiinj, qese, ampula, ose shishe; dhe/ose ku njësia e paketimit parësore përfshin 50 mg deri në 800 mg ibuprofen.
- 13.** Kompozimi farmaceutik sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku grimcat e ibuprofenit janë të granuluara me spraj, polimeri hidrofilik, i tretshëm në ujë, xhel është zgjedhur nga niseshte e paraxhelatinizuar, ksantan, karmelozë-natrium dhe kombinime të tyre; dhe ku të paktën një eksipient shtesë farmaceutikisht i pranueshëm përmban
 - a) një bashkim të sheqernave të tretshëm në ujë, alkoole sheqeri dhe/ose oligosakaride që përfshijnë të paktën dy përbërës të zgjedhur nga sorbitoli, ksilitoli, manitoli, sukroza dhe maltitoli;
 - b) një eksipient stimulues të pështymës të zgjedhur nga acidi citrik, mononatrium citrati, dinatrium citrati dhe kombinime të tyre;
 - c) një ose më shumë aromatizues të zgjedhur nga shije dhe zëvendësues sheqeri; dhe
 - d) një lubrifikues dhe/ose agjent rregullues të rrjedhës.

14. Kompozimi farmaceutik sipas ndonjë pretendimi të mësipërm për përdorim në trajtimin e dhimbjes, inflamacionit dhe/ose etheve.

15. Një proces për përgatitjen e një kompozimi farmaceutik sipas pretendimeve 1 deri në 14, që përfshin hapat e:

- (i) sigurimin e grimcave të paveshura të ibuprofenit që shfaqin një madhësi mesatare të grimcës që varion nga 200 µm deri në 400 µm; ku jo më shumë se 10 wt.-% e grimcave të ibuprofenit kanë një diametër sitë prej më pak se 150 µm dhe/ose jo më shumë se 5 wt.-% e grimcave të ibuprofenit kanë një diametër sitë prej më pak se 100 µm;
- (ii) sigurimin e një polimeri hidrofilik, të tretshëm në ujë, xhel i cili nuk është i ndërlydhur;
- (iii) sigurimin e të paktën një eksipienti shtesë farmaceutikisht të pranueshëm; dhe
- (iv) bashkimin e të gjithë përbërësve të siguruar në hapat (i) deri në (iii) për të formuar një kompozim pluhur homogjen, ku hapi (i) opsionalisht inkludon një hap granulimi dhe/ose një hap të sitjes për të përfutur grimcat e ibuprofenit.

(11) **10637**

(97) EP3431076 / 06/10/2021

(96) 18174274.3 / 10/06/2010

(22) 13/10/2021

(21) AL/P/ 2021/745

(54) **FORMULIM LIPID I PËRMIRËSUAR**

21/02/2022

(30) 18580009 P 10/06/2009 US and 24483409 P 22/09/2009 US

(71) Arbutus Biopharma Corporation

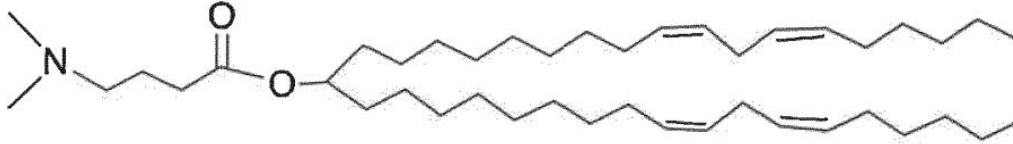
100- 8900 Glenlyon Parkway, Burnaby, BC V5J 5J8, CA

(72) MANOHARAN, Muthiah (Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142); AKINC, Akin (Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142); DORKIN, Joseph, R. (Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142); QIN, Xiaojun (Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142); RAJEEV, Kallanthottathil, G. (Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142); NARAYANANNAIR, Jayaprakash, K. (Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142); JAYARAMAN, Muthusamy (Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142); CHEN, Jianxin (Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142); ANSELL, Steven (Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142); CANTLEY, William (Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57) **1.** Një grimcë lipide që përmban një lipid kationik të formulës I:



Formula I,

ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme.

2. Grimca lipide sipas pretendimit 1, ku grimca lipide për më tej përmban një lipid neutral dhe një lipid të aftë për të reduktuar grumbullimin e grimcës.
3. Grimca lipide sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, e cila për më tej përmban një agjent terapeutik.
4. Grimca lipide sipas pretendimit 3, ku agjenti terapeutik është një acid nukleik i përzgjedhur nga grupi, që konsiston në një plasmid, një oligonukleotid imunostimulues, një oligonukleotid me shtam të vetëm, një oligonukleotid me shtam të dyfishtë, një aptamer ose një ribozim.
5. Grimca lipide sipas pretendimit 4, ku agjenti terapeutik është një siRNA, ose ku agjenti terapeutik është një sekuencë mRNA që kodon për një polipeptid terapeutikisht të dobishëm.
6. Një përbërje farmaceutike që përmban grimcën lipide sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5 dhe një mbushës, mbartës ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm.
7. Një metodë *in vitro* për të kontrolluar shprehjen e një gjeni të synuar tek një qelizë, ku metoda përmban pajisjen e një qelize me një grimce lipide sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5 ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 6.
8. Një grimcë sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5 ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 6 për tu përdorur në një metodë *in vivo* për të kontrolluar shprehjen e gjenit të synuar tek një qelizë.
9. Metoda sipas pretendimit 7, ose grimca lipide ose përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 8, ku gjeni i synuar është përzgjedhur nga grupi që konsiston në Faktorin VII, Eg5, PCSK9, TPX2, apoB, SAA, TTR, RSV, gjeni beta PDGF, gjeni Erb-B, gjeni Src, gjeni CRK, gjeni GRB2, gjeni RAS, gjeni MEKK, gjeni JNK, gjeni RAF, gjeni Erk1/2, gjeni PCNA(p21), gjeni MYB, gjeni JUN, gjeni FOS, gjeni BCL-2, gjeni Ciklin D, gjeni VEGF gene, gjeni EGFR, gjeni Ciklin A, gjeni Ciklin E, gjeni WNT-1, gjeni beta-katenin, gjeni c-MET, gjeni PKC, gjeni NFKB, gjeni STAT3, gjeni survivin, gjeni Her2/Neu, gjeni topoizomerazë I, gjeni topoizomerazë II alfa, gjeni p73, gjeni p21(WAF1/CIP1), gjeni p27(KIP1), gjeni PPM1D, gjeni kaveolin I, gjeni MIB I, gjeni MTAI, gjeni M68, mutacionet në gjenet që frenojnë tumoret, gjeni p53 frenues i tumorit, dhe kombinimet e tyre.

10. Grimca lipide sipas pretendimit 3 ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 6 për tu përdorur në trajtimin e një sëmundjeje ose çrregullimi të karakterizuar nga mbishprehja e një polipeptidi tek një subjekt, që përmban dhënien tek subjekti të një grimce lipide sipas pretendimit 3 ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 6, ku agjenti terapeutik është përzgjedhur nga një siRNA, një mikroRNA, një oligonukleotid me sens të kundërt, dhe një plasmid të aftë të shprehë një siRNA, një mikroRNA, ose një oligonukleotid me sens të kundërt, dhe ku siRNA, mikroRNA, ose RNA me sens të kundërt përmban një polinukleotid që specifikisht lidhet tek një polinukleotid që kodon polipeptidin, ose një plotësues të tij.
11. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 6 për tu përdorur në trajtimin e një sëmundjeje ose çrregullimi të karakterizuar nga nënshprehja e një polipeptidi tek një subjekt, që përmban dhënien tek subjekti të përbërjes farmaceutike sipas pretendimit 6, ku agjenti terapeutik është një plasmid që kodon polipeptidin ose një variant funksional ose fragmentin e tij.
12. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 6 për tu përdorur në një metodë për të nxitur një përgjigje imune tek një subjekt, ku metoda përmban dhënien tek një subjekt të një përbërjeje farmaceutike sipas pretendimit 6, ku agjenti terapeutik është një oligonukleotid imunostimulues.
13. Një vaksinë që përmban grimcën lipide sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5 dhe një antigjen i shoqëruar me një sëmundje ose patogjen.
14. Një metodë për të përgatitur një grimcë lipide sipas pretendimit 4 ose 5 që përmban hapat e:
 - (i) kombinimin e një përzierjeje lipidesh me një tretësirë ujore zbutëse të acidit nukleik për të prodhuar një përzierje ndërmjetëse që përmban acid nukleik të kapsuluar në grimca lipide, ku acidet nukleike të kapsuluara janë të pranishme në një raport acid nukleik/lipid nga 3 wt% deri në 25 wt%; dhe
 - (ii) rritjen e pH për të neutralizuar të paktën një porcion të ngarkesave sipërfaqësore në grimcat lipid-acid nukleik.

(11) **10636**

(97) EP3468631 / 11/08/2021

(96) 17758602.1 / 08/06/2017

(22) 14/10/2021

(21) AL/P/ 2021/751

(54) **PROCESI I MBIVENDOSJES SË SHTRËSAVE SHUMËQELIZORE**

21/02/2022

(30) 201610101 09/06/2016 GB and 201612253 14/07/2016 GB

(71) Attenborough Dental Laboratories Limited

Viscosa House George Street, Nottingham NG1 3BN, GB

(72) ATTENBOROUGH, Edward John (Viscosa House George Street, Nottingham NG1 3BN); STEVENS, Robert (5 Sheppards Rise, Brinkworth Chippenham SN15 5BE)

(74) FATOS DEGA

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

(57) 1. Një proces i mbivendosjes së shtresave shumëqelizore, ku procesi përfshin hapat e:

- a) formimi i materialit të zemrës (2),
- b) formimi i materialit të kapsulës (kores) (3),
- c) inkapsulimi i zemrës (2) me materialin e kapsulës (3),
- d) shtimi i kapsulës (3) te një substrat, dhe
- e) ekspozimi i kapsulës (3) te të paktën një agjent bioaktivues,

ku procesi i mbivendosjes së shtresave shumëqelizore **karakterizohet me atë** se materiali i kapsulës (3) përmban një polimer të tretshëm në ujë, një përbërës fibroz, dhe një hollues (tretës), dhe ku zemra (2) përmban një ose më shumë qeliza gjitare (1), mjedis kulturimi qelizor dhe një hidroxhel.

2. Një proces sipas pretendimit 1, ku metoda përfshin formimin e një shumësie kapsulash (3), shtimin e një shumësie kapsulash (3) te një substrat dhe ekspozimin e shumësisë së kapsulave (3) te të paktën një agjent bioaktivues.

3. Një proces sipas pretendimit 1, ku qelizat (1) janë qeliza burimore (staminale).

4. Një proces sipas pretendimit 1, ku mjedisi i kulturimit qelizor përmban mjedis rritës përzgjedhës (selektiv), faktor rritës ose bufer.

5. Një proces sipas pretendimit 1, ku hidroxheli përmban cilëndo prej këtyre lëndëve: xhelatinë, polietilen glikol, glicerol, alginat, dekstran-40, trehaloz, ose DMSO.

6. Një proces sipas pretendimit 1, ku zemra (2) përmban edhe të paktën një agjent bioaktivues të përzgjedhur nga grupi i përbërës nga faktorët rritës, frenuesit e rritjes, agjentët antimikrobialë ose agjentët anti-inflamatorë.

7. Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku hapi i formimit të zemrës (2) përfshin kombinimin e një ose më shumë qelizave gjitare (1), të paktën një agjent bioaktivues, një mjedis kulturimi qelizor dhe një hidroxhel.

8. Një proces sipas pretendimit 1, ku polimeri i tretshëm në ujë përmban oksid polietileni dhe/ose polietilen glikol.

9. Një proces sipas pretendimit 1, ku përbërësi fibroz përmban nanofibra bioaktive të kriomiluara, fibra të coptuara me një metodë kriosonike, ose fibra të prera me një metodë litografike.

10. Një proces sipas pretendimit 9, ku fibrat përmbajnë polimere natyrale dhe/ose sintetike.

11. Një proces sipas pretendimit 10, ku polimeret natyrale përmbajnë kolagjen të rrjetëzuar (të ndërlydhur) ose acid hialuronik të rrjetëzuar (të ndërlydhur).

12. Një proces sipas pretendimit 10 ose pretendimit 11, ku polimeret sintetike përmbajnë acide glikolike polilaktide, acide polilaktike, acide poliglikolike ose polikapralaktone.

- 13.** Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve 9 deri 12, ku përbërësi fibroz mbushet me (kridhet në) një enzimë.
- 14.** Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve 9 deri 13, ku përbërësi fibroz mbushet me një absorbues elektromagnetik.
- 15.** Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 14, ku holluesi përmban cilindro prej lëndëve ujë ose tretës organikë.
- 16.** Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 15, ku materiali i kapsulës (3) përmban edhe të paktën një agjent bioaktivues të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga faktorët rritës, frenuesit e rritjes, agjentët antimikrobialë ose agjentët anti-inflamatorë.
- 17.** Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku hapi i inkapsulimit të zemrës (2) me materialin e kapsulës (3) përfshin elektrosprucimin e të dyjave, të zemrës së formuar dhe të materialit të kapsulës (3), bashkëqëndërsisht në një kullë rënieje me ftohje kriogjenike.
- 18.** Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku hapi i shtimit të kapsulës (3) te substrati realizohet me një proces prodhimi shtesë.
- 19.** Një proces sipas pretendimit 18, ku procesi i prodhimit shtesë është cilido prej këtyre proceseve: pjekja (sinterimi) me shpejtësi të lartë, printimi me sprucim boje, printimi me poli-sprucim, spërkatja, depozitimi me rezolucion të lartë, dozimi me shiringë, elektrospërkatja pranë fushës ose rryma aero-zole.
- 20.** Një proces sipas pretendimit 17 ose 18, ku hapi i shtimit përfshin edhe depozitimin e një barriere (pengese) mbi substrat.
- 21.** Një proces sipas pretendimit 20, ku barriera përmban grimca hidrofobike të thata.
- 22.** Një proces sipas pretendimit 21, ku grimcat hidrofobike përmbajnë grimca PTFE.
- 23.** Një proces sipas pretendimit 21 ose pretendimit 22, ku depozitimi i grimcave hidrofobike të thata mbi substrat realizohet me cilindro prej këtyre proceseve: pjekja (sinterimi) me shpejtësi të lartë, printimi me sprucim boje, printimi me poli-sprucim, spërkatja, depozitimi me rezolucion të lartë, dozimi me shiringë, elektrospërkatja pranë fushës ose rryma aero-zole.
- 24.** Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku hapi i ekspozimit të kapsulës (3) te të paktën një agjent bioaktivues përfshin lagjen e kapsulës (3) me një tretje ujore që përmban një ose më shumë agjentë bioaktivues.
- 25.** Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku ekspozimi realizohet me cilindro prej këtyre proceseve: pjekja (sinterimi) me shpejtësi të lartë, printimi me sprucim boje, printimi me poli-sprucim, spërkatja, depozitimi me rezolucion të lartë ose rryma aero-zole.
- 26.** Një proces sipas pretendimit 24 ose 25, ku një ose më shumë agjentë bioaktivues përzgjidhen nga grupi i përbërë nga faktorët rritës, frenuesit e rritjes, agjentët antimikrobialë ose agjentët anti-inflamatorë.

27. Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku hapat d) dhe e) përsëriten njëri pas tjetrit për të shtruar një arradhë tre dimensionale të kapsulës (3).

28. Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku kapsulat (3) të formuara kanë diametër ndërmjet 20µm dhe 50µm.

29. Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku një shumësi kapsulash (3) që përmbajnë lloje qelizash të programuara për prodhimin e një lloji të parë indi shtrohen mbi substratin fqinj me një shumësi kapsulash (3) që përmbajnë lloje qelizash të programuara për prodhimin e një lloji të dytë indi.

30. Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku zemra (2), materiali i kapsulës (3) ose përbërësi fibroz përmban edhe një absorbues (thithës) afër diapazonit të rrezeve infra të kuqe.

(11) **10630**

(97) EP3696074 / 14/07/2021

(96) 19460014.4 / 29/03/2019

(22) 14/10/2021

(21) AL/P/ 2021/753

(54) **ANIJE E TIPIT KATAMARAN**

17/02/2022

(30) 42892319 15/02/2019 PL

(71) Sunreef Venture S.A.

Ul. Doki 1, 80-863 Gdansk, PL

(72) Lashmann, Michal (ul. Wilanowska 12/11, 80-809 Gdansk)

(74) Ditika HOXHA

Rr. "Emin Duraku" , Nr. 6/1, Ap. 4-02

1. (57) Një anije e llojit katamaran e përbërë nga dy skafe (objekte hidrodinamike) (1,2), e lidhur nëpërmjet një lidhësi (urë) (3), ku skafet (1,2) bashkë me lidhësin (3) krijojnë një formë të ngurtë (rigide) e cila përmban hapësirën e përdorshme të anijes, e cila është e pajisur me pajisje propulsi dhe drejtimi, ku anija përmban një platformë të ulur dhe të ngritur (6) bashkë me njësinë e drejtimit të platformës, ku platforma është një pjesë e ndarë e pjesës së pasme të kuvertës dhe ka formën e një skeleti të sheshtë (7) me një mbivendosje të përdorshme (8) të fiksuar në sipërfaqen e kornizës, dhe të paktën një skaj (9) i platformës (6) në pozicionin e sipërm bashkëpunon me të paktën një skaj (10) të pjesës së pasme të kuvertës, me skeletin (7) e platformës (6) të lidhur me skajet horizontale të të paktën dy suporteve (11, 12), ku skaji pasëm vertikal (13) i çdo suporti (11,12) është lidhur nëpërmjet akseve të rrotullimit (14) me një palë krahë të ngurta (rigide) (15,16) në sistemin pantograph, dhe krahët e ngurtë (rigid) (15,16) janë seksione boshe që përmbajnë akse vertikale rrotullimi (17) të lidhur në anën tjetër të krahëve të ngurtë në fjalë (15,16) me murin e lidhësit (3) të trupit të anijes (1,2), ku në secilin çift të krahëve të ngurta (rigide) (15,16) të sistemit pantograph, njëri krah është krahu drejtues (15) dhe krahu tjetër është krahu fiksues (16), në secilën palë krahësh (15,16) është lidhur me anë të boshtit të rrotullimit (18) shufra pistonit cilindër (19) për të ulur dhe ngritur platformën (6), ku një dhomë (20) e cilindrit në fjalë është ngjitur pjerrët në

pjesën fikse të strukturës së anijes, në zonën e lidhësit (3) midis dy skafeve (objekteve hidrodinamike) (1,2), karakterizuar nga fakti që pjesa fikse e strukturës së anijes, në të cilën dhomë e cilindrite (20) për të ngritur dhe ulur platformën (6) është fiksuar në mënyrë të pjerrët, është sipërfaqja e brendshme e pjesës boshe, e cila është shtylla suportuese (5) e pjesës së pasme të nivelit tjetër (4) të anijes.

2. Anija sipas pretendimit 1, karakterizohet në faktin se në njësin e drejtimit (6), pjesa fundore (21) e krahut drejtues (15) ngjitur me suportin (11,12) e platformës (6) është perkulur në lidhje me pjesën tjetër (22) të krahut drejtues (15) në mënyrë që dy pjesët (21,22) e krahut drejtues (15) të formojnë një kënd të gjërë dhe brenda këti bashkimi të dy pjesëve (21,22), pllaka lidhëse (gusset) (23) i janë ngjitur grahut drejtues (15).
3. Anija sipas pretendimit 2, karakterizohet nga fakti se boshti i rrotullimit në fund të shufrës së pistonit cilindër (19) për të ngjitur e ulur platformën (6) është i fiksuar midis pllakave lidhëse (gusset) (23) të secilit krah drejtues (15), midis krahëve të këndit të gjërë dhe përtej boshtit simetrik gjatësor të të dy seksioneve (21,22) të krahut drejtues (15)
4. Anija sipas pretendimit 2 ose 3, karakterizohet nga fakti se pllakat lidhëse (gusset) (23) të secilit krah drejtues (15) kanë një formë të ngjashme me shkronjën L, elementi më i shkurtër i së cilës është drejtuar për sipër dhe ndërvepron me muret e lidhësit (3) të skafeve anësor (1,2) të anijes, përbën një bllokim të pozicionit të sipërm të platformës (6).
5. Anija sipas secilit pretendim nga 1 deri 4, karakterizuar nga fakti se krahu fiksues (16) në secilin çift krahësh (15,16) në sistemin pantograph është një pjesë boshe, e cila përmban një prerje tërthore përgjat gjatësisë së saj duke e ndarë këtë krah (16) në një pjesë fillestare (25) dhe në një pjesë fundore (26), ku pjesët (25,26) të krahut fiksues (16) të prera në këtë mënyrë janë të pajisura me buzë bashkëvepruese (27) që lidhin pjesët në fjalë (25,26) të krahut fiksues bashkë.
6. Anija sipas pretendimit 5, karakterizohet nga fakti se midis buzëve (27) që lidhen me pjesët (25,26) të krahut fiksues (16) ka të paktën një rreze distance për të rregulluar pozicionimin horizontal të platformës (6).
7. Anija sipas pretendimit 1, karakterizohet nga fakti se në pjesën e poshtme të lidhësit (3) midis skafeve (trupa hidrodinamik) të anijes (1,2), ngjitur me platformën (6), në anën e harkuar të anijes, formohet një montim i sediljes me një kapaku suportuese të përkuleshme (29), ku kapaku suportuese i përkuleshëm (29) është lidhur me skajin e sediljes në murin e lidhësit (3) me anë të boshtit rrotullues (32), ku kapaku suportues (29) është pajisur me pajisje për tërheqjen në sipërfaqe dhe uljen e ngarkesave, dhe një assemblazh që siguron ngarkesën në sipërfaqe të kapakut suportues (29), ku kapaku suportues (29) përmban të paktën dy drryna (39) që fiksojnë pozicionin e saj në të kyçur.

8. Anija sipas pretendimit 7, karakterizohet nga fakti se pajisja për për tërheqjen dhe uljen e një ngarkese është një çikrik (33) i montuar në kapakun suportues (29) afer skajeve të lidhjes të kapakut suportues (29) me skaj të sediljes në fundin e lidhësit (3) të trupit të anijes (1,2), ku kapaku i përkulshëm (29) sigurohet në të dy anët me vende montimi të shufrave të pistonit cilindër (36) për mbylljen dhe hapjen e kapakut (29).
9. Anija sipas pretendimeve 7 ose 8, karakterizohet nga fakti se një ngarkesë në sipërfaqen e sipërme të kapakut suportues (29) është një mjet lundrimi personal (31).
10. Anija sipas pretendimit 9, karakterizohet nga fakti se një montim fiks i një mjet lundrimi personal (31) përfshin udhëzues (35) të ngjitur në sipërfaqen e sipërme të kapakut mbartës (29).

(11) **10634**

(97) EP3616706 / 13/10/2021

(96) 19199098.5 / 16/12/2015

(22) 05/11/2021

(21) AL/P/ 2021/809

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

18/02/2022

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

(71) Immatrics Biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tübingen, DE

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

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një peptid që përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID No. 47, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku peptidi i përmendur ka një gjatësi të përgjithshme prej deri në 30 aminoacide, dhe ku peptidi i përmendur ka një aftësi për tu lidhur tek një molekulë e kompleksit kryesor të histopajtueshmërisë njerëzor (MHC) njerëzor të klasës I.
2. Peptidi sipas pretendimit 1, ku peptidi i përmendur ka një gjatësi të përgjithshme prej deri në 16 aminoacide, dhe preferueshëm ku peptidi konsiston në sekuencën aminoacide sipas SEQ ID No. 47.
3. Peptidi sipas Pretendimit 1 ose 2, ku peptidi i përmendur përfshin lidhje jo-peptide, dhe/ose ku peptidi i përmendur është pjesë e një proteine fuzioni që përmban aminoacidet N-fundore të zinxhirit të pandryshueshëm HLA-DR të shoqëruar me antigjen (Ii).

4. Një antitруп, i tretshëm ose i lidhur me membranë, që specifikuohet nga peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, preferueshëm peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3 që është lidhur tek një molekulë MHC.
5. Një receptor i qelizës-T (TCR), i tretshëm ose i lidhur me membranën, që reagon me një ligand HLA, ku ligandi i përmendur ka të paktën 88% ngjashmëri me, dhe preferueshëm konsiston në, sekuencën aminoacide të SEQ ID No. 47, ku opsionalisht TCR e përmendur ofrohet si një molekulë e tretshme dhe për më tej opsionalisht kryen një funksion efektor të mëtejshëm të tillë si një zonë stimuluese për imunitetin ose toksinë.
6. Një acid nukleik, që kodon një peptid sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, ose një vector shprehës që shpreh acidin nukleik.
7. Një qelizë pritëse që përmban peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose acidin nukleik ose vektori nshprehës sipas pretendimit 6, ku qeliza pritëse e përmendur preferueshëm është një antigjen që paraqet qelizë të tillë si një qelizë dendritike, ose një qelizë T ose qelizë NK.
8. Një metodë për të prodhuar peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupin sipas pretendimit 4, ose TCR sipas pretendimit 5, ku metoda përmban mbjelljen e një qelize pritëse sipas pretendimit 7 që paraqet peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose shpreh acidin nukleik ose vektorin shprehës sipas pretendimit 6, dhe izolon peptidin e përmendur, antitrupin e përmendur ose TCR e përmendur nga qeliza pritëse dhe/ose ambjenti i tij i kulturës.
9. Një metodë in vitro për të prodhuar limfocite T të aktivizuara, ku metoda përmban kontaktimin in vitro të qelizave T me molekula MHC të klasës I të ngarkuara me antigjen njerëzor të shprehura në sipërfaqen e një qelize antigjen-paraqitëse të përshtatshme ose një strukture artificiale që imiton një qelizë antigjen-paraqitëse për një periudhë kohore të mjaftueshme për të aktivizuar qelizat T të përmendura në një mënyrë specifike antigjene, ku antigjeni i përmendur është një peptid sipas pretendimit 1 ose 2.
10. Një qelizë T e aktivizuar, e prodhuar me metodën sipas pretendimit 9, që përzgjedhshmërisht njihet një qelizë që paraqet një polipeptid që përmban një sekuencë aminoacide të dhënë në pretendimin 1 ose 2.
11. Një përbërje farmaceutike që përmban të paktën një përbërës aktiv të përzgjedhur nga grupi që konsiston në peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupin sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidin nukleik ose vektorin shprehës sipas pretendimit 6, qelizën pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qelizën T të aktivizuar sipas pretendimit 10, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, dhe opsionalisht, mbushësat dhe/ose stabilizuesit farmaceutikisht të pranueshëm.
12. Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, qeliza pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qeliza T e aktivizuar sipas pretendimit 10, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 11 për tu përdorur në mjekësi.
13. Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, qeliza pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qeliza T e aktivizuar sipas pretendimit 10, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 11 për tu përdorur në trajtimin e kancerit.
14. Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, qeliza pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qeliza T e aktivizuar sipas pretendimit 10, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 11 për tu përdorur sipas pretendimit 13, ku kanceri i përmendur është

përzgjedhur nga grupi i HCC, kanceri i trurit, kanceri i veshkës, kanceri i pankreasit, kanceri i zorrës së trashë ose rektal ose leukemia dhe tumore të tjera që tregojnë një mbishprehje të NKD1.

15. Një set që përmban:

- (a) një konteiner që përmban një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 11, në tretësirë ose në formë të liofilizuar;
- (b) opsionalisht, një konteiner të dytë që përmban një hollues ose tretësirë rindërtuese për formulimin e liofilizuar;
- (c) opsionalisht, instruksione për (i) përdorimin e tretësirës ose (ii) rindërtimin dhe/ose përdorimin e formulimit të liofilizuar, dhe, opsionalisht,
- (d) për më tej përmban një ose më shumë prej (iii) një amortizuesi, (iv) një ho-lluesi, (v) një filtri, (vi) një ageje ose (vii) një shiringe.

(11) **10642**

(97) EP2593693 / 25/08/2021

(96) 11807113.3 / 14/07/2011

(22) 11/11/2021

(21) AL/P/ 2021/835

(54) **MEKANIZËM ME VETËKYÇJE PËR AKTIVIZUES VALVULE**

22/02/2022

(30) 20101022 16/07/2010 NO

(71) Eltorque AS

Julianus Holms veg, 34, 7041 Trondheim, NO

(72) SØRAAS, Terje (c/o Eltorque AS, N-7125 Vanvikan); BRENNVALL, Jon Eirik (Klæbuvegen 141C, N-7031 Trondheim); NÆBB, Tor Erik (Grindabakken 20, 7120 Leksvik)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Mekanizëm i vetëkyçjes (100) për të rrotulluar aktivizuesit, duke lejuar rrotullimin nga njëra anë ndërsa ndalon rrotullimin nga ana tjetër, mekanizmi (100) përmban një ose më shumë grupe rulash (113) dhe të rregulluar midis një strehimi (101) dhe një pjesë lidhje valvule (102) me një formë e cila do të shtypë një nga rulat (113) në secilin grup kundrejt murit të strehimit (101), duke kyçur mekanizmin e vetëkyçjes nëse zbatohet një çift rrotullues nga ana e valvulës dhe që një pjesë e lidhjes së motorit (105) është konfiguruar në mënyrë që të shtypë rulat (113) jashtë pozicionit të kyçjes dhe të lëshojë bllokimin përpara se pjesa e lidhjes së motorit (105) të kontaktojë me pjesën e lidhjes së valvulës (102) dhe të fillojë të transferojë çiftin rrotullues, **që karakterizohet në atë që** një sustë (114) është vendosur ndërmjet secilit prej rulit (113) në një çift, susta (114) ka ngurtësi dhe një gjatësi në mënyrë që të sigurojë një forcë e cila është e mjaftueshme për të mbajtur rulat (113) në pozicion, por jo e mjaftueshme për të shkaktuar fërkim të konsiderueshëm ndërmjet rulave (113) dhe që strehimit (101) dhe në këtë mënyrë të lejojë që një motor të rrotullojë marshin përmes mekanizmit të vetëkyçjes (100) me çift rrotullues relativisht të vogël dhe humbje të fuqisë në mekanizmin e vetëkyçjes (100).

2. Mekanizmi i vetëkyçjes (100) për të rrotulluar aktivizuesit, që lejon rrotullimin nga njëra anë ndërsa ndalon rrotullimin nga ana tjetër, që përmban grupe rulash (113) të vendosur midis një strehimi (101) dhe një pjesë të lidhjes së valvulës (102) me një formë që do të

shtypë një nga rulat (113) në secilin grup në murin e strehimit (101) dhe shkaktonkyçjen nëse mekanizmi tentohet të përdridhet nga ana e valvulës dhe, **që karakterizohet në atë** që një pjesë e lidhjes së motorit (105) është formuar në mënyrë që të shtypë rulat (113) jashtë pozicionit të kyçjes dhe kundrejt pjesës së lidhjes së valvulës (102) dhe transferimin e çiftit rrotullues përmes rulit, ku rulat në një grup (113) ndahen dhe mbahen në vend nga një krah (117) në pjesën e lidhjes së valvulës (102).

3. Mekanizmi i vetëkyçjes (10) për të rrotulluar aktivizuesit sipas pretendimit 2, ku një kunj (108) në pjesën e lidhjes së motorit (105) që shtyp rulin (113) nga pozicioni i kyçjes, gjithashtu shtyp rulin (113) kundrejt krahut (117) dhe, në këtë mënyrë transferon çiftin rrotullues përmes mekanizmit dhe në këtë mënyrë i bën kunjat e transferimit të çift rrotullues (110) të tepërt.

4. Mekanizmi i vetëkyçjes (100) për të rrotulluar aktivizuesit sipas pretendimit 2, ku krahu (117) i jepet një lloj forme trekëndore ku anët në "trekëndësh" nuk janë domosdoshmërisht vija të drejta dhe ku një nga majat në trekëndësh mbërthehet në pjesën e lidhjes së valvulës (102) ndërsa njëra anë ndjek pjesën e brendshme të strehimit (101), e cila pengon që ruli (113) të vijë në kontakt me murin e strehimit (101) kur kunja e lëshimit (108) shtyp rulin (113) kundrejt krahut (117).

5. Mekanizmi i vetëkyçjes (100) për të rrotulluar aktivizuesit sipas pretendimit 4, ku ka dy ose më shumë grupe rulash (113), kunja lirimi (108) dhe disa sipërfaqe kyçjeje (119) në pjesën e lidhjes së valvulës (102), ku grupet janë të vendosura në lidhje me njëra-tjetrën në mënyrë që forcat nga kyçja balancojnë njëra-tjetrën dhe në këtë mënyrë zvogëlojnë konsumimin e kushinetave dhe të bëjnë më të lehtë rrotullimin e mekanizmit (100) nga ana e motorit.

(11) **10648**

(97) EP3250230 / 10/11/2021

(96) 16744125.2 / 28/01/2016

(22) 17/11/2021

(21) AL/P/ 2021/849

(54) **MODULATORËT E AKTIVITETIT PLOTËSUES**

23/02/2022

(30) 201562108772 P 28/01/2015 US; 201562185298 P 25/06/2015 US and PCT/US2015/035473 12/06/2015 WO

(71) RA Pharmaceuticals, Inc.

87 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, US

(72) ELBAUM, Daniel (, Newton, MA 02462); JOSEPHSON, Kristopher (, San Carlos, CA 94070); MA, Zhong (, Lexington, MA 02421); RICARDO, Alonso (, Cambridge, MA 02140); SEYB, Kathleen (, South Boston, MA 02127); TANG, Guo-Qing (, Acton, MA 01720); WANG, Zhaolin (, Wellesley, MA 02481); YE, Ping (, Lexington, MA 02421); ZHENG, Hong (, New York, New York 10003); HOARTY, Michelle, Denise (, Billerica, MA 01821); DHAMNASKAR, Ketki, Ashok (, Cambridge, MA 02139); LARSON, Kelley, Cronin (, Quincy, MA 02169); NIMS, Nathan, Ezekiel (, Winchester, MA 01890); TRECO, Douglas, A. (, Arlington, MA 02476); PERLMUTTER, Sarah, Jacqueline (, Medford, MA 02155)

(74) Krenar Loloçi

Rr. 'Dëshmorët e 4 Shkurtit', Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57) **1.** Një polipeptid i përbërë prej SEQ ID NO: 194 ose SEQ ID NO: 184 për përdorim në një metodë të trajtimit të një çrregullimi-të lidhur-me-C5, metoda që përfshin administrimin e polipeptidit në një dozë prej rreth 0.1 mg/kg deri në rreth 10 mg/kg ku hemoliza në subjekt reduktohet me të paktën 50% në krahasim me nivelet e hemolizës të vërejtura më parë në subjektin e sipërpërmendur.

2. Polipeptidi për përdorim i pretendimit 1, ku polipeptidi i sipërpërmendur administrohet te subjekti i sipërpërmendur në një dozë nga rreth 0.3 mg/kg deri në rreth 3 mg/kg.

3. Polipeptidi për përdorim i pretendimit 2, ku polipeptidi i sipërpërmendur administrohet te subjekti i sipërpërmendur në një dozë prej rreth 0.3 mg/kg.

4. Polipeptidi për përdorimin e çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku administrimi i sipërpërmendur kryhet çdo ditë.

5. Polipeptidi për përdorim i pretendimit 4, ku administrimi i sipërpërmendur kryhet për shtatë ditë.

6. Polipeptidi për përdorimin e çdonjërit prej pretendimeve 1-5, ku çrregullimi-i lidhur-me-C5 është hemoglobinuria paroksizmale e natës.

7. Polipeptidi për përdorim i pretendimit 6, ku subjekti i sipërpërmendur është trajtuar më parë me ECULIZUMAB.

8. Polipeptidi për përdorim i pretendimit 6, ku subjekti i sipërpërmendur gjithashtu po merr trajtim me ECULIZUMAB.

9. Polipeptidi për përdorim i pretendimit 7 ose 8, ku trajtimi me ECULIZUMAB është i paefektshëm.

10. Polipeptidi për përdorimin e e çdonjërit prej pretendimeve 1-9, ku hemoliza në subjekt reduktohet me të paktën 90% në krahasim me nivelet e hemolizës të vëzhguara më parë në subjektin e sipërpërmendur.

(11) **10649**

(97) EP2710114 / 03/11/2021

(96) 12789187.7 / 08/05/2012

(22) 17/11/2021

(21) AL/P/ 2021/850

(54) **PRODHIMI ME PASTËRTI TË LARTË NËN NJËSI SI ANTITRUPA NË MIKROBET E TRANSFORMUARA SI PICHIA PASTORIS**

23/02/2022

(30) 201161488660 P 20/05/2011 US; 201161496860 P 14/06/2011 US; 201161496873 P 14/06/2011 US and 201161525307 P 19/08/2011 US

(71) H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK

(72) MCNEILL, Patricia, Dianne (, Federal Way, WA 98003); JANSON, Nicole (, Edmonds, WA 98026); LESNICKI, Gary, L. (, Woodinville, WA 98072); QI, Pei (, Bothell, WA 98021); LATHAM, John, A. (, Seattle, WA 98119) ;GARCIA-MARTINEZ, Leon, F. (, Woodinville, WA 98072)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) **1.** Një metodë për prodhimin e një kompleksi me shumë nën njësi, që përfshin:

(a) sigurimin e një kulture që përfshin qeliza *Pichia pastoris* që përfshijnë gjene që sigurojnë shprehjen e nën njësive të kompleksit me shumë nën njësi të sipërpërmendur;

(b) shtimin e një bolusi të etanolit të kulturës së sipërpërmendur, i cili rezulton në një përqëndrim të etanolit në kulturën e sipërpërmendur prej mes 0.5% dhe 1.5% (w/v); dhe

(c) shtimin e një furnizimi që përfshin të paktën një burim karboni të fermentueshëm të kulturës së sipërpërmendur, dhe kultivimin e kulturës së sipërpërmendur për të prodhuar kompleksin me shumë nën njësi të sipërpërmendur,

ku kompleksi me shumë nën njësi i sipërpërmendur përfshin një antitrop të plotë ose me gjatësi të plotë që përfshin vargje të polipeptideve të rëndë dhe të lehtë,

ku kompleksi me shumë njësi të sipërpërmendur nuk është një antitруп anti-NGF që përmban sekuencat polipeptide SEQ ID NO: 401 dhe SEQ ID NO: 402.

2. Metoda e pretendimit 1, ku:

- (i) etanoli bolus shton formimin e lidhjeve disulfide të qëndrueshme në lidhje me metodën e njëjtë të ndikuar në mungesën e bolusit të etanolit;
- (ii) metoda e kulturës ul bollëkun relativ të një ose më shumë varianteve të lidhura me produktin në lidhje me metodën e njëjtë të ndikuar në mungesën e bolusit të etanolit;
- (iii) metoda e kulturës ul bollëkun relativ të varianteve të lidhura me produktin që ka një peshë molekulare të dukshme më të lartë ose më të ulët se antitrupi i dëshiruar i sipërpërmendur siç zbulohet nga kromatografia që përjashton madhësinë ose xhel elektroforeza në lidhje me metodën e njëjtë të ndikuar në mungesën e bolusit të etanolit;
- (iv) metoda e kulturës ul bollëkun relativ të antibodies që ka stokiometri jonormale në lidhje me metodën e njëjtë të ndikuar në mungesën e bolusit të etanolit;
- (v) metoda e kulturës ul bollëkun relativ të antibodies që ka lidhje disulfide jonormale në lidhje me metodën e njëjtë të ndikuar në mungesën e bolusit të etanolit;
- (vi) metoda e kulturës ul bollëkun relativ të antibodies që ka cisteina të reduktuara në lidhje me metodën e njëjtë të ndikuar në mungesën e bolusit të etanolit;
- (vii) metoda e kulturës ul bollëkun relativ të antibodies që ka glikozilim jonormal në lidhje me metodën e njëjtë të ndikuar në mungesën e bolusit të etanolit;
- (viii) metoda e kulturës rregullon formimin ose qëndrueshmërinë e lidhjeve disulfide me varg të ndër-rëndë;
- (ix) metoda e kulturës rregullon formimin ose qëndrueshmërinë e lidhjeve disulfide që lidhin vargjet e lehta dhe të rënda të antitrupit të sipërpërmendur;
- (x) metoda e kulturës ul bollëkun relativ të një ose më shumë prej varianteve të lidhura me produktin H1L1, H2L1, dhe H4L4; ose

(xi) metoda e kulturës rrit pastërtinë e antitrupeve të sipërpërmendur në lidhje me metodën e sipërpërmendur të ndikuar në mungesën e bolusit të etanolit të sipërpërmendur.

3. Metoda e pretendimit 1 ose 2, ku:

(i) hapi (b) rezulton në një përqëndrim të etanolit në kulturën e sipërpërmendur prej mes 0.7% dhe 1.5%, ose mes 0.8% dhe 1.25% (w/v);

(ii) hapi (b) rezulton në një përqëndrim të etanolit në kulturën e sipërpërmendur që është 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8% ose 0.9% (w/v);

(iii) hapi (b) rezulton në një përqëndrim të etanolit në kulturën e sipërpërmendur që është 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1.0%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, ose 0.5% (w/v);

(iv) hapi (b) përfshin shtimin e etanolit të kulturës e sipërpërmendur, shtimin e një mbartësi që përfshin etanol të kulturës e sipërpërmendur, shtimin e qelizave të sipërpërmendura të një mjedisi ose mbartës që përfshin etanol, ose zëvendësimin e një pjese të mjedisit të kulturës;

(v) bolusi i etanolit është shtuar të mjedisi i kulturës gjatë një periudhe kohore mes 1 dhe 20 minutave;

(vi) hapi (c) përfshin sigurimin e oksigjenit të qelizave të sipërpërmendura;

(vii) hapi (c) përfshin sigurimin e oksigjenit të qelizave të sipërpërmendura duke agjitur kulturën;

(viii) hapi (c) përfshin sigurimin e oksigjenit të qelizave të sipërpërmendura duke kontaktuar kulturën e sipërpërmendur me një përzierje gazi që përfshin oksigjen;

(ix) hapi (c) përfshin shtimin e një furnizimi që përfshin një ose më shumë prej glukozë, etanol, citrat, sorbitol, ksilozë, trehalozë, arabinozë, galaktozë, fruktozë, melibiozë, laktozë, maltozë, ramnozë, ribozë, manozë, manitol, dhe rafinozë;

(x) metoda e kulturës më tej përfshin mbajtjen e përqëndrimit të etanolit mes një pike të caktuar të sipërme dhe një pike të caktuar të poshtme gjatë hapit (c);

(xi) metoda e kulturës më tej përfshin mbajtjen e përqëndrimit të etanolit mes një pike të caktuar të sipërme dhe një pike të caktuar të poshtme gjatë hapit (c), ku pika

e caktuar e poshtme e sipërpërmendur është 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8% ose 0.9% (w/v);

(xii) metoda e kulturës më tej përfshin mbajtjen e përqëndrimit të etanolit mes një pike të caktuar të sipërme dhe një pike të caktuar të poshtme gjatë hapit (c) ku pika e caktuar e sipërme e sipërpërmendur është 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1.0%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, ose 0.6% (w/v); ose

(xiii) metoda e kulturës më tej përfshin mbajtjen e përqëndrimit të etanolit mes një pike të caktuar të sipërme dhe një pike të caktuar të poshtme gjatë hapit (c), ku pika e caktuar e poshtme e sipërpërmendur është 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8% ose 0.9% (w/v) dhe pika e caktuar e sipërme e sipërpërmendur është 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1.0%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, ose 0.6% (w/v).

4. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku:

(i) përqëndrimi i etanolit është mbajtur në një pikë të caktuar gjatë hapit (c);

(ii) përqëndrimi i etanolit është mbajtur në një pikë të caktuar i cili është 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, ose 1.5% (w/v) gjatë hapit (c);

(iii) hapi (c) përfshin mbajtjen e përqëndrimit të etanolit në kulturën e sipërpërmendur mes 0.7% dhe 1.5%, ose mes 0.8% dhe 1.25% (w/v);

(iv) përqëndrimi i etanolit në kulturën e hapit (c) është mbajtur duke kontrolluar prodhimin e etanolit nga qelizat e sipërpërmendura ose duke shtuar etanolin te kultura e sipërpërmendur;

(v) përqëndrimi i etanolit në kulturën e hapit (c) është mbajtur duke kontrolluar prodhimin e etanolit nga qelizat e sipërpërmendura ose duke shtuar etanolin te kultura e sipërpërmendur, ku hapi i kontrollit të prodhimit të etanolit përfshin kontrollimin e një ose më shumë prej përqëndrimit të glukozës, disponueshmërisë së oksigjenit, intensitetit të agjitacionit, presionit të gazit, shpejtësisë së rrjedhës së ajrit të furnizuar ose përzierjeve të tjera të gazit, viskozitetit të kulturës, dendësisë së kulturës, përqëndrimit të oksigjenit në ajrin e furnizuar ose përzierjet e tjera të gazit, dhe temperaturës;

(vi) koha mes hapit (a) dhe hapit (b) është më pak se 72 orë, më pak se 48 orë, më pak se 24 orë, më pak se 12 orë, më pak se 9 orë, më pak se 6 orë, më pak se 5 orë, më pak se 4 orë, më pak se 3 orë, më pak se 90 minuta, më pak se 30 minuta, më pak se 5 minuta, ose më pak se 1 minutë;

(vii) koha mes hapit (b) dhe hapit (c) është më pak se 10 orë, më pak se 9 orë, më pak se 8 orë, më pak se 7 orë, më pak se 6 orë, më pak se 5 orë, më pak se 4 orë, më pak se 3 orë, më pak se 2 orë, më pak se 90 minuta, më pak se 80 minuta, më pak se 70 minuta, më pak se 60 minuta, më pak se 50 minuta, më pak se 40 minuta, më pak se 30 minuta, më pak se 20 minuta, më pak se 10 minuta, më pak se 5 minuta, ose më pak se 1 minutë;

(viii) kultura e hapit (a) është prodhuar duke shtuar një burim karboni te kultura e sipërpërmendur, dhe kultivimin e kulturës së sipërpërmendur derisa burimi i karbonit është varfëruar;

(ix) kultura e hapit (a) është prodhuar duke shtuar një burim karboni te kultura e sipërpërmendur, dhe kultivimin e kulturës së sipërpërmendur derisa burimi i karbonit është varfëruar, ku burimi i karbonit i sipërpërmendur përfshin një ose më shumë prej: glicerol, glukozë, etanol, citrat, sorbitol, ksilozë, trehalozë, arabinozë, galaktozë, fruktozë, melibiozë, laktozë, maltozë, ramnozë, ribozë, manozë, manitol, dhe rafinozë.

(x) kultura e hapit (a) është prodhuar duke shtuar një burim karboni te kultura e sipërpërmendur, dhe kultivimin e kulturës së sipërpërmendur derisa burimi i karbonit është varfëruar ku varfërimi i burimit të karbonit është përcaktuar nga zbulimi i një rënie në aktivitetin metabolik të qelizave të sipërpërmendura të *Pichia pastoris*;

(xi) kultura e hapit (a) është prodhuar duke shtuar një burim karboni te kultura e sipërpërmendur, dhe kultivimin e kulturës së sipërpërmendur derisa burimi i karbonit është varfëruar ku varfërimi i burimit të karbonit është përcaktuar nga zbulimi i një rënie në aktivitetin metabolik të qelizave të sipërpërmendura të *Pichia pastoris*, ku ulja e sipërpërmendur në aktivitetin metabolik të qelizave të sipërpërmendura të *Pichia pastoris* është identifikuar nga zbulimi i një rënie në konsumin e oksigjenit nga qelizat e sipërpërmendura *Pichia pastoris*, duke zbuluar

një rritje në pH në kulturë, duke zbuluar stabilizimin e masës qelizore të lagësht, ose duke zbuluar një rritje në përqëndrimin e amoniakut në kulturë; ose

(xii) kultura e hapit (a) është prodhuar duke shtuar një burim karboni te kultura e sipërpërmendur, dhe kultivimin e kulturës së sipërpërmendur derisa burimi i karbonit është varfëruar ku varfërimi i burimit të karbonit është përcaktuar nga zbulimi i një rënie në aktivitetin metabolik të qelizave të sipërpërmendura të *Pichia pastoris*, ku ulja e sipërpërmendur në aktivitetin metabolik të qelizave të sipërpërmendura të *Pichia pastoris* është identifikuar nga zbulimi i një rënie në konsumin e oksigjenit nga qelizat e sipërpërmendura *Pichia pastoris*, duke zbuluar një rritje në pH në kulturë, duke zbuluar stabilizimin e masës qelizore të lagësht, ose duke zbuluar një rritje në përqëndrimin e amoniakut në kulturë, ku ulja e sipërpërmendur në konsumin e oksigjenit nga qelizat e sipërpërmendura *Pichia pastoris* është identifikuar duke zbuluar një rritje në përqëndrimin e oksigjenit të tretur në kulturën e sipërpërmendur.

5. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku:

- (i) qelizat *Pichia pastoris* përfshijnë gjene të integruara në gjenomin e tyre që sigurojnë shprehjen e antitrupit të sipërpërmendur ku gjenet e sipërpërmendura janë integruar në një ose më shumë lokacione gjenomike;
- (ii) qelizat *Pichia pastoris* përfshijnë gjene të integruara në gjenomin e tyre në lokacione të zgjedhura nga grupi i përbërë prej lokacionit pGAP, lokacionit 3' AOX TT; PpURA5; OCH1; AOX1; HIS4; GAP; pGAP; 3' AOX TT; ARG; dhe lokacionit HIS4 TT;
- (iii) gjenet që kodojnë nën njësitë e antitrupit janë shprehur nën kontrollin e një promotori induktiv ose konstitutiv;
- (iv) gjenet që kodojnë nën njësitë e antitrupit janë shprehur nën kontrollin e një promotori induktiv të zgjedhur nga grupi i përbërë prej AOX1, CUP1, tetraciklinë induktiv, tiaminë induktiv, dhe promotorë FLD1;
- (v) të paktën një prej gjeneve që kodojnë said subunits of antitrupi janë shprehur nën kontrollin e a promoter të zgjedhur nga grupi i përbërë prej: the CUP1, AOX1, ICL1, gliceraldehyd-3 -fosfat dehidrogjenazë (GAP), FLD1, ADH1, alkool

dehidrogenazë II, GAL4, PHO3, PHO5, dhe Pyk promotorë, promotorë tetraciklinë induktiv, promotorë tiaminë induktiv, promotorë kimerikë të derivuar prej tyre, promotorë të majasë, promotorë të gjitarëve, promotorë të insekteve, promotorë të bimëve, promotorë të zvarranikëve, promotorë të amfibëve, promotorë viral, dhe promotorë të shpendëve; dhe/ose

(xi) qelizat *Pichia pastoris* janë qeliza diploide, tetraploide, ose poliploide.

6. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-5, më tej që përfshin të paktën një prej të mëposhtmeve:

(i) pastrimin e antitrupit të sipërpërmendur nga qelizat e sipërpërmendura *Pichia pastoris* ose nga mjedisi i kulturës;

(ii) pastrimin e antitrupit të sipërpërmendur nga një përbërës brendaqelizor, citoplazma, nukleoplazma, ose një membranë e qelizave të sipërpërmendura *Pichia pastoris*;

(iii) qelizat *Pichia pastoris* sekretojnë antitrupin e sipërpërmendur te mjedisi i kulturës;

(iv) pastrimin e antitrupit të sipërpërmendur nga mjedisi i kulturës i sipërpërmendur;

(v) antitrupi përfshin një antitrup monospecifik ose bispecifik;

(vi) antitrupi përfshin një antitrup human ose një antitrup të humanizuar;

(vii) antitrupi përfshin një antitrup të humanizuar ku antitrupi i humanizuar i sipërpërmendur është prej origjinës së miut, miut të kanaleve, lepurit, dhisë, deles, ose lopës;

(viii) antitrupi përfshin një antitrup të humanizuar prej origjinës së lepurit;

(ix) antitrupi përfshin një antitrup monovalent, bivalent, ose multivalent;

(x) antitrupi është pastruar nga kultura e sipërpërmendur nga afiniteti i proteinës A dhe/ose proteinës G;

(xi) të paktën një prej gjeneve që sigurojnë shprehjen e një nën njësie të antitrupit të sipërpërmendur në të paktën një prej qelizave të sipërpërmendura *Pichia pastoris* në panelin e sipërpërmendur është optimizuar për shprehjen në qelizën e sipërpërmendur të majasë;

(xii) pastërtinë e antitrupit të sipërpërmendur është vlerësuar nga matja e fraksionit të antitrupit të prodhuar nga qeliza e sipërpërmendur e majasë që është përmbajtur në komplekse të antitrupave që kanë rrezen e pritshme hidrodinamike të dukshme, është përmbajtur në komplekse të antitrupave që kanë peshën molekulare të pritshme, dhe / ose në mënyrë specifike lidh një target të antitrupit të sipërpërmendur ;

(xiii) redimenti i antitrupit të sipërpërmendur është vlerësuar nga përcaktimi i sasisë së antitrupit të prodhuar nga qelizat e sipërpërmendura të majasë duke zbritur çdo variant të lidhur me produktin që është i glikoziluar në mënyrë jonormale, të përmbajtur në komplekse të antitrupave përveç komplekseve që kanë rrezen e pritshme hidrodinamike të dukshme, të përmbajtura në komplekse të antitrupave që kanë peshën molekulare të pritshme, dhe / ose që dështojnë të lidhen në mënyrë specifike te targeti i antitrupit të sipërpërmendur dhe pesha molekulare e komplekseve të sipërpërmendura të antitrupave është opsionalisht e përcaktuar nga SDS-PAGE jo-reduktuese;

(xiv) metoda e sipërpërmendur më tej përfshin pastrimin e antitrupit të sipërpërmendur;

(xv) qelizat e kulturës prodhojnë një titër pluskues antitrupi prej të paktën 100 mg / L, të paktën 150 mg / L, të paktën 200 mg / L, të paktën 250 mg / L, të paktën 300 mg / L, mes 100 dhe 300 mg / L, mes 100 dhe 500 mg / L, mes 100 dhe 1000 mg / L, të paktën 1000 mg / L, të paktën 1250 mg/liter, të paktën 1500 mg/liter, të paktën 1750 mg/liter, të paktën 2000 mg/liter, të paktën 10000 mg/liter, ose më shumë;

(xvi) një ose më shumë nën njësi të antitrupit të sipërpërmendur janë shprehur nga më shumë se një kopje gjeni;

(xvii) antitrupi është shprehur nga mes 1-10 kopje të një gjeni që kodojnë vargun e lehtë të antitrupit të sipërpërmendur dhe nga 1-10 kopje të një gjeni që kodojnë vargun e rëndë të antitrupit të sipërpërmendur, opsionalisht të integruar në gjenomin e qelizave të sipërpërmendura;

(xviii) gjenet që sigurojnë shprehjen e antitrupit të sipërpërmendur janë përmbajtur në një element kromozomik, plasmid, ose kromozom artificial;

(xix) qelizat *Pichia pastoris* përfshijnë më shumë kopje të gjeneve që sigurojnë shprehjen e vargut të lehtë të antitrupit të sipërpërmendur se kopjet e gjeneve që sigurojnë shprehjen e vargut të rëndë të antitrupit të sipërpërmendur;

(xx) qelizat e kultivuara përfshijnë më shumë kopje të gjeneve që sigurojnë shprehjen e vargut të lehtë të antitrupit të sipërpërmendur se kopjet e gjeneve që sigurojnë shprehjen e vargut të rëndë të antitrupit të sipërpërmendur, ku numri respektiv i kopjeve të gjeneve që kodojnë vargun e rëndë të antitrupit të sipërpërmendur dhe numri i kopjeve të gjeneve që kodojnë vargun e lehtë të antitrupit të sipërpërmendur në qelizat e sipërpërmendura janë: 2 dhe 2, 2 dhe 3, 3 dhe 3, 3 dhe 4, 3 dhe 5, 4 dhe 3, 4 dhe 4, 4 dhe 5, 4 dhe 6, 5 dhe 4, 5 dhe 5, 5 dhe 6, ose 5 dhe 7; dhe

(xxi) qelizat e kultivuara përfshijnë më shumë kopje të gjeneve që sigurojnë shprehjen e vargut të lehtë të antitrupit të sipërpërmendur se kopjet e gjeneve që sigurojnë shprehjen e vargut të rëndë të antitrupit të sipërpërmendur, dhe më tej ku numri respektiv i kopjeve të gjeneve që kodojnë vargun e rëndë të antitrupit të sipërpërmendur dhe numri i kopjeve të gjeneve që kodojnë vargun e lehtë të antitrupit të sipërpërmendur në qelizat e sipërpërmendura janë: 2 dhe 1, 3 dhe 1, 4 dhe 1, 5 dhe 1, 6 dhe 1, 7 dhe 1, 8 dhe 1, 9 dhe 1, 10 dhe 1, 1 dhe 2, 2 dhe 2, 3 dhe 2, 4 dhe 2, 5 dhe 2, 6 dhe 2, 7 dhe 2, 8 dhe 2, 9 dhe 2, 10 dhe 2, 1 dhe 3, 2 dhe 3, 3 dhe 3, 4 dhe 3, 5 dhe 3, 6 dhe 3, 7 dhe 3, 8 dhe 3, 9 dhe 3, 10 dhe 3, 1 dhe 4, 2 dhe 4, 3 dhe 4, 4 dhe 4, 5 dhe 4, 6 dhe 4, 7 dhe 4, 8 dhe 4, 9 dhe 4, 10 dhe 4, 1 dhe 5, 2 dhe 5, 3 dhe 5, 4 dhe 5, 5 dhe 5, 6 dhe 5, 7 dhe 5, 8 dhe 5, 9 dhe 5, 10 dhe 5, 1 dhe 6, 2 dhe 6, 3 dhe 6, 4 dhe 6, 5 dhe 6, 6 dhe 6, 7 dhe 6, 8 dhe 6, 9 dhe 6, 10 dhe 6, 1 dhe 7, 2 dhe 7, 3 dhe 7, 4 dhe 7, 5 dhe 7, 6 dhe 7, 7 dhe 7, 8 dhe 7, 9 dhe 7, 10 dhe 7, 1 dhe 8, 2 dhe 8, 3 dhe 8, 4 dhe 8, 5 dhe 8, 6 dhe 8, 7 dhe 8, 8 dhe 8, 9 dhe 8, 10 dhe 8, 1 dhe 9, 2 dhe 9, 3 dhe 9, 4 dhe 9, 5 dhe 9, 6 dhe 9, 7 dhe 9, 8 dhe 9, 9 dhe 9, 10 dhe 9, 1 dhe 10, 2 dhe 10, 3 dhe 10, 4 dhe 10, 5 dhe 10, 6 dhe 10, 7 dhe 10, 8 dhe 10, 9 dhe 10, 10 dhe 10.

7. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku:

(i) kultura e hapit (c) është rritur në një mjedis prodhimi;

- (ii) kultura e hapit (c) është rritur në një mjedis prodhimi që përfshin një mjedis minimal;
- (iii) kultura e hapit (c) është rritur në një mjedis prodhimi që përfshin një mjedis minimal që i mungojnë agjentë selektivë.;
- (iv) kultura e hapit (c) është rritur në një mjedis prodhimi që përfshin një mjedis minimal që i mungojnë amino acide të para-formuar ose biomolekula komplekse të tjera;
- (v) kultura e hapit (c) është rritur në një mjedis prodhimi që përfshin një mjedis kompleks;
- (vi) kultura e hapit (c) është rritur në një mjedis prodhimi që përfshin një mjedis kompleks që përfshin një ose më shumë prej ekstraktit të majasë, peptoneve të sojës, dhe peptoneve bimore të tjera;
- (vii) kultura e hapit (c) është rritur në një dendësi të lartë qelizore;
- (viii) kultura e hapit (c) është rritur në një dendësi qelizore e cila është të paktën 50 g/L;
- (ix) kultura e hapit (c) është rritur në një dendësi qelizore e cila është të paktën 100 g/L;
- (x) kultura e hapit (c) është rritur në një dendësi qelizore e cila është të paktën 300 g/L;
- (xi) kultura e hapit (c) është rritur në një dendësi qelizore e cila është të paktën 400 g/L;
- (xii) kultura e hapit (c) është rritur në një dendësi qelizore e cila është të paktën 500 g/L;
- (xiii) kultura e hapit (c) është rritur në një dendësi qelizore e cila është të paktën 750 g/L;
- (xiv) qelizat *Pichia pastoris* të hapit (c) janë kultivuar për të paktën 20 dyfishime dhe mbajnë nivele të larta të shprehjes së antitritupit të sipërpërmendur pas të paktën 20 dyfishimeve të sipërpërmendura;
- (xv) qelizat *Pichia pastoris* të hapit (c) janë kultivuar për të paktën 50 dyfishime dhe mbajnë nivele të larta të shprehjes së antitritupit të sipërpërmendur pas të paktën 50 dyfishimeve të sipërpërmendura; ose

(xvi) qelizat *Pichia pastoris* të hapit (c) janë kultivuar për të paktën 100 dyfishime dhe mbajnë nivele të larta të shprehjes së antitropit të sipërpërmendur pas të paktën 100 dyfishimeve të sipërpërmendura.

8. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-7 ku të paktën një nën njësi e antitropit është koduar nga një gjen që përfshin një sinjal sekretimi ku opsionalisht sinjalimi i sekretimit përfshin një ose më shumë polipeptide të zgjedhura nga grupi i përbërë prej: SEQ ID NOS: 414 deri në 437 dhe ndonjë kombinim i tyre.

9. Metoda e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8 ku kompleksi me shumë nën njësi nuk i përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:5-10, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS: 15-20, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:25-30, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:35-40, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:45-50, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:55-60, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:65-70, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:75-80, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:85-90, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:95-100, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS: 105-110, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS: 115-120, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS: 125-130, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:135-140, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS: 145-150, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS: 155-160, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:165-170, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:175-180, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:185-190, nuk përmban të gjashtë sekuencat CDR të SEQ ID NOS:195-200.

10. Metoda e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku kompleksi me shumë nën njësi nuk është një antitrop anti-NGF.

11. Metoda e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8 ose 10 ku kompleksi me shumë nën njësi nuk përmban të paktën një, të paktën dy, të paktën tre, të paktën katër, ose të paktën pesë prej CDR të përmbajtura në ndonjërin prej antitropave të

mëposhtëm: një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID Nos 5-10, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs:15-20, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 25-30, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 35-40, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 45-50, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 55-60, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 65-70, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 75-80, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 85-90, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 95-100, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 105-110, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 115-120, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 125-130, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 135-140, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 145-150, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 155-160, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 165-170, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 175-180, një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 185-190, ose një antitrup që ka sekuencat CDR të SEQ ID NOs: 195-200 dhe opsionalisht që ka specifike lidhëse për NGF.

(11) **10650**

(97) EP3366283 / 01/09/2021

(96) 18165545.7 / 17/01/2005

(22) 17/11/2021

(21) AL/P/ 2021/851

(54) **FORMULIMI DHE PROCESIMI I KOMPRESIMIT TË DREJTPËRDREJTË**
23/02/2022

(30) 537706 P 20/01/2004 US and 604274 P 25/08/2004 US

(71) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

(72) KOWALSKI, James (Novartis Pharmaceuticals Corporation One Health Plaza, East

Hanover NJ 07936-1080); LAKSHMAN, Jay Parthiban (169 Candlewick Lane,

Bridgewater, NJ 08807); PATEL, Arun P. (10 East Maple Avenue, Succasunna, NJ 07876)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) **1.** Një tabletë farmaceutike e kompresuar drejtpërdrejtë, ku shpërndarja

përfshin grimcat që përfshijnë një frenues DPP-IV i cili është (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidine në formë të lirë ose në formën e kripës shtesë të acidit, dhe ku

- i) të paktën 80% e madhësisë së grincës së shpërndarjes që përfshin (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidine në formë të lirë ose në formën e kripës shtesë të acidit në tabletë është ndërmjet 10 µm dhe 250 µm dhe të paktën 35% e madhësisë së grincës së shpërndarjes së grincës që përfshin (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidine në formë të lirë ose në formën

e kripës shtesë të acidit në tabletë është ndërmjet 50 µm dhe 150 µm, siç është matur nga difraksioni i lazerit;

- ii) përmbajtja ujore e tabletës është më pak se 5% pas 1 jave në 25°C dhe 60% lagëshirë dhome; dhe
- iii) trashësia e tabletës te raporti i peshës së tabletës është nga 0.002 deri në 0.06 mm/mg.

2. Tableta farmaceutike e kompresuar drejtpërdrejtë e pretendimit 1, ku tableta përfshin ndërmjet 20mg dhe 120mg të (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidine ose një kripë shtesë farmaceutikisht e pranueshme e acidit të saj.
3. Tableta farmaceutike e kompresuar drejtpërdrejtë e pretendimit 1, ku tableta përfshin ndërmjet 25mg dhe 100mg të (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidine ose një kripë shtesë farmaceutikisht e pranueshme e acidit të saj.
4. Tableta farmaceutike e kompresuar drejtpërdrejtë e çdo pretendimi të mëparshëm që përfshin (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidine dhe një hollues farmaceutikisht i pranueshëm, ku pesha e (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidine në një peshë të thatë bazuar në raportin e peshës së tabletës së holluesit është nga 0.5 deri në 0.25.
5. Tableta farmaceutike e kompresuar drejtpërdrejtë e pretendimit 4, ku pesha e (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidine në një peshë të thatë bazuar në raportin e peshës së tabletës së holluesit është nga 0.4 deri në 0.28.
6. Tableta farmaceutike e kompresuar drejtpërdrejtë e çdo pretendimi të mëparshëm, ku trashësia e tabletës te raporti i peshës është nga 0.01 deri në 0.03 mm/mg.
7. Tableta farmaceutike e kompresuar drejtpërdrejtë e çdo pretendimi të mëparshëm, ku tableta përfshin (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidine

në formë të lirë ose në formën e kripës shtesë të acidit, celulozë mikrokristaline, laktozë, glikolat amidon natriumi dhe stearat magnezi.

8. Tableta farmaceutike e kompresuar drejtpërdrejtë e çdo pretendimi të mëparshëm, ku tableta përfshin celulozë mikrokristaline.

(11) **10651**

(97) EP3709957 / 01/09/2021

(96) 18830711.0 / 16/11/2018

(22) 17/11/2021

(21) AL/P/ 2021/852

(54) **W/O EMULSION PËR NGOPJEN E PËLHURAVE JO TË ENDURA**
23/02/2022

(30) 102017127199 17/11/2017 DE

(71) Dr. Schumacher GmbH

Am Roggenfeld 3, 34323 Malsfeld, DE

(72) BALLEZ, Mike (c/o Dr. Schumacher GmbH Am Roggenfeld 3, 34323 Malsfeld);

FUSS, Julia (c/o Dr. Schumacher GmbH Am Roggenfeld 3, 34323 Malsfeld) ;NIELSEN,

Jens (c/o Dr. Schumacher GmbH Am Roggenfeld 3, 34323 Malsfeld)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) 1. W/O emulsion për ngopjen e pëlhurave jo të endura, që përmbajnë

- 10 - 60 % sipas peshës së vajit vegjetal,

- 0.1 - 25 % sipas peshës së zbutësve,

- 10 - 50 % sipas peshës së ujit,

- një emulsifikues lipofilik,

- një kripë joorganike,

- të paktën një antioksidant,

karakterizuar në atë që emulsifikuesi është poligliceril-4

diisostearate/polihidroksistearate/sebacate dhe viskoziteti i emulsifikuesit është 250 - 600 mPa·s, i përcaktuar duke përdorur sistemin matës DIN 33 në përputhje me ISO 53019 në një temperaturë prej 293.15 K dhe në shpejtësi rrotullimi prej 500 r/min.

2. W/O emulsion sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** vaji vegjetal është zgjedhur nga grupi i përbërë nga vaj luledielli, vaj rapese, vaj bajame, vaj jojoba, vaj avokado, vaj kokosi dhe përzjerjet e tyre.

3. W/O emulsion sipas secilit prej pretendimeve 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** emulsifikuesi mbahet në një raport prej 1:10 deri 1:20 në fazën vajore.

4. W/O emulsion sipas secilit prej pretendimeve parardhëse, **karakterizuar në atë që** zbutësi përmban vaj esteri dhe/ose dialkil eter.

5. W/O emulsion sipas secilit prej pretendimeve parardhëse, **karakterizuar në atë që** pjesa sipas peshës së antioksidantit është 0.01-0.025 % sipas peshës për % sipas peshës së fazës vajore.
6. Procesi për prodhimin e W/O emulsion sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, **karakterizuar në atë që** një fazë ujore që përmban ujë, një kripë inorganike dhe të paktën një antioksidant është shtuar në fazën vajore që përmban emulsifikues poligliceril-4 diisostearate/polihidroksistearate/sebacate ndërsa trazohet.
7. Procesi sipas pretendimit 6, **karakterizuar në atë që** prodhimi i W/O emulsion ndodh plotësisht në temperaturën e dhomës.
8. Pecetë e lagur që përmban një pëlhurë të paendur, **karakterizuar në atë që** pëlhura e paendur është e ngopur me një W/O emulsion sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5.
9. Metoda për prodhimin e një pecete të lagur sipas pretendimit 8, **karakterizuar në atë që** W/O emulsion është aplikuar në një pëlhurë të paendur duke përdorur një njësi grykë (1) që ka një shumicë të tubave të daljes (2), secili tub i jashtëm (2) që ka një shumicë të hapjeve të jashtme (3) të cilat janë të vendosura në një prerje (5) e cila është e rregulluar në drejtimin gjatësor të tubit të daljes (2) dhe shtrihet të paktën mbi një pjesë të gjatësisë (4) të tubit të daljes (2).
10. Metoda sipas pretendimit 9, **karakterizuar në atë që** W/O emulsion me daljen nga hapjet e daljes (3) i rregulluar në tubat e daljes (2) fillimisht mblidhet brenda zgavrës (5) dhe më pas aplikohet në pëlhurën e paendur.

(11) **10632**

(97) EP3384917 / 15/09/2021

(96) 16871127.3 / 09/11/2016

(22) 17/11/2021

(21) AL/P/ 2021/853

(54) **METODE PER PRODHIMIN E BASHKUESIT HIALURONIDAZE ME DERIVATET POLIETILENEPIPERAZIN DHE PERDORIMI I BASHKUESIT TE PRODHUAR**

18/02/2022

(30) 2015152036 04/12/2015 RU

(71) Obshchestvo S Ogranichennoy Otvetstvennostyu "NPO Petrovaks Farm"

Ul. Sosnovaya 1 Moskovskaya obl., Podolsk 142143, RU

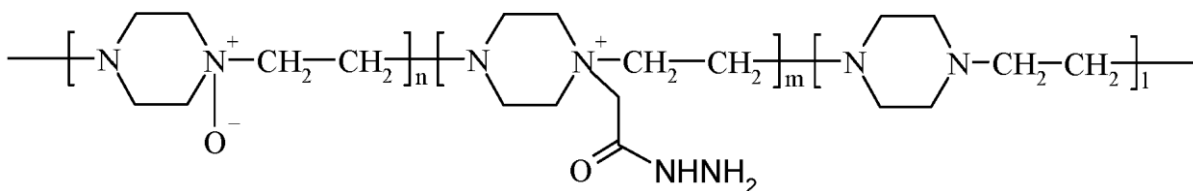
(72) NEKRASOV, Arkadii Vasilevich (ul. Kuntsevskaya 4korp. 1 kv. 420, Moscow 121351); KARAPUTADZE, Temuri Musaevich (ul. Akademika Vargi 8kv. 1, Moscow 117113); MEDVEDEV, Sergei Alekseevich (ul. Zuzinskaya 4korp. 5 kv. 232, Moscow 117418); KOZUKOV, Alexander Vladimirovich (ul. Ignata Titova 7kv. 257, Krasnogorsk 143400); KARAPUTADZE, Nino Temurievna (ul. Akademika Vargi 8kv. 1, Moscow 117113)

(74) Aleksandra Meçaj

Rruga "Reshit Çollaku", Pall.Shallvare, Shk.5, Ap.70/4, Tirane

(57) 1. Metodë për përgatitjen e bashkimit aktiv të enzimës hialuronidazës me një kopolimer që përmban N-oksidi 1,4- etilen piperazin dhe (N-karboksimetil)-1,4-etilen piperazinium halogjenid me përdorimin e metodës azide të bashkimit, pastrimit, përqendrimit dhe tretjes ose tharjes me ngrirje, **karakterizuar në atë që** bashkimi është kryer me përdorimin e kopolimerit të tretshëm në ujë, i cili është një kopolimer N-oksidi 1,4-

etilen piperazin, hidrazid i (N-karboksimetil)-1,4-etilen piperazinium dhe 1,4-etilen piperazin i formulës së përgjithshme



në të cilën n është në shkallën nga 40 % deri 90 % të numrit total të njësive;
m është në shkallën nga 3 në 20 % të numrit total të njësive;

$$n + m + l = 100 \%,$$

të përftuar nga poli-1,4-etilen piperazin nëpërmjet rrugës së oksidimit, alkilimit, dhe hidrazinolisës, në të cilën oksidimi është kryer nga peroksid hidrogjeni në prani të uresë, në të cilën alkilimi është mbajtur nëpërmjet estereve alkil të acidit haloacetik, ku hapat e alkilimit dhe hidrazinolisës kombinohen.

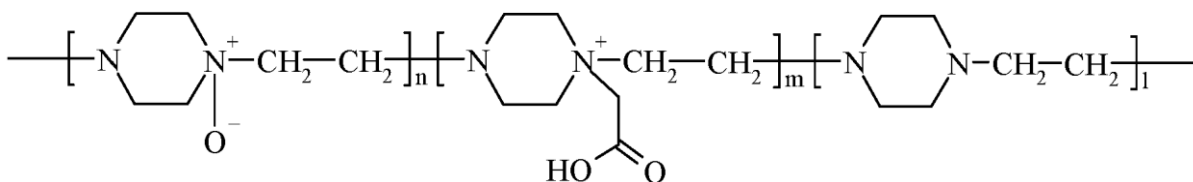
2. Metoda e pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** hapi i oksidimit është mbajtur me shtimin e 1 deri në 10 %, preferueshëm 3 deri në 6 wt % të uresë për masë totale të ushqimit të reaksionit, duke përfshirë ujë.

3. Metoda e pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** pastrimi është një procedurë tri-hapëshe larjeje me ujë pastrues mbi kasetë gjysmëtransparente me limit më të ulët të grimcave të prera që variojnë nga 1 deri në 30 kDa me mbarimin e oksidimit, alkilimit dhe hidrazinolisës, po ashtu edhe hapat e bashkimit.

4. Metoda e pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** bashkimi është bërë me përdorimin e kopolimerit të tretshëm në ujë të N-oksidi poli-1,4-etilen piperazin që përmban në zinxhirin e tij nga 3 deri në 20 % të grupeve hidrazide.

5. Metoda e pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** bashkimi me hialuronidazën është kryer duke përdorur metodën azide në temperatura që variojnë nga 0 deri 25 °C.

6. Metodë për përgatitjen e bashkimit aktiv të enzimës hialuronidazë me kopolimer që përmban N-oksidi 1,4-etilen piperazin dhe (N-karboksimetil)-1,4-etilen piperazinium halogjenid me përdorim të metodës karbodiimide të bashkimit, pastrimit, tretjes dhe përqëndrimit ose tharjes me ngrirje, **karakterizuar në atë që** bashkimi është kryer me përdorimin e kopolimerit të tretshëm në ujë, i cili është një kopolimer N-oksidi 1,4-etilen piperazin, (N-karboksimetil)-1,4-etilen piperazinium dhe 1,4-etilen piperazin e formulës së përgjithshme



ku n varion nga 40 % deri në 90 % e numrit total të njësive;
m varion nga 3 deri në 40 % e numrit total të njësive;

$$n + m + l = 100 \%,$$

e përftuar nga poli-1,4-etilen piperazin nëpërmjet alkilimit dhe oksidimit në mjedis të ujshëm, ku oksidimi kryhet nëpërmjet peroksidit të hidrogjenit në prani të uresë, ku alkilimi kryhet duke përdorur acid haloacetik.

7. Metoda e pretendimit 6, **karakterizuar në atë që** hapi i oksidimit është kryer me shtimin e 1 deri 10 %, preferueshëm 3 deri 6 wt %, të uresë për masë totale të ushqimit të reaksionit, përfshirë ujë.

8. Metoda e pretendimit 6, **karakterizuar në atë që** pastrimi kryhet hap pas hapi duke përdorur ujë pastrues mbi kaseta gjysmëtransparente me limit më të ulët të grimcave të prera që variojnë nga 1 deri 30 kDa pas mbarimit të hapave të përfutimit të kopolimerit dhe bashkimit.

9. Metoda e pretendimit 6, **karakterizuar në atë që** procesi kryhet me përdorimin kopolimereve të tretshme në ujë të N-oksid poli-1,4-etilen piperazin që përmban në zinxhirin e tij deri në 25 % prej grupeve karboksil.

10. Metoda e pretendimit 6, **karakterizuar në atë që** hapi i bashkimit është kryer me përdorimin e cdo karbodiimidesh të tretshme në ujë në sasi nga 3 deri 50 wt % prej proteinës së shtuar për reaksion.

11. Preparat mjekësor, që ka në posedim pjesëzat e indit lidhës hiperplazia që frenon në mënyrë paralele dhe veprim anti-inflamator, i prodhuar duke përdorur metodën sic përshkruhet në cdonjërin prej pretendimeve 1 deri 10 në formën e një supozitori, vajosje, inxheksion ose krem kozmetik.

(11) **10633**

(97) EP3463435 / 12/10/2021

(96) 17728525.1 / 31/05/2017

(22) 18/11/2021

(21) AL/P/ 2021/854

(54) **ANTITRUPA PËR ALFA-SINUKLEINËN DHE PËRDORIMIN E TYRE**

18/02/2022

(30) 201662344746 P 02/06/2016 US

(71) Medimmune Limited

Milstein Building Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, GB

(72) SCHOFIELD, Darren (Milstein Building, Granta ParkCambridge CB21 6GH);

PERKINTON, Michael (Milstein Building, Granta ParkCambridge CB21 6GH); IRVING,

Lorraine (Milstein Building, Granta ParkCambridge CB21 6GH) ;THOM, George (Milstein

Building, Granta ParkCambridge CB21 6GH)

(74)

Ela

SHOMO

PANIDHA

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

(57) **1.**Një antitруп, ose fragment i tij antigjen-bashkues që bashkohet tek α -sinukleina njerëzore, ku antitрупi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues përmban:

a) tre zinxhirë të rëndë CDR që kanë sekuencat:

(i) H-CDR1 të SEQ ID NO: 5,

(ii) H-CDR2 të SEQ ID NO: 15; dhe

(iii) H-CDR3 të SEQ ID NO: 16, dhe

b) tre zinxhirë të lehtë CDR që kanë sekuencat:

(i) L-CDR1 të SEQ ID NO: 20,

(ii) L-CDR2 të SEQ ID NO: 10; dhe

(iii) L-CDR3 të SEQ ID NO: 21.

2. Antitрупi ose fragmenti antigjen-bashkues i tij i pretendimit 1, ku antitрупi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues bashkohet tek një α -sinukleinë njerëzore me një K_D më të vogël se 500 pM.

3. Antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues i pretendimit 1 ose 2, ku antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues përmban një zinxhir të rëndë të ndryshueshëm që përmban një sekuencë aminoacide që është të paktën 90% identike me sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 14.
4. Antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues i secilit prej pretendimeve 1-3, ku antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues përmban një zinxhir të rëndë të ndryshueshëm që përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 14.
5. Antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues i secilit prej pretendimeve 1-4, ku antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues përmban një zinxhir të lehtë të ndryshueshëm që përmban një sekuencë aminoacide që është të paktën 90% identike me sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 19.
6. Antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues i secilit prej pretendimeve 1-5, ku antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues përmban një zinxhir të lehtë të ndryshueshëm që përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 19.
7. Antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues i secilit prej pretendimeve 1-6, ku antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues është një antitrop.
8. Antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues i secilit prej pretendimeve 1-7, ku antitropi ose fragmenti i tij antigjen-bashkues përmban një mutacion të trefishtë në rajonin Fc korrespondues me numërtimin L234F/L235E/P331S bazuar në numërimin Kabat.
9. Një antitrop, ose fragmenti i tij antigjen-bashkues, sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8, për tu përdorur në parandalimin ose në trajtimin e një α -sinukleinopatie.
10. Antitropi, ose fragmenti i tij antigjen-bashkues, për tu përdorur sipas pretendimit 9, ku α -sinukleinopatia është përzgjedhur nga sëmundja Parkinson (PD), dementia me trupa Lewy (DLB), dhe atrofia sistemike e shumëfishtë (MSA).
11. Antitropi, ose fragmenti i tij antigjen-bashkues, për tu përdorur sipas pretendimit 10, ku α -sinukleinopatia është sëmundja Parkinson (PD).
12. Antitropi, ose fragmenti i tij antigjen-bashkues, për tu përdorur sipas pretendimit 10, ku α -sinukleinopatia është atrofia sistemike e shumëfishtë (MSA).

(11) **10652**

(97) EP3227339 / 10/11/2021

(96) 15865633.0 / 04/12/2015

(22) 18/11/2021

(21) AL/P/ 2021/856

(54) **RECEPTORËT KIMERIK TË ANTIGJENIT QË SYNOJNË RECEPTORIN E LIDHUR ME PROTEINËN-G DHE PËRDORIMET E TYRE**

23/02/2022

(30) 201462088286 P 05/12/2014 US

(71) Eureka Therapeutics, Inc. and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

5858 Horton Street, Suite 362, Emeryville, CA 94608, US ;1275 York Avenue, New York, NY 10065, US

(72) LIU, Hong (5573 Woodview Dr., El Sorbrante, CA 94803); LIU, Cheng (4 Commodore Drive D334, Emeryville, CA 94608); BRENTJENS, Renier J. (1275 York Avenue, New York, NY 10021); SMITH, Eric L. (1275 York Avenue, New York, NY 10021)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) **1.** Një receptor kimerik i antigjenit (CAR), që përfshin një domen jashtëqelizor antigjen-lidhës që lidhet te një anëtar D i grupit 5 i familjes C të receptorëve të lidhur me proteinën-G (GPCR5D), një domen transmembranor dhe një domen brendaqelizor, ku domeni jashtëqelizor antigjen-lidhës përfshin:

(a) një rajon të ndryshueshëm të vargut të rëndë që përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:208, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:209, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:210; dhe një rajon të ndryshueshëm të vargut të lehtë që përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:211, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:212 dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:213;

(b) një rajon të ndryshueshëm të vargut të rëndë që përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:214, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:215, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:216; dhe një rajon të ndryshueshëm të vargut të lehtë që përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:217, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:218 dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:219;

(c) një rajon të ndryshueshëm të vargut të rëndë që përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:220, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:221, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:222; dhe një rajon të ndryshueshëm të vargut të lehtë që përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:223, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:224 dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:225; ose

(d) një rajon të ndryshueshëm të vargut të rëndë që përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:226, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:227, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:228; dhe një rajon të ndryshueshëm të vargut të lehtë që përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:229, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:230 dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:231.

2. CAR i pretendimit 1, ku domeni jashtëqelizor antigjen-lidhës i CAR lidhet te GPCR5D me një afinitet lidhës (K_d) prej nga rreth 1×10^{-9} M deri në rreth 3×10^{-6} M.

3. CAR i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku domeni jashtëqelizor antigjen-lidhës është një fragment i ndryshueshëm me varg të vetëm (scFv), një Fab që është opsionalisht i

ndërlidhur, ose një F(ab)₂, opsionalisht një ose më shumë prej scFv, Fab dhe F(ab)₂ janë të përfshirë në një proteinë bashkimi me një sekuencë heterologe për të formuar domenin jashtëqelizor antigjen-lidhës.

4. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku domeni jashtëqelizor antigjen-lidhës përfshin një bashkues mes rajonit të ndryshueshëm të vargut të rëndë dhe rajonit të ndryshueshëm të vargut të lehtë.

5. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku:

(a) rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:57, dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:58;

(b) rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:61, dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:62;

(c) rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:65, dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:66; ose

(d) rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:69, dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:70.

6. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku domeni jashtëqelizor antigjen-lidhës është një scFv që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:115, SEQ ID NO:116, ose SEQ ID NO:117.

7. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:57, dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:58.

8. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:61, dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:62.

9. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:65; dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:66.

10. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:69; dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:70.

11. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-7, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:208, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:209, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:210; dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:211, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:212, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:213.

12. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-6 dhe 8, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:214, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:215, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:216; dhe

rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:217, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:218, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:219.

13. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-6 dhe 9, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:220, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:221, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:222; dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:223, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:224, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:225.

14. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-6 dhe 10, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:226, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:227, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:228; dhe rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin një CDR1 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:229, një CDR2 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:230, dhe një CDR3 që përfshin sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO:231.

15. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-14, ku (a) domeni transmembranor përfshin një polipeptid CD8, një polipeptid CD28, një polipeptid CD3zeta, një polipeptid CD4, një polipeptid 4-1BB, një polipeptid OX40, një polipeptid ICOS, një polipeptid CTLA-4, një polipeptid PD-1, një polipeptid LAG-3, një polipeptid 2B4, një polipeptid BTLA, një peptid sintetik (jo i bazuar në një proteinë të lidhur me përgjigjen imune), ose një kombinim i tyre, opsionalisht ku domeni transmembranor përfshin një polipeptid CD8 ose një polipeptid CD28; dhe/ose (b) domeni brendaqelizor përfshin një polipeptid CD3zeta.

16. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-15, ku domeni brendaqelizor më tej përfshin të paktën një rajon sinjalizimi, opsionalisht ku të paktën një rajon sinjalizimi përfshin një polipeptid CD28, një polipeptid 4-1BB, një polipeptid OX40, një polipeptid ICOS, një polipeptid DAP-10, një polipeptid PD-1, një polipeptid CTLA-4, një polipeptid LAG-3, një polipeptid 2B4, një polipeptid BTLA, një peptid sintetik (jo i bazuar në një proteinë të lidhur me përgjigjen imune), ose një kombinim i tyre.

17. CAR i pretendimit 15 ose pretendimit 16, ku të paktën një rajon sinjalizimi është një rajon sinjalizimi bashkë-stimulues, opsionalisht ku rajoni i sinjalizimit bashkë-stimulues përfshin një rajon sinjalizimi të një polipeptidi CD28, një polipeptidi 4-1BB, një polipeptidi OX40, një polipeptidi ICOS, një polipeptidi DAP-10, ose një kombinim të tyre.

18. CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-17, ku:

(a) domeni transmembranor përfshin një polipeptid CD28, dhe domeni brendaqelizor përfshin një polipeptid CD3zeta dhe një domen sinjalizimi që përfshin një polipeptid CD28; ose

(b) domeni transmembranor përfshin një polipeptid CD8, dhe domeni brendaqelizor përfshin një polipeptid CD3zeta dhe një domen sinjalizimi që përfshin një polipeptid 4-1BB.

- 19.** CAR i çdo njërit prej pretendimeve 1-17, ku domeni transmembranor përfshin një polipeptid CD28, dhe domeni brendaqelizor përfshin një polipeptid CD3zeta dhe një domen sinjalizimi që përfshin një polipeptid 4-1BB.
- 20.** Një qelizë imunoreaguese që përfshin CAR të çdo njërit prej pretendimeve 1-19.
- 21.** Qeliza imunoreaguese e pretendimit 20, ku qeliza imunoreaguese është transduktuar me CAR, dhe opsionalisht qeliza është më tej transduktuar me (a) të paktën një ligand bashkë-stimulues në mënyrë të tillë që qeliza imunoreaguese shpreh të paktën një ligand bashkë-stimulues; dhe/ose (b) të paktën një citokinë në mënyrë të tillë që qeliza imunoreaguese sekretion të paktën një citokinë; dhe/ose ku CAR është shprehur në mënyrë konstituive në sipërfaqen e qelizës imunoreaguese; dhe/ose ku të paktën një ligand bashkë-stimulues është zgjedhur nga grupi i përbërë prej 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, dhe kombinime të tyre; dhe/ose të paktën një citokinë është zgjedhur nga grupi i përbërë prej IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, dhe kombinime të tyre.
- 22.** Qeliza imunoreaguese e pretendimit 20 ose pretendimit 21, ku qeliza imunoreaguese është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një qelize T, një qelizë vrasëse natyrore (NK), një qelizë burimore embrionale njerëzore, një qelizë paraardhëse limfoide, një qelizë pararendëse e qelizës T, dhe një qelizë burimore pluripotente nga e cila qelizat limfoide mund të diferencohen.
- 23.** Qeliza imunoreaguese e pretendimit 22, ku qeliza imunoreaguese është një qelizë T, opsionalisht ku qeliza T është një limfocit citotoksik T (CTL) ose një qelizë rregulatore T (T_{reg}).
- 24.** Një molekulë e acidit nukleik që kodon receptorin kimerik të antigjenit (CAR) të çdo njërit prej pretendimeve 1-19, dhe opsionalisht ku molekula e acidit nukleik përfshin sekuencën nukleotide të vendosur në SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO:398, SEQ ID NO:399, ose SEQ ID NO:400.
- 25.** Një vektor që përfshin molekulën e acidit nukleik të pretendimit 24, dhe opsionalisht vektori është një vektor gama-retroviral.
- 26.** Një vektor që përfshin molekulën e acidit nukleik të pretendimit 24, vektori është një vektor lentiviral.
- 27.** Një qelizë pritëse që shpreh molekulën e acidit nukleik të pretendimit 24, dhe opsionalisht ku qeliza pritëse është një qelizë T.
- 28.** Qeliza imunoreaguese e çdo njërit prej pretendimeve 20-23 për përdorim në reduktimin e ngarkesës së tumorit në një subjekt dhe/ose për përdorim në rritjen ose zgjatjen e mbijetesës së një subjekti që një neoplazi.
- 29.** Qeliza imunoreaguese për përdorim i pretendimit 28, ku tumori dhe/ose neoplazia është mieloma e shumëfishtë ose Makroglobulinemia e Waldenstrom, dhe opsionalisht tumori dhe/ose neoplazia është mieloma e shumëfishtë.
- 30.** Qeliza imunoreaguese për përdorim i pretendimit 28 ose pretendimit 29, subjekti është një njeri.
- 31.** Një metodë *in vitro* ose *ex vivo* për prodhimin e një qelize imunoreaguese që lidhet te një anëtar D i grupit 5 të familjes C të receptorëve të lidhur me proteinën-G (GPCR5D), që përfshin futjen në qelizën imunoreaguese një molekulë të acidit nukleik të pretendimit 24.
- 32.** Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi efektive të qelizës imunoreaguese të çdo njërit prej pretendimeve 20-23 dhe një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm, dhe opsionalisht kompozimi farmaceutik është për përdorim në trajtimin e një neoplazie.

33. Një kuti mjetesh për trajtimin e mielomës së shumëfishtë, që përfshin qelizën imunoreaguese të çdo njërit prej pretendimeve 20-23, dhe opsionalisht kutia e mjeteve më tej përfshin udhëzime të shkruara për të përdorur qelizën imunoreaguese për trajtimin e një subjekti që ka një neoplazi.

(11) **10643**

(97) EP3657166 / 18/08/2021

(96) 18792412.1 / 20/07/2018

(22) 18/11/2021

(21) AL/P/ 2021/857

(54) **PAJISJE PER KUSHTËZIMIN UNIFORM TË VAZHUESHËM TË PASTËS SË ULLIRIT TË BLUAR ME ANË TË FUQISË SË ULTRATINGUJVE**

22/02/2022

(30) ES 201730870 U 20/07/2017 ES

(71) Instituto De Investigación Y Formación Agraria Y Pesquera (IFAPA). Consejería de Agricultura, Pesca Y Desarrollo Rural. Junta de Andalucía.

Avda. de Grecia s/n, Edificio Administrativo Los Bermejales, 1a planta, 41012 Sevilla, ES

(72) JIMENEZ MARQUEZ, Antonio (Centro IFAPA Vento del Llano, Parque Científico y Tecnológico Geolit, Ctra. Bailén - Motril, Km. 18, 5, 23620 Mengibar (Jaén)); BELTRAN MAZA, Antonio (Centro IFAPA Vento del Llano, Parque Científico y Tecnológico Geolit,

Ctra. Bailén - Motril, Km. 18, 5, 23620 Mengibar (Jaén)); BEJAOU, Mohamed Aymen (Centro IFAPA Vento del Llano, Parque Científico y Tecnológico Geolit, Ctra. Bailén -

Motril, Km. 18, 5, 23620 Mengibar (Jaén) , Succasunna, NJ 07876)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) **1.** Një pajisje e kushtëzimit të vazhdueshëm dhe homogjen të masës së ullinjve të bluar, me anë të fuqisë së ultratingujve, e destinuar që të ngrohë një masë ullinjsh të dalë nga bluarja dhe që qarkullojnë brenda një hullie (2), pajisja përmban:

- një aplikues ultratingujsh (1) për aplikimin e fuqisë së ultratinguve në masën e ullirit,
- një sensor të parë temperature (3) për përcaktimin e temperaturës së masës së ullirit në një kohë menjëherë para se të aplikohet ultratingulli,
- një sensor fizik dhe kimik (4) për përcaktimin e parametrave fizikë dhe kimikë të masës së ullirit para se të aplikohet ultratingulli,
- një matës i rrjedhës (5) për rregullimin e rrjedhjes së masës së ullirit që qarkullon nëpër hulli (2),
- një sensor i dytë i temperaturës (6) për përcaktimin e temperaturës së masës së ullirit në një kohë menjëherë para se të aplikohet ultratingulli dhe
- një kontrollues (7) që vepron në:

- aplikuesin e ultratingullit (1) për të modifikuar frekuencën dhe fuqinë e ultratingullit të fuqisë së aplikuar në masën e ullirit dhe,
- matësin e rrjedhës (5) për rregullimin e rrjedhjes së masës së ullirit që qarkullon nëpër hulli (2),

bazuar në përcaktimet e përfuara nga i pari (3) dhe i dyti (6) sensor temperature dhe nga sensori fizik dhe kimik.

2. Pajisja kushtëzuese sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** aplikuesi i ultratingullit (1) inkorporon transducentë pjezolektrikë për modifikimin e frekuencës dhe fuqinë e ultratingullit të aplikuar në masën e ullirit.

3. Pajisja kushtëzuese sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** inkorporon një kuti mbrojtëse (8) që ka mjete për çiftimin në hulli (2).

(11) **10631**

(97) EP3701928 / 22/09/2021

(96) 20157221.1 / 13/02/2020

(22) 19/11/2021

(21) AL/P/ 2021/859

(54) **PAKETË STERILE OSE E STERILIZUAR PËR ADMINISTRIMIN E SUBSTANCAVE MJEKËSORE OSE USHQIMORE**

18/02/2022

(30) 201900002745 26/02/2019 IT

(71) ADIENNE Pharma & Biotech SA

Via Zurigo 46, 6900 Lugano, CH

(72) GOBBI FRATTINI, Mr. Paolo Giuseppe (Via Stelvio, 12, 23035 Sondalo - SO)

(74) Fatos DEGA

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

(57) **1.** Paketë për administrimin e substancave mjekësore ose ushqimore, që përfshin një enë të jashtme (1) me një dhomë të brendshme sterile ose të sterilizuar (2) dhe, brenda dhomës së sipërpërmendur (2), një shishe (5) me një substancë mjekësore ose ushqimore (6) me një qafë (7) dhe një kapak të shpueshëm (8) të vendosur në pozicion të përmbysur, dhe një pajisje (9) për tërheqjen dhe/ose rindërtimin e substancës (6) që gjendet në shishen (5), e cila është e kapur në qafën e shishes dhe përfshin një gjilpërë (13) për shpimin e kapakut të shishes dhe një tub daljeje (15) që shtrihet deri jashtë enës (1) dhe që është i pajisur me një element mbyllës të hapshëm (17), ku gjilpëra shpuese e sipërpërmendur (13) është e lëvizshme aksialisht në lidhje me shishen (5) dhe çvendoset në mënyrë gjatësore me anë të një kanali të parë lidhës (18) - pas lëvizjes aksiale të gjilpërës (13) për shpimin e kapakut (8) dhe me elementin mbyllës (17) të vendosur hapur - brenda shishes (5) në tubin e sipërpërmendur të daljes (15), **që karakterizohet me atë se** gjilpëra përfshin edhe një kanal të dytë (19) me një hapje anësore (20) të pajisur me një filtër hidrofobik (21), i konfiguruar për të lejuar që, pas shpimit të kapakut (8), të rrjedhë vetëm ajër ose një fluid tjetër i gaztë nga brenda shishes (5) në dhomën e brendshme (2) të enës (1) ose anasjelltas.

2. Paketa sipas pretendimit 1, **që karakterizohet me atë se** pajisja e sipërpërmendur e tërheqjes dhe/ose rindërtimit (9) përbëhet nga një trup i sipërm (10) i pajisur me kllapëza, i kapur në qafën (7) të shishes (5) dhe një trup i poshtëm (12) i çiftuar me pjesën e sipërme të trupit (10) në një modalitet rrëshqitës boshtor dhe përfshin gjilpërën shpuese të sipërpërmendur (13) dhe një bosht të poshtëm (34) të përshkuar përgjatë gjatësisë nga kanali i parë (18) i gjilpërës shpuese (13) deri në mbyllësen e hapshme të sipërpërmendur (17) dhe të vendosur në mënyrë hermetike brenda tubit të daljes të sipërpërmendur (15).

3. Paketa sipas pretendimit 1 ose 2, **që karakterizohet me atë se** tubi i sipërpërmendur i daljes (15) përfundon me një lidhës fundor hapje/mbyllje (16).

4. Paketa sipas pretendimit 3, **që karakterizohet me atë se** lidhësi fundor i sipërpërmendur (16) mund të lidhet me një shiringë hapëse (22, 24).

5. Paketa sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, **që karakterizohet me atë se** ena e sipërpërmendur (1) është bërë me një material fleksibël.

6. Paketa sipas cilitdo prej pretendimeve 1-5, **që karakterizohet me atë se** ena e sipërpërmendur (1) përfshin një tub (3) me një lidhës hermetik hapje/mbyllje (4) për futjen e një përzierjeje ozoni ose ndonjë gazi tjetër sterilizues në dhomën e brendshme (2) të enës (1).

7. Komplet paketimi që përfshin një paketë sipas cilitdo prej pretendimeve 1-6 dhe një enë tjetër (31) të pozicionuar poshtë enës së jashtme të sipërpërmendur (1) dhe të projektuar për të mbajtur një substancë të lëngshme (35) që do të përzihet me substancën mjekësore ose ushqimore (6), dhe një rubinet me dy drejtime (29) të vendosur ndërmjet enëve të sipërpërmendura (1 dhe 31) dhe të pajisur me një lidhës anësor hapje/mbyllje (32), në të cilin mund të bashkohet një shiringë hapëse (40) me një piston rrëshqitës (41), ku rubineti i sipërpërmendur (29) është i rregullueshëm ndërmjet një pozicioni të pare, që pengon komunikimet ndërmjet lidhësit anësor të sipërpërmendur (32) dhe enës tjetër të sipërpërmendur (31), dhe një pozicioni të dytë, që pengon komunikimet ndërmjet lidhësit anësor të sipërpërmendur (32) dhe tubit të daljes të sipërpërmendur (15) të enës së jashtme (1).

8. Komplet i paketimit sipas pretendimit 7, **që karakterizohet me atë se** rubineti i sipërpërmendur (29) është i lidhur në enët e sipërpërmendura (1, 31) nëpërmjet lidhësve (36, 38) të rubinetit të sipërpërmendur (29), që bashkohen përkatësisht me lidhësit (16, 30) të enëve të sipërpërmendura (1, 31).

9. Komplet i paketimit sipas pretendimit 7, **që karakterizohet me atë se** rubineti i sipërpërmendur (29) është i fiksuar në enët e sipërpërmendura (1, 31) me anë të lidhjeve të përhershme.

10. Komplet i paketimit që përfshin një paketë sipas cilitdo prej pretendimeve 1-3 dhe 5-6, dhe një enë grumbullimi (27) të pozicionuar poshtë enës së jashtme të sipërpërmendur (1) dhe që komunikon me të.

(11) **10635**

(97) EP3707686 / 25/08/2021

(96) 18804673.4 / 06/11/2018

(22) 19/11/2021

(21) AL/P/ 2021/860

(54) **PAJISJE E SIGURUAR PËR APLIKIMIN E NJË IMPULSI ELEKTRIK**
18/02/2022

(30) 1760365 06/11/2017 FR

(71) SAS Netforce

300, rue Roland Garros Zone Commerciale de Fréjorgues Ouest, 34130 Mauguio, FR

(72) D'Oriano, Gaëlord (39 Avenue des Sergents, 34300 Agde)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një pajisje për aplikimin e një impulsi elektrik që përfshin të paktën një dorezë (1) që përfshin një trup doreze (2) që përfundon me gishtat e dorezës (3), të paktën tre prej të cilëve janë të pajisur me kontaktet e aplikimit të parë (5), të lidhur me një energji elektrike burimi (4) nëpërmjet një njësie kontrolli (4B), **e karakterizuar në atë që** doreza (1) përfshinte më tej kontaktet e aplikimit të dytë (5A) dhe në atë që njësia e kontrollit (4B) përfshin mjete përzgjedhëse (15) për aplikimin e një impulsi elektrik diferencial midis kontaktet e parë (5) dhe të dytë (5A) të aplikacionit.

2. Pajisja për aplikimin e një impulsi elektrik sipas pretendimit 1, **e karakterizuar në atë që** njësia e kontrollit (4B) përfshin mjete përzgjedhëse (15) për aplikimin e një impulsi elektrik me intensitet dhe/ose tension të ndryshëm në kontaktet e para (5) në lidhje me atë të aplikuar në kontaktet e aplikacionit të dytë (5A).

3. Pajisja për aplikimin e një impulsi elektrik sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, **e karakterizuar në atë që** njësia e kontrollit (4B) përfshin mjete për aplikimin, të paktën në kontaktet e para të aplikimit (5), një impuls elektrik midis 5 dhe 40 mAh, më shumë. specifikisht midis 10 dhe 30 mAh në varësi të ngarkesës, dhe mundësisht midis 220 dhe 260 V.

4. Pajisja për aplikimin e një impulsi elektrik sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, **e karakterizuar në atë që** njësia e kontrollit (4B) përfshin mjete për aplikimin, të paktën në kontaktet e dytë të aplikimit (5A), të një impulsi elektrik të tensionit të lartë prej më shumë se 1000 volt, mundësisht më i madh se 5,000 volt, në mënyrë të favorshme në rendin e 20,000 volt.

5. Pajisja për aplikimin e një impulsi elektrik sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, **e karakterizuar në atë që** kontaktet e para të aplikimit (5) janë të vendosura në fundin e gishtave të dorezës (3), në pjesën e përparme të dorezës, në anën e pëllëmbës.

6. Pajisja për aplikimin e një impulsi elektrik sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, **e karakterizuar në atë që** kontaktet e dytë të aplikimit (5A) janë të vendosura në faqen e përparme të dorezës (1), në anën e pëllëmbës.

7. Pajisja për aplikimin e një impulsi elektrik sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, **e karakterizuar në atë që** kontaktet e aplikimit (5, 5A) përfshinin një shtresë me fibra përçuese, në veçanti mikrofibra përçuese.

8. Pajisja për aplikimin e një impulsi elektrik sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, **e karakterizuar në atë që** përfshin të paktën një shtresë sigurie (6) që përmban poliuretan në kontaktet e aplikimit të parë (5) dhe/ose kontaktet e aplikimit të dytë (5A).

9. Pajisja për aplikimin e një impulsi sipas pretendimit 8, **e karakterizuar në atë që** veshja izoluese (6) ka një trashësi më të vogël se 1 mm dhe preferohet më e madhe se 0,5 mm, më e preferuar më pak se 0,85 mm dhe mundësisht më e madhe se 0,65 mm, akoma më shumë mundësisht e barabartë me rreth 0.75 mm.

10. Pajisja për aplikimin e një impulsi elektrik sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, **e karakterizuar në atë që** burimi i energjisë elektrike (4) përfshinte të paktën një bateri të rikarikueshme të integruar në një kuti (4A) të implantuar në pjesën e pasme të dorezës (1) që korrespondon me pjesën e pasme të një dore, kutia në fjalë (4A) që akomodon njësinë e kontrollit (4B) dhe është e pajisur me mjetet e përmendura të përzgjedhjes (15) dhe me të paktën një tregues funksionimi (10) dhe/ose treguesin e nivelit të karikimit (9) i baterisë (4) dhe/ose mjetet e kontrollit të fikur dhe ndezur (16).

11. Pajisja për aplikimin e një impulsi elektrik sipas njërës prej pretendimeve të mëparshëm, e karakterizuar në atë që të paktën trupi i dorezës (2) është bërë nga një pëlhurë me një bazë fibrash karboni, që i reziston prerjeve, veçanërisht nga poli (p-fenilen tereftalamide) (PPDT ose KEVLAR™).

(11) **10653**

(97) EP3341368 / 06/10/2021

(96) 16757233.8 / 25/08/2016

(22) 19/11/2021

(21) AL/P/ 2021/861

(54) **ANALOGE NUKLEOZIDIKE TË REJA 6-6 BICIKLIKE AROMATIKE TË ZËVENDËSUARA PËR PËRDORIM SI FRENUESE TË PRMT5**

23/02/2022

(30) 15184011 07/09/2015 EP; 201562209941 P 26/08/2015 US and 201662306233 P 10/03/2016 US

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

(72) MEERPOEL, Lieven (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340

Beerse); PANDE, Vineet (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse);

WU, Tongfei (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse);

BREHMER, Dirk (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); BEKE,

Lijs (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); BOECKX, An (c/o

Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); DIELS, Gaston, Stanislas,

Marcella (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); GILISSEN,

Ronaldus, Arnodus, Hendrika, Joseph (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30,

2340 Beerse); LAWSON, Edward, Charles (c/o Janssen Research&Development LLC 920

Route 202, Raritan, New Jersey 08869); PARADE, Marcus, Cornelis, Bernardus, Catharina

(c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); SCHEPENS, Wim, Bert,

Griet (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); THURING,

Johannes, Wilhelmus, John, F (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340

Beerse); VIELLEVOYE, Marcel (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340

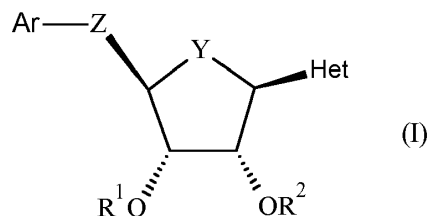
Beerse); SUN, Weimei (c/o Janssen Research&Development LLC 920 Route 202, Raritan,

New Jersey 08869)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) 1. Një përbërje e Formulës (I)



ku

R¹ përfaqëson hidrogjen ose -C(=O)-C₁₋₄alkil;

R² përfaqëson hidrogjen ose -C(=O)-C₁₋₄alkil;

Y përfaqëson -CH₂- ose -CF₂-;

Z përfaqëson -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, ose -CR^{5a}R^{5b}-X-;

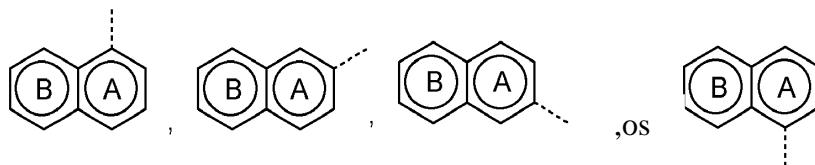
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, dhe R^{5h} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen ose C₁₋₄alkil;

X përfaqëson -O-, -S-, ose -NR¹¹-;

R¹¹ përfaqëson hidrogjen, C₁₋₄alkil, ose C₁₋₄alkil të zëvendësuar me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej -OH, -O-C₁₋₄alkil, R¹², -NH₂, -NH-C₁₋₄alkil, dhe -N(C₁₋₄alkil)₂;

R¹² përfaqëson një unazë heterociklike me 4-,5-, 6- ose 7-elementë që përmban një atom azot dhe opsionalisht një atom oksigjen; unaza heterociklike me 4-,5-, 6- ose 7-elementë që është e bashkangjitur te pjesa e mbetur e molekulës nëpërmjet një atomi unazor azot;

Ar përfaqëson një sistem unazor aromatik biciklik me 10-elementë të përbërë prej dy unazave të bashkuara me 6-elementë,



ku të paktën 1 atom unazor karbon i unazës B është zëvendësuar nga një atom azot;

ku opsionalisht 1 atom unazor karbon shtesë i unazës A ose unazës B është zëvendësuar nga një atom azot; me kusht që kur një atom azot zëvendëson një prej dy atomeve karbon të bashkuar, një grup karbonil është i pranishëm në sistemin unazor aromatik biciklik të sipërpërmendur;

Ar është opsionalisht i zëvendësuar me një, dy, tre ose katër zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alkil, -N(C₁₋₄alkil)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10c}R^{10d}, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alkil, -C(=O)-C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkiloksi, -C(=O)-O-C₁₋₄alkil, C₃₋₆cikloalkil, -O-C₃₋₆cikloalkil, -NH-C₃₋₆cikloalkil, -N(C₃₋₆cikloalkil)₂, C₂₋₆alkenil, C₁₋₄alkil të zëvendësuar me një C₁₋₄alkiloksi, dhe C₁₋₄alkil opsionalisht të zëvendësuar me një -NR^{10a}R^{10b};

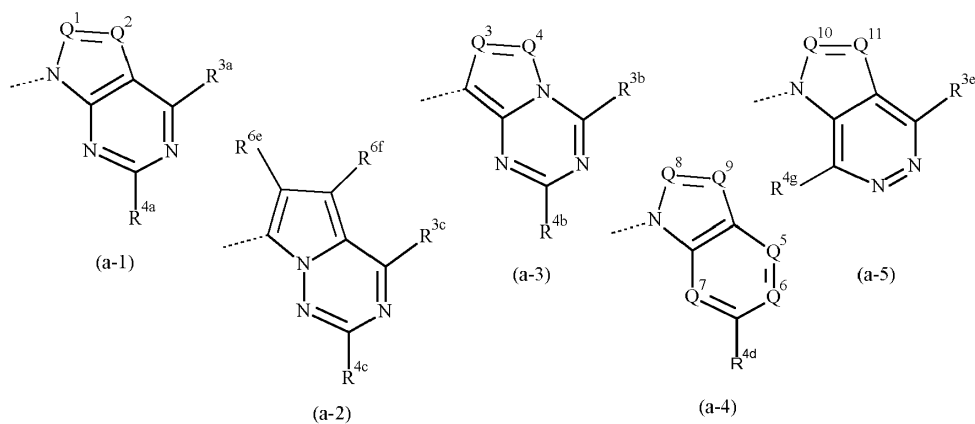
R^{10a} dhe R^{10b} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen ose C_{1-4} alkil;
 R^{10c} dhe R^{10d} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë C_{3-6} cikloalkil; R^{13} ; R^{14} ; C_{3-6} cikloalkil të zëvendësuar me një, dy ose tre zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, -OH dhe -O- C_{1-4} alkil; C_{1-4} alkil të zëvendësuar me një, dy ose tre zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, -OH dhe -O- C_{1-4} alkil; ose C_{1-4} alkil të zëvendësuar me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_{3-6} cikloalkil, R^{13} dhe R^{14} ;

R^{13} përfaqëson një unazë aromatike monociklike me 4- deri në 7-elementë që përmban një, dy ose tre heteroatome secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga O, S, $S(=O)_p$ dhe N; ose një unazë aromatike e bashkuar biciklike me 6- deri në 11-elementë që përmban një, dy ose tre heteroatome secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga O, S, $S(=O)_p$ dhe N; unaza aromatike monociklike me 4- deri në 7-elementë ose unaza aromatike e bashkuar biciklike me 6- deri në 11-elementë është opsionalisht e zëvendësuar me një ose dy zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_{1-4} alkil;

p përfaqëson 1 ose 2;

R^{14} përfaqëson fenil opsionalisht të zëvendësuar me një, dy ose tre zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo;

Het përfaqëson një sistem unazor heterociklik aromatik biciklik të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) dhe (a-5):



R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} dhe R^{3e} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, halo, -
 $NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} alkil, C_{2-4} alkenil, C_{3-6} cikloalkil, -OH, ose -O- C_{1-4} alkil;

R^{7a} përfaqëson hidrogjen;

R^{7b} përfaqëson hidrogjen, C_{3-6} cikloalkil, ose C_{1-4} alkil;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} dhe R^{4g} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, halo, $-NR^{8a}R^{8b}$, ose C_{1-4} alkil;

R^{8a} dhe R^{8b} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen ose C_{1-4} alkil;

Q^1 përfaqëson N ose CR^{6a} ;

Q^2 përfaqëson N ose CR^{6b} ;

Q^3 përfaqëson N ose CR^{6c} ;

Q^4 përfaqëson N ose CR^{6d} ;

me kusht që maksimumi një prej Q^3 dhe Q^4 përfaqëson N;

Q^8 përfaqëson N ose CR^{6g} ;

Q^9 përfaqëson N ose CR^{6h} ;

Q^{10} përfaqëson N ose CR^{6i} ;

Q^{11} përfaqëson N ose CR^{6j} ;

Q^5 përfaqëson CR^{3d} ; Q^6 përfaqëson N; dhe Q^7 përfaqëson CR^{4f} ; ose

Q^5 përfaqëson CR^{3d} ; Q^6 përfaqëson CR^{4e} ; dhe Q^7 përfaqëson N; ose

Q^5 përfaqëson N; Q^6 përfaqëson CR^{4e} ; dhe Q^7 përfaqëson CR^{4f} ; ose

Q^5 përfaqëson N; Q^6 përfaqëson CR^{4e} ; dhe Q^7 përfaqëson N; ose

Q^5 përfaqëson N; Q^6 përfaqëson N; dhe Q^7 përfaqëson CR^{4f} ; ose

Q^5 përfaqëson N; Q^6 përfaqëson N; dhe Q^7 përfaqëson N;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} , R^{6f} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} dhe R^{6j} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, halogjen, C_{1-4} alkil, $-NR^{9a}R^{9b}$, ose C_{1-4} alkil të zëvendësuar me një, dy ose tre halo atome;

R^{9a} dhe R^{9b} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen ose C_{1-4} alkil;

ose një kripë shtesë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj.

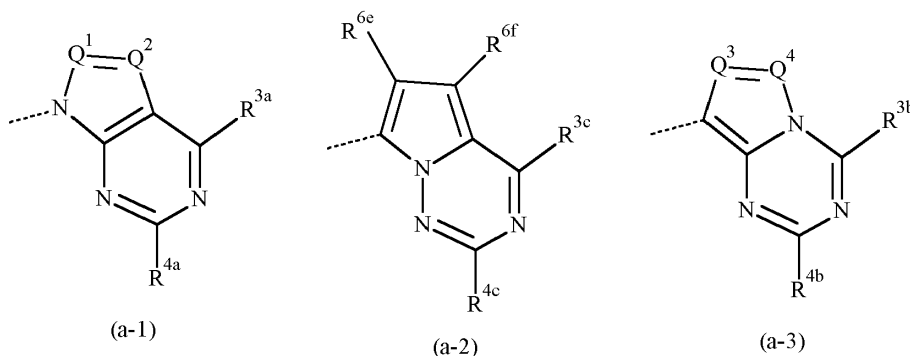
2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

Ar është opsionalisht i zëvendësuar me një, dy, tre ose katër zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alkil, $-N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10c}R^{10d}$, ciano, $-CF_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ alkil, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkil, C_{1-4} alkiloksi, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me një C_{1-4} alkiloksi, dhe C_{1-4} alkil opsionalisht të zëvendësuar me një $-NR^{10a}R^{10b}$;

R^{10c} dhe R^{10d} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë C_{3-6} cikloalkil; C_{3-6} cikloalkil të zëvendësuar me një, dy ose tre zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga

grupi i përbërë prej halo, -OH dhe -O-C₁₋₄alkil; C₁₋₄alkil të zëvendësuar me një, dy ose tre zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, -OH dhe -O-C₁₋₄alkil; ose C₁₋₄alkil të zëvendësuar me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej C₃₋₆cikloalkil, R¹³ dhe R¹⁴;

Het përfaqëson një sistem unazor heterociklik aromatik biciklik të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (a-1), (a-2) dhe (a-3):



R^{3a}, R^{3b} dhe R^{3c} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alkil, ose -O-C₁₋₄alkil;

R^{7b} përfaqëson hidrogjen ose C₁₋₄alkil;

R^{4a}, R^{4b} dhe R^{4c} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, ose C₁₋₄alkil;

Q¹ përfaqëson N ose CR^{6a};

Q² përfaqëson N ose CR^{6b};

Q³ përfaqëson N ose CR^{6c};

Q⁴ përfaqëson N ose CR^{6d};

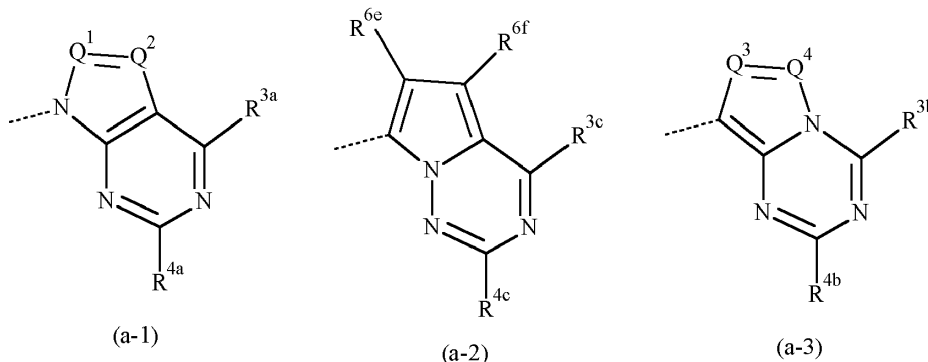
me kusht që maksimumi një prej Q³ dhe Q⁴ përfaqëson N;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} dhe R^{6f} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, halogjen, C₁₋₄alkil, -NR^{9a}R^{9b}, ose C₁₋₄alkil të zëvendësuar me një, dy ose tre halo atome.

3. Përbërja sipas pretendimit 1 ose 2, ku

Ar është opsionalisht i zëvendësuar me një, dy, tre ose katër zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alkil, -N(C₁₋₄alkil)₂, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH-C₁₋₄alkil, -C(=O)-C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkiloksi, dhe C₁₋₄alkil opsionalisht të zëvendësuar me një -NR^{10a}R^{10b};

Het përfaqëson një sistem unazor heterociklik aromatik biciklik të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (a-1), (a-2) dhe (a-3):



R^{3a} , R^{3b} dhe R^{3c} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, ose $-O-C_{1-4}$ alkil;

R^{7b} përfaqëson hidrogjen ose C_{1-4} alkil;

R^{4a} , R^{4b} dhe R^{4c} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, halo, $-NR^{8a}R^{8b}$, ose C_{1-4} alkil;

Q^1 përfaqëson N ose CR^{6a} ;

Q^2 përfaqëson N ose CR^{6b} ;

Q^3 përfaqëson N ose CR^{6c} ;

Q^4 përfaqëson N ose CR^{6d} ;

me kusht që maksimumi një prej Q^3 dhe Q^4 përfaqëson N;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} dhe R^{6f} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, halogjen, C_{1-4} alkil,

$-NR^{9a}R^{9b}$, ose C_{1-4} alkil të zëvendësuar me një, dy ose tre halo atome.

4. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

R^1 përfaqëson hidrogjen;

R^2 përfaqëson hidrogjen;

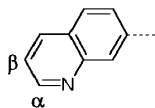
Y përfaqëson $-CH_2-$;

Z përfaqëson $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, ose $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , dhe R^{5h} përfaqësojnë hidrogjen;

X përfaqëson $-O-$;

Ar përfaqëson



ku Ar është opsionalisht i zëvendësuar në pozicionin e treguar nga α me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alkil}$, dhe $-\text{NHR}^{10d}$; dhe ku Ar është opsionalisht i zëvendësuar në pozicionin e treguar nga β me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo dhe CF_3 ;

me kusht megjithatë që Ar është zëvendësuar në të paktën një prej pozicioneve të treguar nga α ose β ;

R^{10d} përfaqëson C_{3-6} cikloalkil; C_{1-4} alkil të zëvendësuar me një, dy ose tre halo zëvendësues; ose C_{1-4} alkil të zëvendësuar me një C_{3-6} cikloalkil zëvendësues;

Het përfaqëson një sistem unazor heterociklik aromatik biciklik të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (a-1) dhe (a-4);

R^{3a} dhe R^{3d} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, halo, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, C_{1-4} alkil, ose $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkil;

R^{7a} përfaqëson hidrogjen;

R^{7b} përfaqëson hidrogjen ose C_{1-4} alkil;

R^{4a} , R^{4d} dhe R^{4f} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen ose halo;

Q^1 përfaqëson CR^{6a} ;

Q^2 përfaqëson CR^{6b} ;

Q^8 përfaqëson CR^{6g} ;

Q^9 përfaqëson CR^{6h} ;

Q^5 përfaqëson CR^{3d} ; Q^6 përfaqëson N; dhe Q^7 përfaqëson CR^{4f} ;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , dhe R^{6h} përfaqësojnë hidrogjen.

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

R^1 përfaqëson hidrogjen;

R^2 përfaqëson hidrogjen;

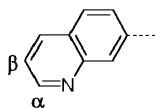
Y përfaqëson $-\text{CH}_2-$;

Z përfaqëson $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ose $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , dhe R^{5h} përfaqësojnë hidrogjen;

X përfaqëson $-\text{O}-$;

Ar përfaqëson



ku Ar është opsionalisht i zëvendësuar në pozicionin e treguar nga α me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alkil}$, dhe $-\text{NHR}^{10d}$; dhe ku Ar është opsionalisht i zëvendësuar në pozicionin e treguar nga β me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo dhe CF_3 ;

me kusht megjithatë që Ar është zëvendësuar në të paktën një prej pozicioneve të treguar nga α ose β ;

R^{10d} përfaqëson C_{3-6} cikloalkil; C_{1-4} alkil të zëvendësuar me një, dy ose tre halo zëvendësues; ose C_{1-4} alkil të zëvendësuar me një C_{3-6} cikloalkil zëvendësues;

Het përfaqëson një sistem unazor heterociklik aromatik biciklik të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (a-1);

R^{3a} përfaqëson hidrogjen, halo, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, C_{1-4} alkil, ose $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkil;

R^{7a} përfaqëson hidrogjen;

R^{7b} përfaqëson hidrogjen ose C_{1-4} alkil;

R^{4a} përfaqëson hidrogjen ose halo;

Q^1 përfaqëson CR^{6a} ;

Q^2 përfaqëson CR^{6b} ;

R^{6a} dhe R^{6b} përfaqësojnë hidrogjen.

6. Përbërja sipas pretendimit 1 ose 2, ku

R^1 përfaqëson hidrogjen;

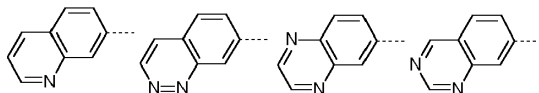
R^2 përfaqëson hidrogjen;

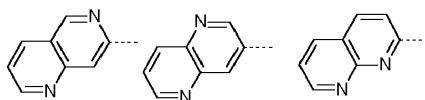
Y përfaqëson $-\text{CH}_2-$;

Z përfaqëson $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , dhe R^{5h} përfaqësojnë hidrogjen;

Ar përfaqëson çdo njërin prej sistemeve unazore aromatike biciklike me 10-elementë të mëposhtme:





Ar është opsionalisht i zëvendësuar me një, dy, tre ose katër zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alkil}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkil})_2$, $-\text{NHR}^{10d}$, $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$,

R^{10c} dhe R^{10d} secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë C_{3-6} cikloalkil; C_{3-6} cikloalkil të zëvendësuar me një, dy ose tre zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, $-\text{OH}$ dhe $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkil}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkil}$ të zëvendësuar me një, dy ose tre zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, $-\text{OH}$ dhe $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkil}$; ose $\text{C}_{1-4}\text{alkil}$ të zëvendësuar me një C_{3-6} cikloalkil zëvendësues;

Het përfaqëson një sistem unazor heterociklik aromatik biciklik të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (a-1);

R^{3a} përfaqëson hidrogjen, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, ose $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkil}$;

R^{7a} përfaqëson hidrogjen;

R^{7b} përfaqëson hidrogjen ose $\text{C}_{1-4}\text{alkil}$;

R^{4a} përfaqëson hidrogjen;

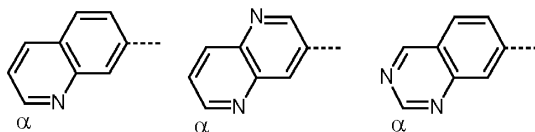
Q^1 përfaqëson CR^{6a} ;

Q^2 përfaqëson CR^{6b} ;

R^{6a} dhe R^{6b} përfaqësojnë hidrogjen.

7. Përbërja sipas pretendimit 1, 2 ose 6, ku

Ar është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:



ku çdo Ar është opsionalisht i zëvendësuar në pozicionin α me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alkil}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkil})_2$, $-\text{NHR}^{10d}$, dhe $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$; dhe ku Ar është opsionalisht i zëvendësuar në pozicion tjetër me një halo zëvendësues.

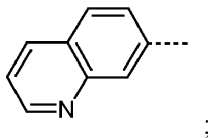
8. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

Y përfaqëson $-\text{CH}_2-$; Z përfaqëson $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ose $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^{5a} dhe R^{5b} përfaqësojnë hidrogjen; X përfaqëson $-\text{O}-$;

R^{11} përfaqëson hidrogjen;

Ar përfaqëson



Ar është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy zëvendësues secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alkil}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkil})_2$, ciano, dhe $-\text{CF}_3$;

Het përfaqëson një sistem unazor heterociklik aromatik biciklik të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (a-1);

R^{3a} përfaqëson $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$;

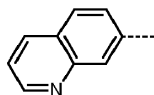
R^{7a} përfaqëson hidrogjen;

R^{7b} përfaqëson hidrogjen;

R^{4a} përfaqëson hidrogjen;

Q^1 përfaqëson CR^{6a} ; Q^2 përfaqëson CR^{6b} ; R^{6a} dhe R^{6b} përfaqësojnë hidrogjen.

9. Përbërja sipas pretendimit 1, 2, 3 ose 6, ku Ar përfaqëson



10. Përbërja sipas pretendimit 1, 2, 3, 7, 8 ose 9, ku

R^1 dhe R^2 përfaqësojnë hidrogjen.

11. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, pretendimit 7, dhe pretendimeve 9 deri në 10, ku Y përfaqëson $-\text{CH}_2-$.

12. Përbërja sipas pretendimit 11 ku Z përfaqëson $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

13. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, pretendimit 7, dhe pretendimeve 9 deri në 12, ku Het përfaqëson një sistem unazor heterociklik aromatik biciklik të Formulës (a-1).

14. Përbërja sipas pretendimit 13, ku

R^{3a} përfaqëson $-NR^{7a}R^{7b}$; dhe R^{7a} dhe R^{7b} përfaqësojnë hidrogjen.

15. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku

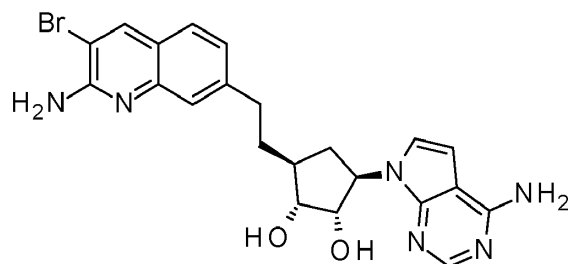
R^{5b} , R^{5g} dhe R^{5h} përfaqësojnë hidrogjen;

Y përfaqëson $-CH_2-$;

Het përfaqëson (a-1);

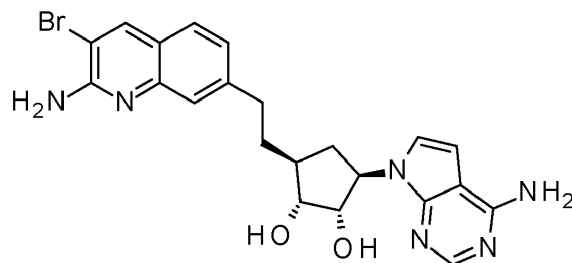
Q^1 përfaqëson CH; dhe Q^2 përfaqëson CH.

16. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja është



ose një kripë shtesë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj.

17. Përbërja sipas pretendimit 16, ku përbërja është



18. Një kompozim farmaceutik që përfshin një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm dhe, si princip aktiv, një sasi terapeutikisht efektive të një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 17.

19. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 18 për përdorim si një medikament.

20. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 18 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një sëmundje ose gjendje të zgjedhur nga një çrregullim gjaku, çrregullime metabolike, çrregullime autoimune, kancer, sëmundje inflamatore, sëmundje kardiovaskulare, sëmundje neurodegenerative, pankreatiti, mosfunksionim i shumë organeve, sëmundje të veshkave, agregim i trombociteve, lëvizshmëria e spermës, refuzimi i transplantit, refuzimi i organit të transplantuar, dhe dëmtime të mushkërive.

21. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 20 për përdorim në trajtimin e një sëmundje ose gjendje të zgjedhur nga një çrregullim gjaku, çrregullime metabolike, çrregullime autoimune, kancer, sëmundje inflamatore, sëmundje kardiovaskulare, sëmundje neurodegenerative, pankreatiti, mosfunksionim i shumë organeve, sëmundje të veshkave, agregim i trombociteve, lëvizshmëria e spermës, refuzimi i transplantit, refuzimi i organit të transplantuar, dhe dëmtime të mushkërive.

22. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 20 ose 21 ku sëmundja ose gjendja është një çrregullim autoimun, kancer, sëmundje inflamatore, ose një sëmundje neurodegenerative.

23. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 22 ku sëmundja ose gjendja është kancer.

24. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23 ku kanceri është limfoma jo-Hodgkin.

25. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 24 ku limfoma jo-Hodgkin është Limfoma jo-Hodgkin e qelizave B.

26. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23 ku kanceri është kancer i mushkërive.

27. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 26 ku kanceri i mushkërive është kancer i mushkërive me qeliza jo të vogla ose kancer i mushkërive me qeliza të vogla.
28. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23 ku kanceri është një kancer hematopoietik.
29. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 28 ku kanceri hematopoietik është leuçemi.
30. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 29 ku leuçemia është leuçemi mielocitike akute, leuçemi limfocitike kronike ose leuçemi limfocitike akute.
31. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23 ku kanceri është melanoma ose karcinoma cistike adenoide.
32. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23 ku kanceri është kancer pankreatik, kancer prostate, kancer i zorrës së trashë, kancer rektal, kolangiokarcinoma, kancer i kokës dhe i qafës, kancer i gjendrave mbiveshkore, kancer gjiri, melanoma intraokulare, kancer ovarian, sindroma mielodisplastike (MDS), ose kancer i gjendrës së pështymës.
33. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23 ku kanceri është kancer pankreatik.
34. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimit 16 ose 17 për përdorim në trajtimin e një çrregullimi proliferativ.

(11) **10644**

(97) EP3244886 / 27/10/2021

(96) 16700810.1 / 15/01/2016

(22) 22/11/2021

(21) AL/P/ 2021/862

(54) **DERIVATE TË INDOLIT SI FRENUES TË REPLIKIMIT VIRAL TË ETHES TROPIKALE**

22/02/2022

(30) 15151481 16/01/2015 EP

(71) Janssen Pharmaceuticals, Inc. and Katholieke Universiteit Leuven

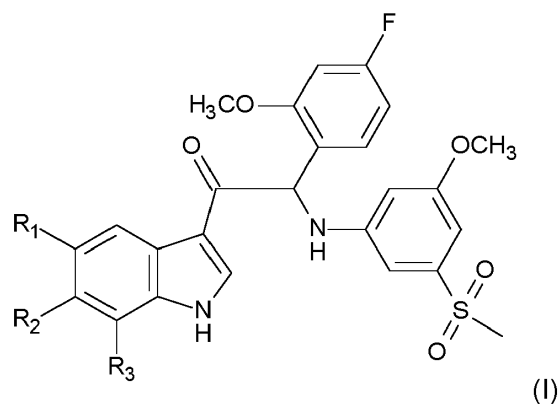
1125 Trenton-Harbourton Road, Titusville, NJ 08560, US ;K.U. Leuven R&D Waaistraat 6
Box 5105, 3000 Leuven, BE

(72) BONFANTI, Jean-François (Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9); KESTELEYN, Bart, Rudolf, Romanie (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); JONCKERS, Tim, Hugo, Maria (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); BARDIOT, Dorothée, Alice, Marie-Eve (Cistim Leuven vzw Gaston Geenslaan 2, 3001 Leuven (Heverlee)); MARCHAND, Arnaud, Didier, M (Cistim Leuven vzw Gaston Geenslaan 2, 3001 Leuven (Heverlee))

(74) Krenar Loloçi

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall.1/1, Kati 2, Tirane, kutia postare 1001

(57) 1. Një përbërje e formulës (I)



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

R₁ është F, R₂ është F, CH₃ ose OCH₃ dhe R₃ është H,

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

R₁ është CH₃, R₂ është OCH₃, F ose H dhe R₃ =H,

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

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

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

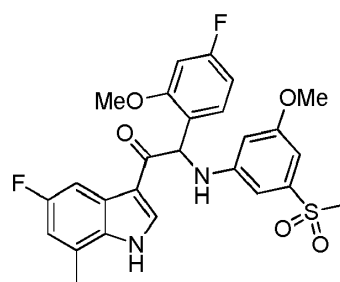
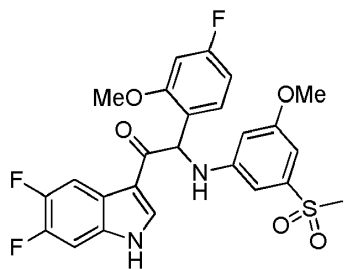
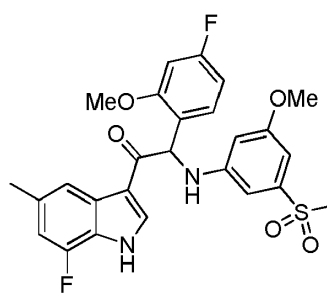
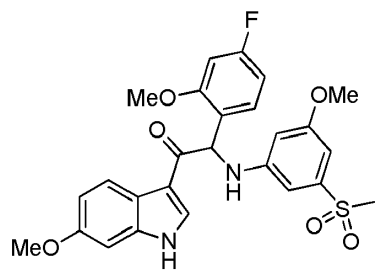
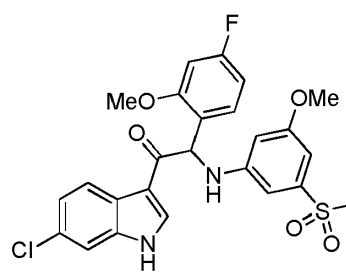
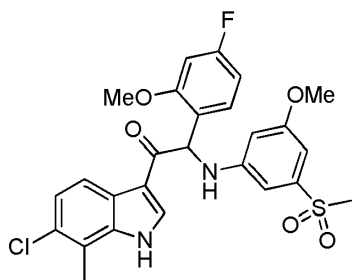
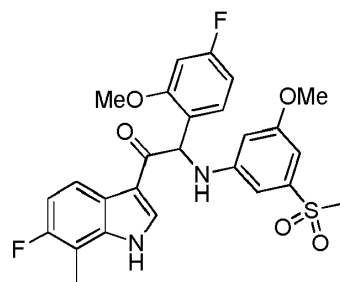
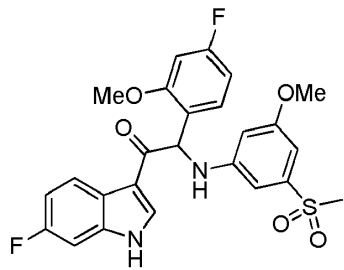
R₁ është H, R₂ është OCH₃ dhe R₃ është H ose Cl,

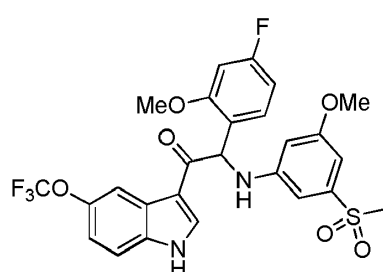
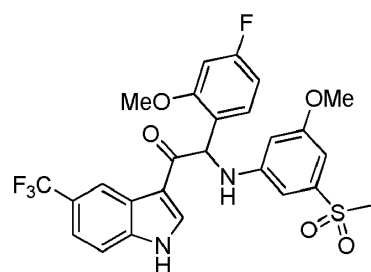
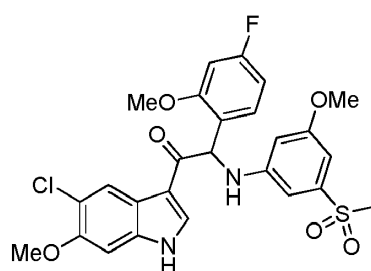
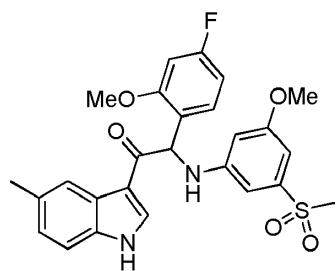
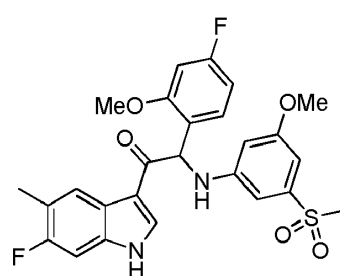
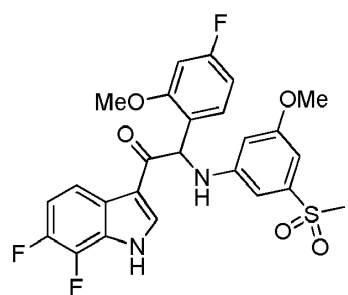
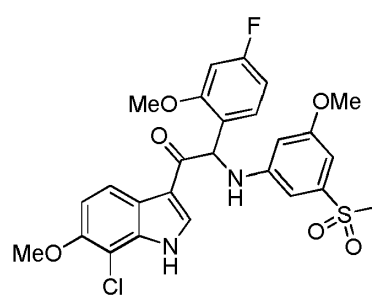
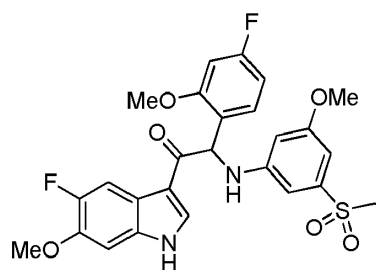
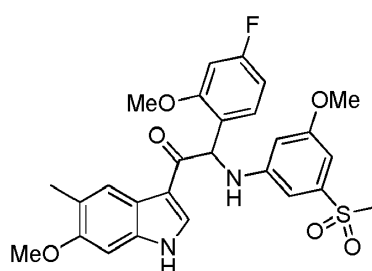
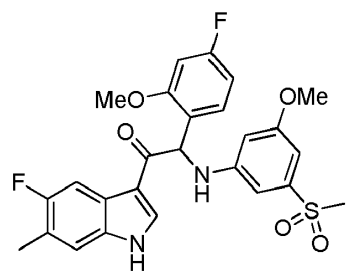
R₁ është H, R₂ është F dhe R₃ është F,

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

R₁ është Cl, R₂ është OCH₃ dhe R₃ është H.

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



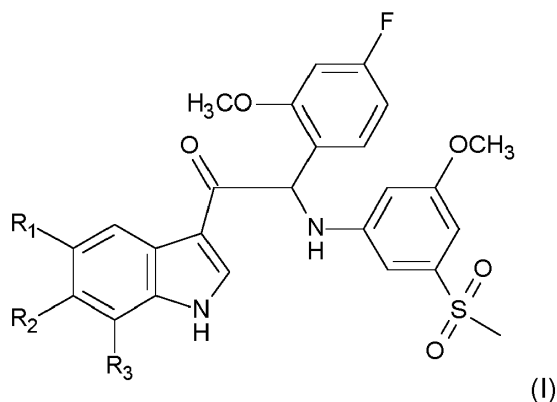


3. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje e formulës (I) ose një formë stereo-izomerike , një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj sipas pretendimit 1 ose 2 bashkë me një ose më shumë eksipientë, hollues ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

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

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

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



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

R₁ është F, R₂ është F, CH₃ ose OCH₃ dhe R₃ është H,

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

R₁ është CH₃, R₂ është OCH₃, F ose H dhe R₃ =H,

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

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

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

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

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

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

R₁ është Cl, R₂ është OCH₃ dhe R₃ është H

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

7. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 6 më tej që përfshin bashkëadministrimin e një agjenti terapeutik shtesë.

8. Përbërja për përdorim e pretendimit 7 ku agjenti terapeutik shtesë i sipërpërmendur është zgjedhur nga një agjent antiviral ose vaksina e ethes tropikale, ose të dyja.

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

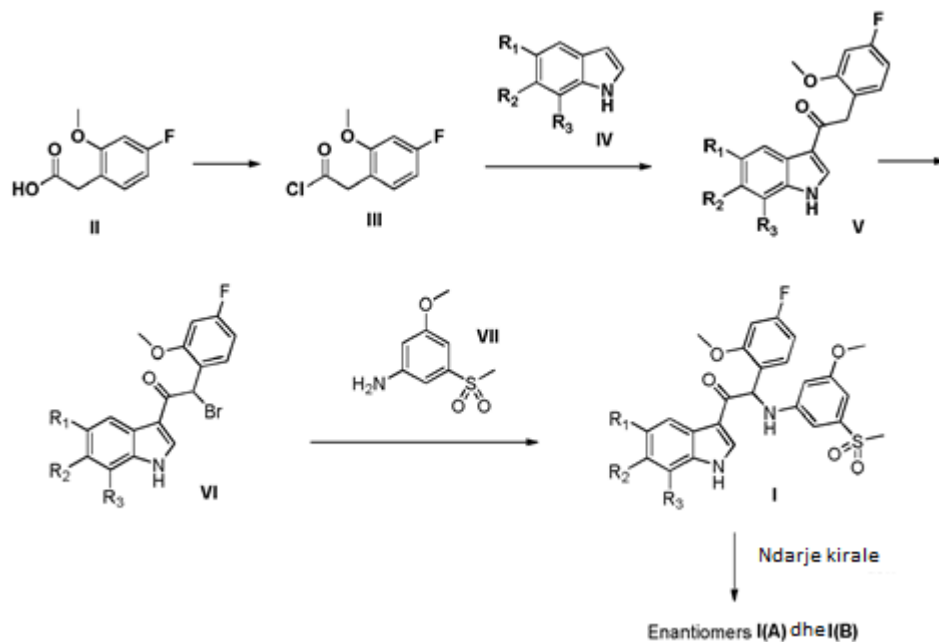
a) konvertimin e acidit 2-(4-fluoro-2-metoksifenil)acetik (II) në 2-(4-fluoro-2-metoksifenil)acetyl kloridin korrespondues (III) me një agjent klorinimi;

b) reaksionin Friedel-Crafts të acid kloridit (III) me një indol të zëvendësuar të formulës së përgjithshme (IV) të performuar duke përdorur një reagent të acidit Lewis në një tretës të përshtatshëm dhe në kushte të përshtatshme të reaksionit, për të siguruar indolin e 3-aciluar të formulës së përgjithshme (V), ku R¹, R² dhe R³ kanë të njëjtin kuptim si në pretendimin 1;

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

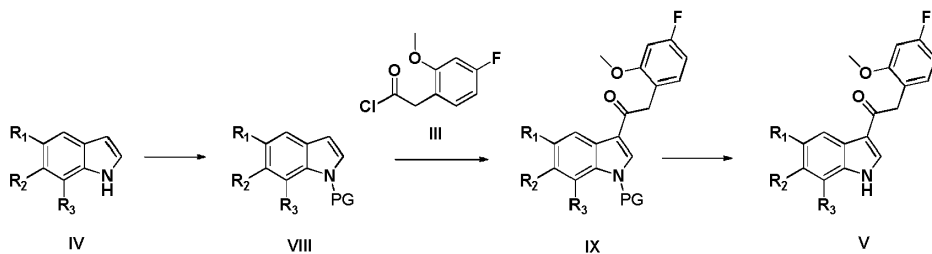
d) reaksionin e përbërjeve të formulës së përgjithshme (VI) me 3-metoksi-5-(metilsulfonyl)-anilinë (VII) në një tretës të përshtatshëm dhe në mënyrë tipike duke përdorur një bazë për të siguruar përbërjet e formulës së përgjithshme I si përzierje racemike;

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



10. Një metodë sipas pretendimit 9, ku ndërmjetësi i formulës së përgjithshme (V) është përgatitur duke ndjekur hapat e:

- konvertimin e indolit të zëvendësuar të formulës së përgjithshme (IV) te një ndërmjetës i N-mbrojtur i formulës së përgjithshme (VIII) duke përdorur një reagent në praninë e një baze, ku PG është një grup mbrojtës, dhe R¹, R² dhe R³ kanë të njëjtin kuptim si në pretendimin 1;
- reaksionin Friedel-Crafts të indolit të zëvendësuar të formulës së përgjithshme (VIII) me acid kloridin (III) të performuar duke përdorur një reagent të acidit Lewis në një tretës të përshtatshëm dhe në kushte të përshtatshme të reaksionit, për të siguruar indolin e 3-aciluar të formulës së përgjithshme (IX);
- heqjen e grupit indol-N mbrojtur të ndërmjetësit të formulës së përgjithshme (IX) me një reagent në një përzierje tretësi dhe në një temperaturë reaksioni të përshtatshme për të siguruar indolin e 3-aciluar të formulës së përgjithshme (V)



(11) **10645**

(97) EP3400225 / 10/11/2021

(96) 17700614.5 / 05/01/2017

(22) 22/11/2021

(21) AL/P/ 2021/863

(54) **ACIDET PENTANOIKE TË ZËVENDËSUARA NGA PIRROLO-[2-3,B]
PIRIMIDINE-PIRIDINA PËR TRAJTIMIN E INFEKSIONEVE VIRALE TË
GRIPIT**

22/02/2022

(30) 16150457 07/01/2016 EP

(71) Janssen Sciences Ireland Unlimited Company

Barnahely Ringaskiddy, Co Cork, IE

(72) MOTTE, Magali, Madeleine, Simone (, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9);

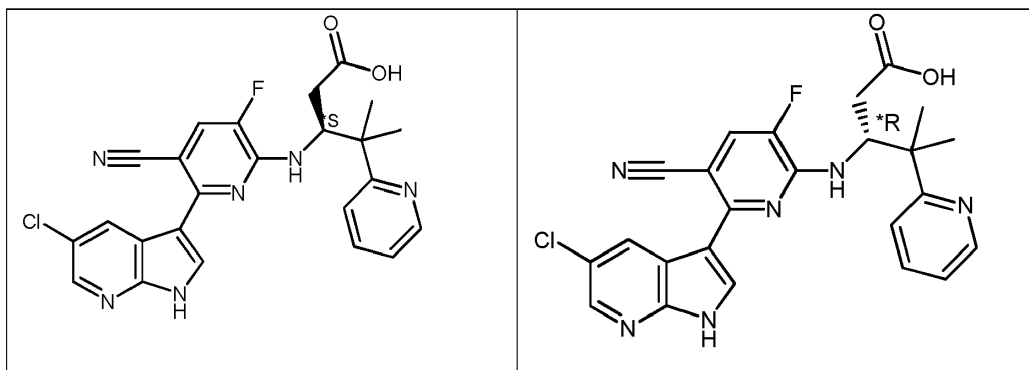
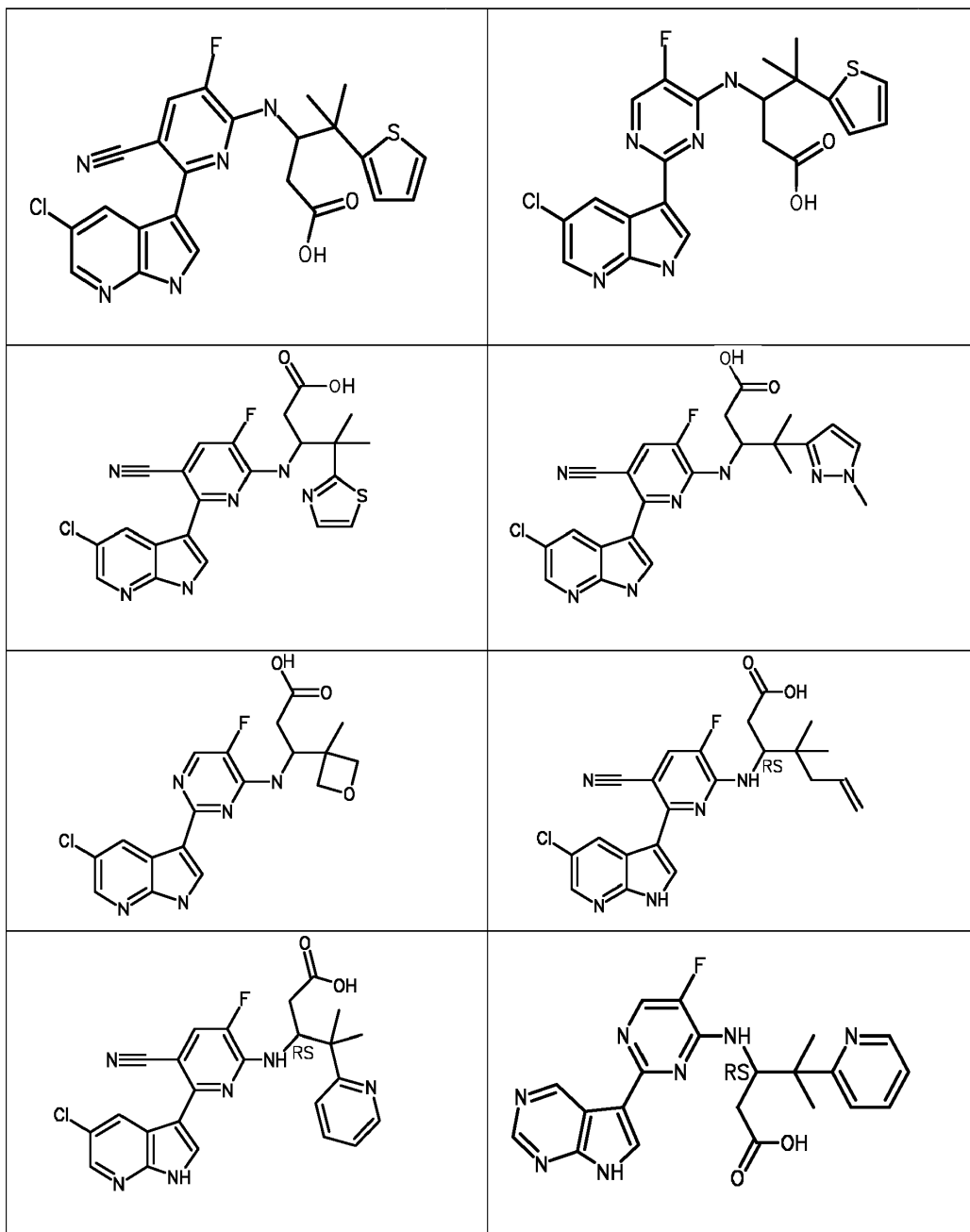
LANÇOIS, David, Francis, Alain (, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9); MC GOWAN,
David, Craig (, 2340 Beerse); GUILLEMONT, Jérôme, Émile, Georges (, 92787 Issy-les-

Moulineaux Cedex 9); BALEMANS, Wendy, Mia, Albert (, 2340 Beerse) ;LAMBERT,
Emilie, Marie (, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) **1.** Një përbërje e zgjedhur nga



2. Një përbërje farmaceutike që përmban një komponim sipas pretendimit 1 së bashku me një ose më shumë eksipientë, hollues ose mbartës, të pranueshëm farmaceutikisht.
3. Përbërja sipas pretendimit 1 ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 2 për përdorim si një medikament.
4. Përbërja sipas pretendimit 1 ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 2 për përdorim në trajtimin e gripit.
5. Përbërja siç përshkruhet në pretendimin 1 për përdorim në frenimin e riprodhimit të virusit(eve) të gripit në një mostër ose pacient biologjik.
6. Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 5 përfshin më tej bashkëadministrimin e një agjenti terapeutik shtesë.
7. Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 6 ku agjenti terapeutik shtesë zgjidhet nga një agjent antiviral ose vaksinë gripi, ose të dyja.

(11) **10646**

(97) EP3767952 / 17/11/2021

(96) 20195005.2 / 18/01/2013

(22) 22/11/2021

(21) AL/P/ 2021/865

(54) **APARAT PËR KODIMIN/DEKODIMIN E IMAZHIT**

22/02/2022

(30) 20120006282 19/01/2012 KR

(71) Electronics and Telecommunications Research Institute

161 Gajeong-dong Yuseong-gu, Daejeon-si 305-700, KR

(72) CHOI, Jin Soo (, 305-370 Daejeon); KIM, Jin Woong (, 305-761 Daejeon); LIM, Sung Chang (, 305-805 Daejeon); KIM, Hui Yong (, Daejeon 34090) ;LEE, Jin Ho (, 305-345 Daejeon)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) **1.** Një aparat i dekodimit të imazhit i konfiguruar për të performuar hapat që përmban:

konfigurimi i një liste kandidatësh për vektor lëvizjeje;
modifikimi (S450) i listës së kandidatëve të vektorit të lëvizjes duke shtuar një $(0,0)$ vektor lëvizje bazuar në një numër kandidatësh të vektorit të lëvizjes në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes;
dhe përcaktimi (S460) i një vektori të lëvizjes parashikuese bazuar në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes së modifikuar,
ku përfshin konfigurimi i listës së kandidatëve të vektorit të lëvizjes:

që nxjerr (S410) një maksimum prej dy kandidatësh të vektorit të lëvizjes hapësinore që korrespondojnë me blloqet e rindërtuara hapësinore ngjitur me një bllok aktual, ku të paktën një nga kandidatët e vektorit të lëvizjes hapësinore të nxjerrë gjenerohet duke kryer shkallëzimin bazuar në një ndryshim midis një figure referimi të rrymës bllok dhe një fotografi referuese e bllokut të rindërtuar;

që nxjerr (S420) një kandidat të vektorit të lëvizjes kohore që korrespondon me një bllok të bashkuar të rindërtuar në një foto të bashkuar përkohësisht fqinjë me bllokun aktual, ku kandidati i vektorit të lëvizjes kohore të nxjerrë gjenerohet duke kryer shkallëzimin bazuar në një ndryshim midis një distance të parë midis një figure aktuale dhe fotografisë referuese të bllokut aktual dhe një distancë e dytë midis fotos së mbledhur dhe një figure referimi të bllokut të bashkuar;

duke shtuar (S430) kandidatët e marrë për vektorë të lëvizjes hapësinore dhe kandidatit për vektorin e lëvizjes kohore të derivuar në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes;

duke kontrolluar nëse dy kandidatë të vektorit të lëvizjes hapësinore kanë një vlerë të njëjtë të vektorit të lëvizjes; dhe

heqja (S440) e njërit prej kandidatëve të vektorit të lëvizjes hapësinore që ka të njëjtën vlerë të vektorit të lëvizjes nga lista e kandidatëve të vektorit të lëvizjes;

në të cilin kandidati i vektorit të lëvizjes kohore nuk nxirret kur dy kandidatë të vektorit të lëvizjes hapësinore të prejardhur janë të pranishëm dhe të ndryshëm nga njëri-tjetri;

në të cilin kur numri i kandidatëve të vektorit të lëvizjes në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes është më i vogël se 2, modifikimi i listës së kandidatëve të vektorit të lëvizjes shton vazhdimisht $(0,0)$ vektorin e lëvizjes derisa të arrijë numrin e kandidatëve të vektorit të lëvizjes në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes 2,

në të cilin kur asnjë kandidat i vektorit të lëvizjes nuk është i pranishëm në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes, dy $(0,0)$ vektorë lëvizje shtohen në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes.

2. Aparati i dekodimit të imazhit të pretendimit 1, në të cilin kur janë të pranishëm dy kandidatë të njëjtë të vektorit të lëvizjes hapësinore, një kandidat i vektorit të lëvizjes hapësinore që ka një indeks të kandidatit të vektorit të lëvizjes më të lartë të dy kandidatëve të njëjtë të vektorit të lëvizjes hapësinore hiqet nga lista e kandidatëve të vektorit të lëvizjes.

3. Aparati i dekodimit të imazhit të pretendimit 1, në të cilin kur numri i kandidatëve të vektorit të lëvizjes në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes është më i madh se 2, modifikimi i listës së kandidatëve të vektorit të lëvizjes heq, nga lista e kandidatëve të vektorit të lëvizjes, një kandidat të vektorit të lëvizjes që ka një indeks më e madhe se 1.

4. Një aparat i kodimit të imazhit i konfiguruar për të performuar hapat që përmban:

konfigurimi i një liste kandidatësh për vektor lëvizjeje;

modifikimi (S450) i listës së kandidatëve të vektorit të lëvizjes duke shtuar një $(0,0)$ vektor lëvizje bazuar në një numër kandidatësh të vektorit të lëvizjes në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes;

dhe përcaktimi (S460) i një vektori të lëvizjes parashikuese bazuar në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes së modifikuar,

ku përfshin konfigurimi i listës së kandidatëve të vektorit të lëvizjes:

që nxjerr (S410) një maksimum prej dy kandidatësh të vektorit të lëvizjes hapësinore që korrespondojnë me blloqet e rindërtuara hapësinore ngjitur me një bllok aktual, ku të paktën një nga kandidatët e vektorit të lëvizjes hapësinore të nxjerrë gjenerohet duke kryer shkallëzimin bazuar në një ndryshim midis një figure referimi të rrymës bllok dhe një fotografie referuese të bllokut të rindërtuar;

që nxjerr (S420) një kandidat të vektorit të lëvizjes kohore që korrespondon me një bllok të bashkuar të rindërtuar në një foto të bashkuar përkohësisht fqinjë me bllokun aktual, ku kandidati i vektorit të lëvizjes kohore të nxjerrë gjenerohet duke kryer shkallëzimin bazuar në një ndryshim midis një distance të parë midis një figure aktuale dhe fotografia referuese e bllokut aktual dhe një distancë e dytë midis fotos së mbledhur dhe një figure referimi të bllokut të bashkuar;

duke shtuar (S430) kandidatët e marrë për vektorë të lëvizjes hapësinore dhe kandidatin për vektorin e lëvizjes kohore të derivuar në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes;

duke kontrolluar nëse dy kandidatë të vektorit të lëvizjes hapësinore kanë një vlerë të njëjtë të vektorit të lëvizjes; dhe

heqja (S440) e njërit prej kandidatëve të vektorit të lëvizjes hapësinore që ka të njëjtën vlerë të vektorit të lëvizjes nga lista e kandidatëve të vektorit të lëvizjes;

ku kandidati i vektorit të lëvizjes kohore nuk nxirret kur dy kandidatë të vektorit të lëvizjes hapësinore të prejardhur janë të pranishëm dhe të ndryshëm nga njëri-tjetri;

në të cilin kur numri i kandidatëve të vektorit të lëvizjes në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes është më i vogël se 2, modifikimi i listës së kandidatëve të vektorit të lëvizjes shton vazhdimisht $(0,0)$ vektorin e lëvizjes derisa të arrijë numri i kandidatëve të vektorit të lëvizjes në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes 2,

në të cilin kur asnjë kandidat i vektorit të lëvizjes nuk është i pranishëm në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes, dy (0,0) vektorë lëvizje shtohen në listën e kandidatëve të vektorit të lëvizjes.

(11) **10647**

(97) EP2946791 / 08/09/2021

(96) 15151003.9 / 14/12/2011

(22) 22/11/2021

(21) AL/P/ 2021/866

(54) **ANTITRUPAT ANTI-CD277 DHE PËRDORIMET E TYRE**

22/02/2022

(30) PCT/IB2010/003417 15/12/2010 WO

(71) Centre National de la Recherche Scientifique (C.N.R.S.); INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale); Universite de Nantes; Université d'Aix-Marseille and Institut Jean Paoli & Irène Calmettes

3, rue Michel-Ange, 75016 Paris, FR; 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, FR; 1, quai de Tourville, 44000 Nantes, FR; Jardin du Pharo 58 Boulevard Charles Livon, 13007 Marseille, FR ;232 Boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, FR

(72) Olive, Daniel (Institut Paoli Calmettes Unité 891 INSERM 232Boulevard Sainte Marguerite, 13009 Marseille); Bonneville, Marc (INSERM U892 - CRCNA - IRT UN 8 Quai Moncousu, 44007 Nantes Cedex 1); Scotet, Emmanuel (INSERM U892 - CRCNA - IRT UN 8 Quai Moncousu, 44007 Nantes Cedex 1); Harly, Christelle (CRCNA - UMR S 892 8 Quai Moncousu, 44007 Nantes Cedex 1) ;Guillaume, Yves (CRCM - INSERM UMR891 27 Boulevard Lei Roure, 13273 Marseille Cedex 09)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një antittrup anti-CD277 për përdorim në terapi, ku antitrupi i sipërpërmendur përfshin 6 CDR-të e antitrupit mAb20.1 ose mAb7.2 që mund të merret nga hibridoma e aksesueshme nën numrin e depozitës CNCM përkatësisht 1-4401 ose 1-4402, dhe ku antitrupi i sipërpërmendur anti-CD277 aktivizon funksionin citolitik, prodhimin e citokinës dhe shtimin e qelizave T V γ 9 / V δ 2.

2. Një antittrup anti-CD277 për përdorim sipas Pretendimit 1, ku antitrupi anti-CD277 i sipërpërmendur

- bashkestimulon qelizat T së bashku me CD3-TCR, dhe - bashkestimulon qelizat T përveç bashkestimulimit CD28-B7, dhe

- rrit aktivitetin dhe/ose mbijetesën e monociteve dhe qelizave dendritike.

3. Një antittrup anti-CD277 për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku antitrupi i sipërpërmendur është një antittrup monoklonal, kimerik ose i humanizuar.

4. Një antitруп anti-CD277 për përdorim sipas Pretendimit 1 ose 2, ku antitрупi i sipërpërmendur anti-CD277 mund të merret nga hibridoma e aksesueshme nën numrin e depozitës CNCM 1-4401 ose 1-4402.
5. Një antitруп anti-CD277 për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku terapia e sipërpërmendur është kancer.
6. Një antitруп anti-CD277 për përdorim sipas Pretendimit 5, ku kancerit të sipërpërmendur është malinjitet hematologjik.
7. Një antitруп anti-CD277 për përdorim sipas Pretendimit 6, ku malinjiteti hematologjik është është neoplazëm e lidhur me qelizat mieloide.
8. Një antitруп anti-CD277 për përdorim sipas Pretendimit 5, ku kancerit të sipërpërmendur është një kancer jo hematologjik i zgjedhur nga grupi i përbërë prej kancerit të zorrës së trashë, kancerit të gjirit, kancerit të mushkërive, kancerit të trurit, kancerit të prostatës, kancerit të kokës dhe qafës, kanceri pankreatik, kancerit të fshikëzës, kanceri kolorektal, kancerit të kockave, kancerit të qafës së mitrës, kancerit të mëlçisë, kancerit të gojës, kancerit të ezofagut, kancerit të tiroides, kancerit të veshkave, kancerit të stomakut, kancerit të testikujve dhe kancerit të lëkurës.

(11) **10654**

(97) EP3681872 / 17/11/2021

(96) 18773826.5 / 13/09/2018

(22) 24/11/2021

(21) AL/P/ 2021/868

(54) **BETA-HIDROKSJETILAMINE TË ZËVENDËSUARA ME HETEROARIL PËR PËRDORIM NË MJEKIMIN E HIPERGLICEMISË**

23/02/2022

(30) 201714745 13/09/2017 GB

(71) Atrogi AB

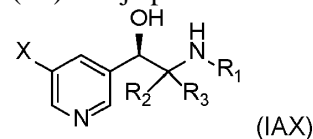
Cardellgatan 1, 114 36 Stockholm, SE

(72) PELCMAN, Benjamin (, SE-113 52 Stockholm) ;BENGTSSON, Tore (, 185 94 Vaxholm)

(74) FATOS DEGA

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

(57) 1. Një përbërës me formulë IAX



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

X përfaqëson F ose Cl;

R¹ përfaqëson C₁₋₁₂ alkil, C₂₋₁₂ alkenil ose C₂₋₁₂ alkinil jodetyrimisht të zëvendësuar me një ose më shumë halo;

R² dhe R³ secili në mënyrë të pavarur përfaqëson H ose C₁₋₃ alkil, C₂₋₃ alkenil ose C₂₋₃ alkinil jodetyrimisht të zëvendësuar me një ose më shumë halo; dhe ose R² dhe R³ mund të lidhen së bashku për të formuar, bashkë me atomin e karbonit tek i cili ta bashkohen, një unazë 3- deri 6-anëtarëshe, e cila jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo dhe C₁ alkil jodetyrimisht i zëvendësuar me një ose më shumë halo, ku grupet alkil, alkenil dhe alkinil mund të jenë zinxhirë të drejtë ose, kur ka një numër të mjaftueshëm atomeh karboni, mund të jenë zinxhirë të degëzuar, dhe/ose ciklikë ose pjesërisht ciklikë.

2. Përbërësi sipas Pretendimit 1, ku R¹ përfaqëson C₄₋₁₂ alkil të ngopur jodetyrimisht të zëvendësuar me një ose më shumë F.
3. Përbërësi sipas Pretendimit 1 ose Pretendimit 2, ku R¹ përfaqëson C₄₋₆ alkil të ngopur jodetyrimisht të zëvendësuar me një ose më shumë F.
4. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku R¹ përfaqëson n-butil ose *tert*-butil.
5. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku R² dhe R³ përfaqëson secili H.
6. Përbërësi sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 5, ku X përfaqëson F.
7. Përbërësi sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 5, ku X përfaqëson Cl.
8. Përbërësi sipas Pretendimit 1, ku përbërësi përzgjidhet nga grupi i përbërë nga:
(*R*)-2-(*tert*-butilamino)-1-(5-fluorpiridin-3-il)etan-1-ol; dhe
(*R*)-2-(*tert*-butilamino)-1-(5-klorpiridin-3-il)etan-1-ol,
dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.
9. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekësi.
10. Një përbërje farmaceutike që përmban një përbërës sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 8, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, dhe jodetyrimisht një ose më shumë ndihmës, tretës dhe/ose bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm, ku përbërësi është i pranishëm në tepicë enantiomerike (e.e.) të paktën 90%.
11. Një përbërës sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 8, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ose një përbërje farmaceutike sipas Pretendimit 10, për përdorim në mjekimin e hiperglicemisë ose të një çrregullimi të karakterizuar nga hiperglicemia.
12. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas Pretendimit 11, ku:
mjekimi është i diabetit të tipit 2, jodetyrimisht i karakterizuar nga rezistenca e fortë ndaj insulinës (SIR) e shprehur nga pacienti;
hiperglicemia ose çrregullimi i karakterizuar nga hiperglicemia është, ose karakterizohet nga, rezistenca e fortë ndaj insulinës (SIR) e shprehur nga pacienti, ku jodetyrimisht çrregullimi i karakterizuar nga hiperglicemia përzgjidhet nga grupi i përbërë nga sindromi Rabson-Mendenhall, sindromi i Donohue (leprekaunizmi), sindromat Tipi A dhe Tipi B të

rezistencës ndaj insulinës, sindromat HAIR-AN (hiperandrogjenizmi, rezistenca ndaj insulinës dhe akantoza e zezë), pseudoakromegalia, dhe lipodistroia.

13. Një produkt i kombinuar që përmban:

(a) një përbërës sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 8, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij; dhe

(b) një ose më shumë agjentë terapeutikë të tjerë të dobishëm në mjekimin e hiperglicemisë ose të një çrregullimi **të karakterizuar nga hiperglicemia**,

ku secili prej përbërësve (a) dhe (b) formulohet në përzjerje, jodetyrimisht me një ose më shumë ndihmës, tretës dhe/ose bartës farmaceutikisht të pranueshëm.

14. Një kit pjesësh që përmban:

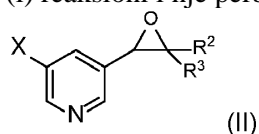
(a) një përbërje farmaceutike sipas Pretendimit 10, dhe

(b) një ose më shumë agjentë terapeutikë të tjerë të dobishëm në mjekimin e hiperglicemisë ose të një çrregullimi **të karakterizuar nga hiperglicemia**, jodetyrimisht në përzjerje, me një ose më shumë ndihmës, tretës dhe/ose bartës farmaceutikisht të pranueshëm,

ku secili nga përbërësit (a) dhe (b) jepet në një formë që është e përshtatshme për administrim në lidhje me tjetrin.

15. Një proces përgatitjen e një përbërësi sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 8, ose të një kripe farmaceutikisht të pranueshme të tij, që përfshin hapat:

(i) reaksioni i një përbërësi me formulë II

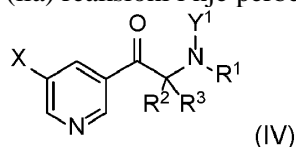


ku X, R² dhe R³ përcaktohen sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 8, me një përbërës me formulë III



ku R¹ përcaktohet sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 8, jodetyrimisht në prani të një tretësi të përshtatshëm;

(ii) reaksioni i një përbërësi me formulë IV



ku X, R¹, R² dhe R³ përcaktohen sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 8 dhe Y¹ përfaqëson H ose PG¹, ku PG¹ është një grup mbrojtës i përshtatshëm, me një agjent reduktues të përshtatshëm ose me hidrogjenim në prani të një katalizatori të përshtatshëm; ose

(iib) reaksioni i një përbërësi me formulë IV, si në hapin (ii), por ku Y¹ përfaqëson PG¹ ku PG¹ është një grup mbrojtës i përshtatshëm në prani të një katalizatori të përshtatshëm dhe në prani të hidrogjenit ose të një dhënësi hidrogjeni të përshtatshëm dhe jodetyrimisht në prani të një baze, dhe në prani të një tretësi të përshtatshëm.

(11) **10655**

(97) EP3319959 / 01/09/2021

(96) 16739374.3 / 05/07/2016

(22) 24/11/2021

(21) AL/P/ 2021/869

(54) **FRENUES HETERO-HALO TË HISTON DEACETILAZËS**

23/02/2022

(30) 201562188857 P 06/07/2015 US

(71) Alkermes, Inc.

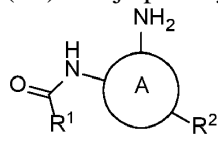
852 Winter Street, Waltham, MA 02451, US

(72) JEFSON, Martin, R. (106 Water Street, Stonington, CT 06378); LOWE, John, A., III (28 Cove Side Lane, Stonington, CT 06378); DEY, Fabian (Roche Pharma Research and Early DevelopmentRoche Innovation Center BaselF. Hoffman-La Roche LtdGrenzacherstrasse 124, 4055 Basel); BERGMANN, Andreas (Buchendorfer Strasse 23, 82131 Gauting); SCHOOP, Andreas (Bahnhofstrasse 81, 82284 Grafrath) ;FULLER, Nathan, Oliver (66 Freeman Street 2, Arlington, MA 02474)

(74) FATOS DEGA

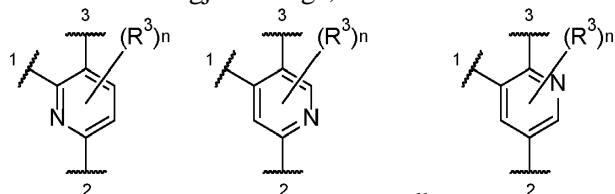
Rr. "Nikolla Tupe", N.2, H.4, A.30, Tirane

(57) **1.** Një përbërje e Formulës I:



(I),

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:
unaza A është zgjedhur nga,



dhe

R¹ është një heterociklil monociklik ose biciklik zëvendësuar në mënyrë opsionale;

R² është zgjedhur nga zëvendësuar në mënyrë opsionale C₂-C₆ alkenil, zëvendësuar në mënyrë opsionale heteroaril, heterociklil pjesërisht i pasaturuar zëvendësuar në mënyrë opsionale, karbociklil pjesërisht i pasaturuar zëvendësuar në mënyrë opsionale, dhe fenil i para-zëvendësuar ku fenili i sipërpërmendur mund të jetë në mënyrë opsionale më tej i zëvendësuar, ku çdo dy zëvendësues në atomet unazorë fqinjë në R² janë në mënyrë opsionale të marrë bashkë me atomet unazorë fqinjë për të formuar një unazë që është një aril, një karbociklil, një heteroaril, ose një unazë heterociklil;

R³, kur i pranishëm, është zgjedhur nga kloro, fluoro, -CF₃ dhe -CHF₂; n është 0 ose 1;

ku 'heteroaril' i referohet grupeve që kanë 5 deri në 14 atome unazorë; që kanë 6, 10, ose 14 π elektrone të ndarë në një organizim ciklik; dhe që kanë, përveç atomeve karbon, nga një deri në pesë heteroatome;

ku 'heterociklil' i referohet një pjese monociklike të qëndrueshme me 3- deri në 8-elementë ose biciklike me 7 deri në 10-elementë që është ose i saturuar ose pjesërisht i pasaturuar në të paktën një unazë, dhe që ka, përveç atomeve karbon, një ose më shumë heteroatome;

ku 'karbociklil' i referohet një sistemi unazor alifatik ciklik të saturuar ose pjesërisht të pasaturuar që kanë nga 3 deri në 14 atome karbon unazorë, dhe i cili nuk është aromatik;

ku zëvendësuesit në çdo karbon të pasaturuar të grupeve aril dhe heteroaril janë zgjedhur nga -halo, -NO₂, -CN, -R⁺, -C(R⁺)=C(R⁺)₂, -C≡C-R⁺, -OR⁺, -SR^o, -S(O)R^o, -SO₂R^o, -SO₃R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -N(R⁺)₂, -NR⁺C(O)R⁺, -NR⁺C(S)R⁺, -NR⁺C(O)N(R⁺)₂, -NR⁺C(S)N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-R^o, -NR⁺CO₂R⁺, -NR⁺SO₂R^o, -NR⁺SO₂N(R⁺)₂, -O-C(O)R⁺, -O-CO₂R⁺, -OC(O)N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -C(S)R^o, -CO₂R⁺, -C(O)-C(O)R⁺, -C(O)N(R⁺)₂, -C(S)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)-OR⁺, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R⁺, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR⁺, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-N(R⁺)-OR⁺, -C(R^o)=N-OR⁺, -P(O)(R⁺)₂, -P(O)(OR⁺)₂, -O-P(O)-OR⁺, dhe -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂,

ku R^+ , në mënyrë të pavarur, është hidrogjen ose një grup alifatik, aril, heteroaril, cikloalifatik, ose heterociklil, ose dy ngjarje të pavarura të R^+ që janë lidhur te i njëjti atom janë të marrë bashkë me atom(et) e tyre ndërhyrës për të formuar një aril në mënyrë opsionale të zëvendësuar me 5-7-elementë, unazë heteroarile, cikloalifatike, ose heterociklile, dhe kur R^+ nuk është hidrogjen, R^+ mund të jetë i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me 1, 2, 3, ose 4 grupe zëvendësuese; dhe

çdo R° është një grup alifatik, aril, heteroaril, cikloalifatik, ose heterociklil, ku R° është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me 1, 2, 3, ose 4 grupe zëvendësuese;

ku zëvendësuesit në çdo karbon të saturuar të një alkenili, unaze karbociklike, ose unazë heterociklike janë zgjedhur nga ato për atomet karbon të pasaturuar të një grupi aril ose heteroaril, dhe përmbajnë shtesë $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^\circ$ $=N-NHSO_2R^\circ$ ose $=N-R^*$ ku R° ,

ku çdo R^* është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga hidrogjen ose një grup alifatik C_{1-6} që është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me 1, 2, 3, ose 4 grupe zëvendësuese;

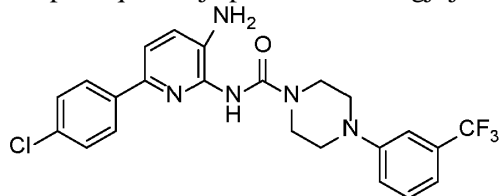
ku zëvendësuesit në azotin e një unaze heterociklike jo-aromatike janë zgjedhur nga ato për atomet karbon të një grupi aril ose heteroaril dhe për atomet karbon të alkenilit, unazës karbociklike, ose unazës heterociklike, dhe përmbajnë shtesë

R^+ , $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, ose $-N(R^+)S(O)_2R^+$;

"1" përfaqëson një pikë të bashkëngjitjes mes unazës A dhe $-NH-C(O)-R^1$;

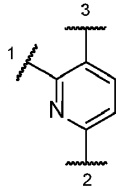
"2" përfaqëson një pikë të bashkëngjitjes mes unazës A dhe R^2 ;

"3" përfaqëson një pikë të bashkëngjitjes mes unazës A dhe $-NH_2$; dhe ku përbërja është tjetër nga



2. Përbërja e pretendimit 1, ku n është 0.

3. Përbërja e pretendimit 1, ku unaza A është



4. Përbërja e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku R^1 është zgjedhur nga 5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]pirazin-6-il, pirrolidin-1-il, 1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il, tetrahidro-2H-piran-4-il, heksahidrociklopenta[c]pirrol-2(1H)-il, 7-oksa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il, isoindolin-2-il, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il, dhe 2-oksa-6-azaspiro[3.4]oktan-6-il, ku R^1 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 3 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur.

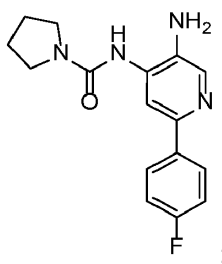
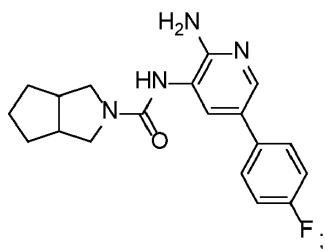
5. Përbërja e pretendimit 4, ku R^1 është zgjedhur nga 5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]pirazin-6-il, pirrolidin-1-il, 1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il, tetrahidro-2H-piran-4-il, heksahidrociklopenta[c]pirrol-2(1H)-il, 7-oksa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il, isoindolin-2-il, 4,6-difluoroisoindolin-2-il, 4,7-difluoroisoindolin-2-il, 4-fluoroisoindolin-2-il, 5-fluoroisoindolin-2-il, 4-kloroisoindolin-2-il, 4-metoksiisoindolin-2-il, 5-metoksiisoindolin-2-il, 5-kloroisoindolin-2-il, 4-trifluorometilisoindolin-2-il, 5,6-difluoroisoindolin-2-il, 5-trifluorometilisoindolin-2-il, 5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isoindolin-2-il, 3-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il, 5-(ciklopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il, 2-oksa-6-azaspiro[3.4]oktan-6-il, dhe 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[c]piridin-6-il.

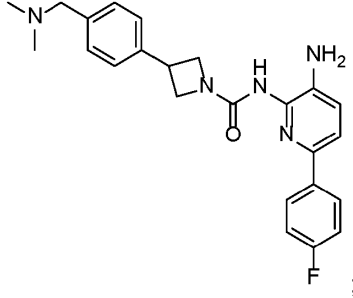
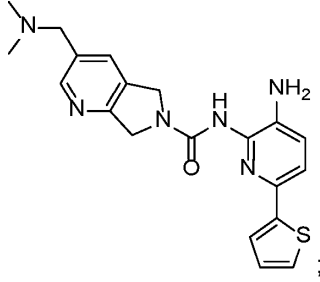
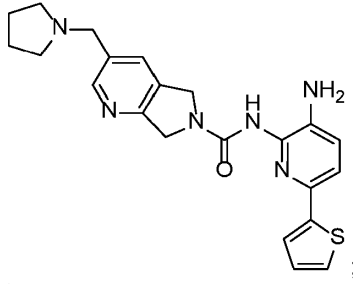
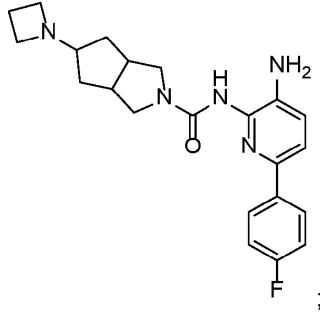
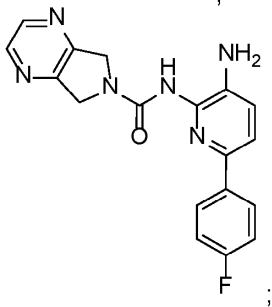
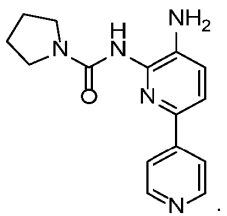
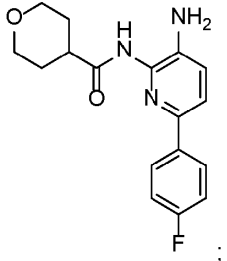
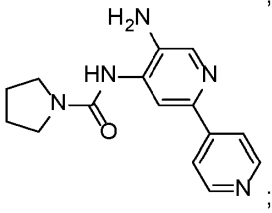
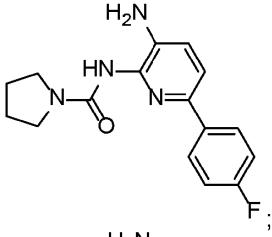
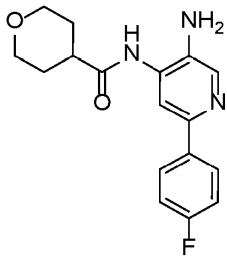
6. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku R^2 është zgjedhur nga $-C_2-C_4$ alkenil, fenil i pazëvendësuar, fenil i 4-zëvendësuar, piridin-4-il, isoksazol-5-il, oksazol-5-il, isotiazol-5-il, tiazol-5-il,

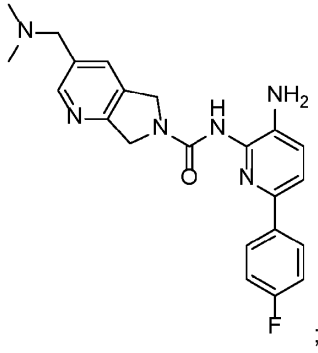
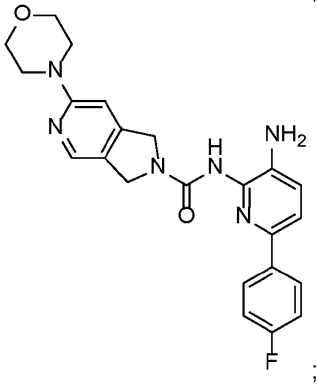
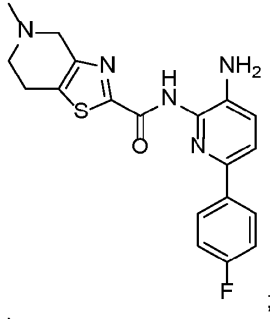
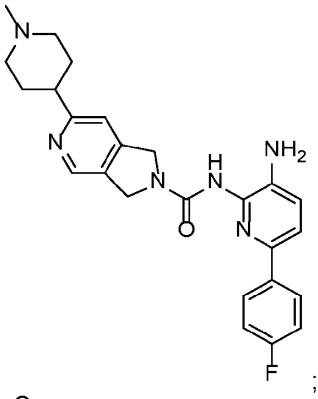
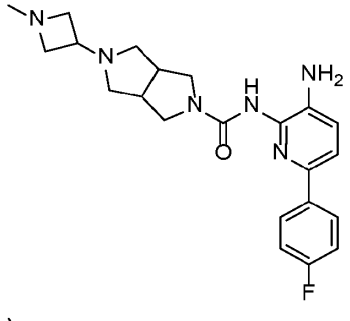
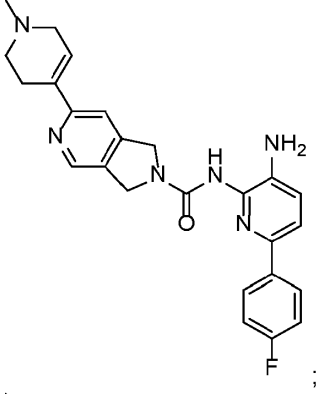
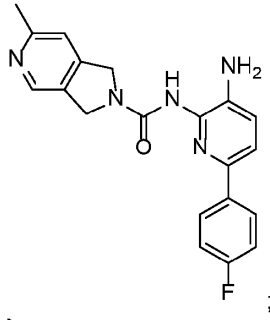
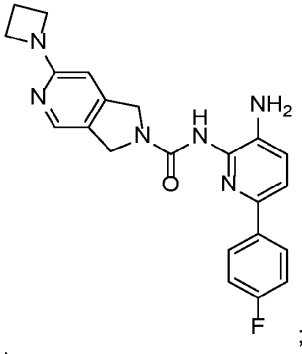
5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il, furan-3-il, furan-2-il, ciklopent-1-ene-1-il, dhe 2,5-dihidrofuran-3-il.

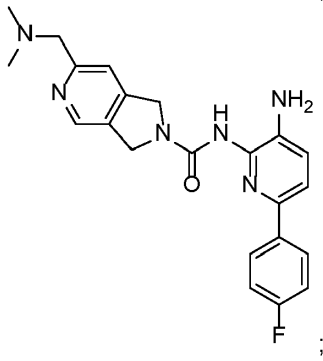
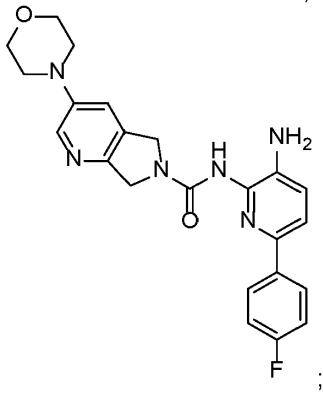
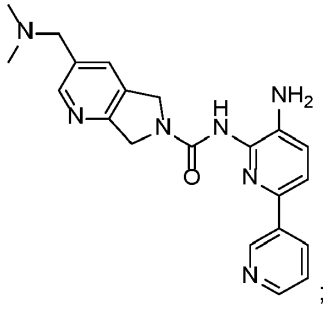
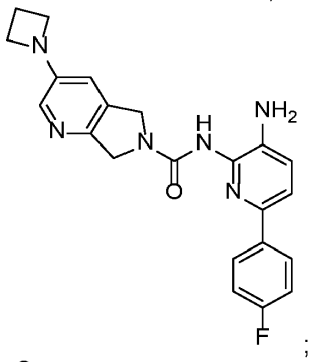
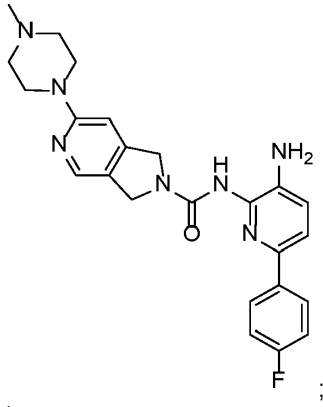
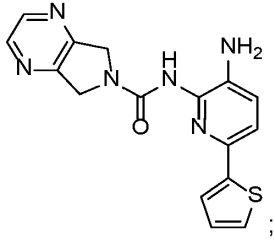
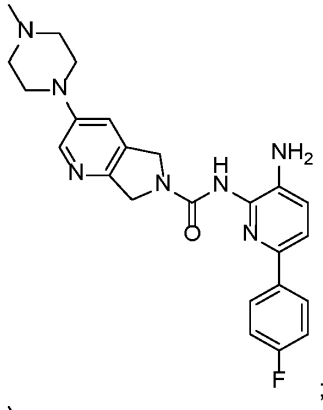
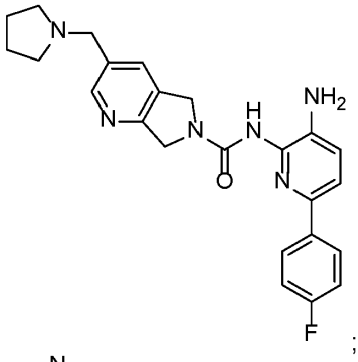
7. Përbërja e çdo njërit prej pretendimit 6, ku R^2 është zgjedhur nga $-C(CH_3)=CH_2$, fenil, 4-fluorofenil, 4-difluorometoksifenil, 4-metilfenil, 3,4-difluorofenil, piridin-4-il, isoksazol-5-il, oksazol-5-il, isotiazol-5-il, tiazol-5-il, 1-metil-1H-pirazol-4-il, 1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il, 1-trifluorometil-1H-pirazol-4-il, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, 1-ciklobutil-1H-pirazol-4-il, 1-ciklopentil-1H-pirazol-4-il, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il, furan-3-il, furan-2-il, 5-metilfuran-2-il, 5-metilfuran-3-il, ciklopent-1-ene-1-il, dhe 2,5-dihidrofuran-3-il.

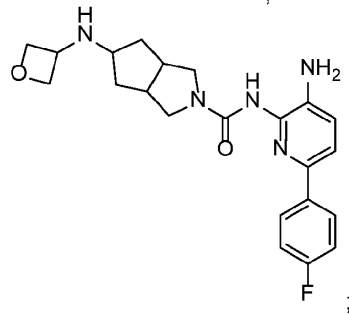
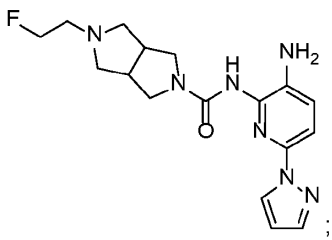
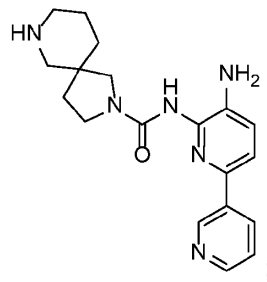
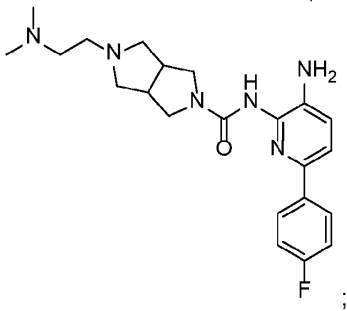
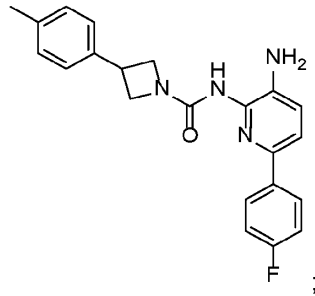
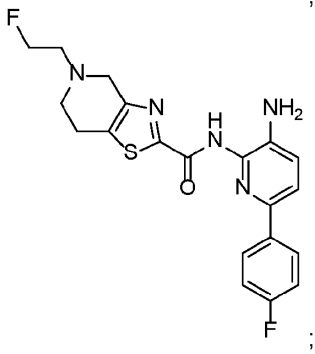
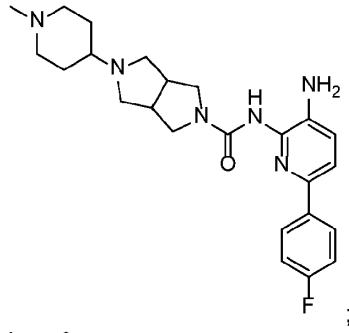
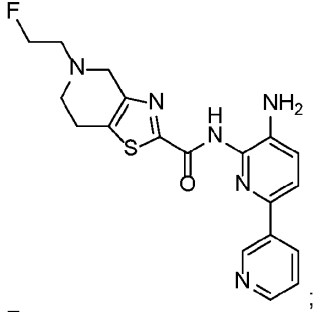
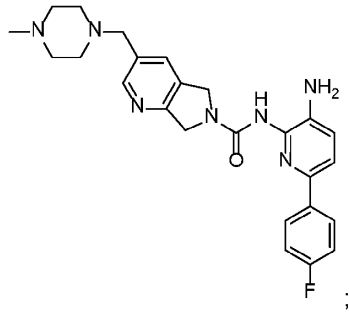
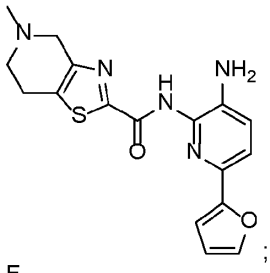
8. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga formula e mëposhtme:

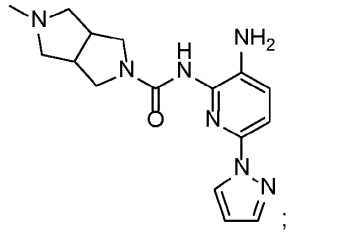
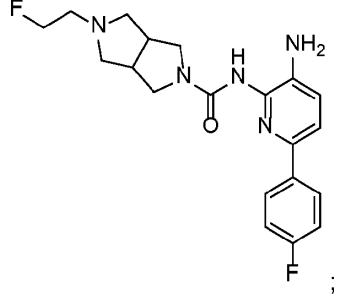
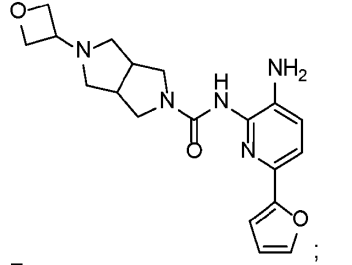
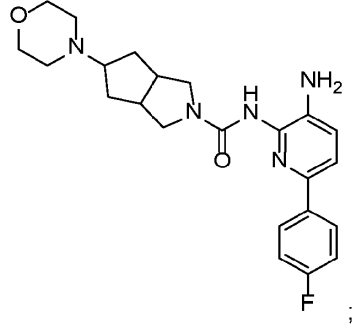
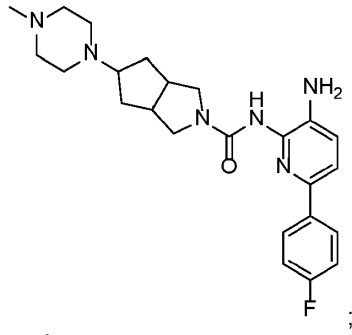
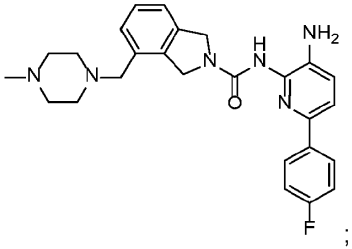
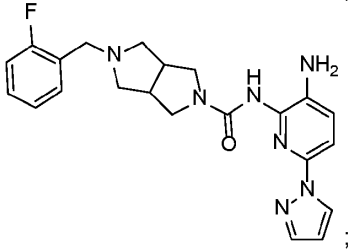
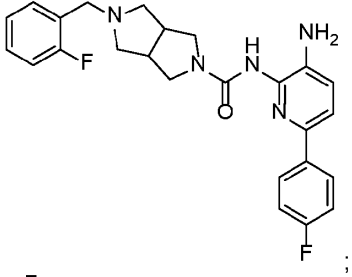
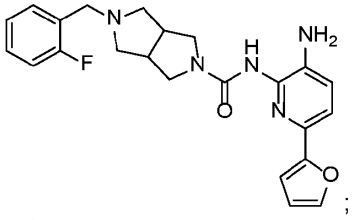
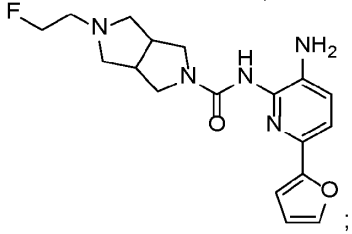
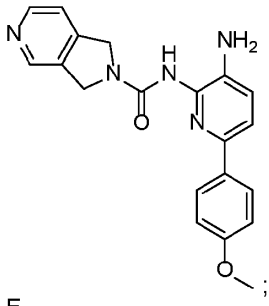


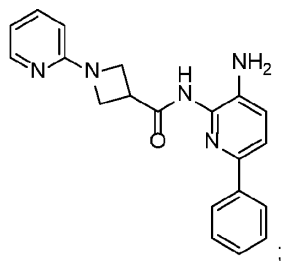
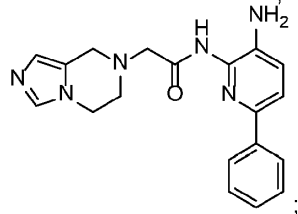
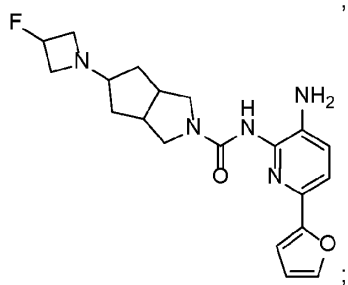
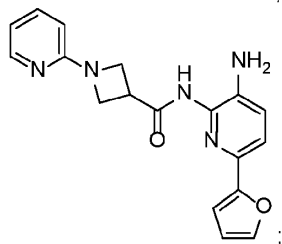
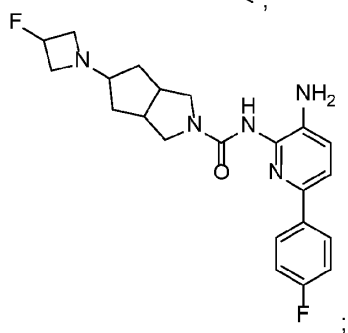
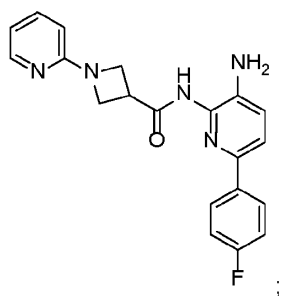
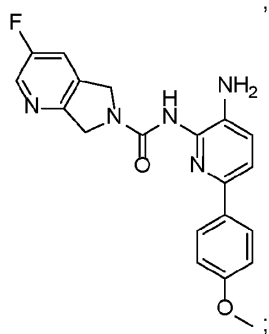
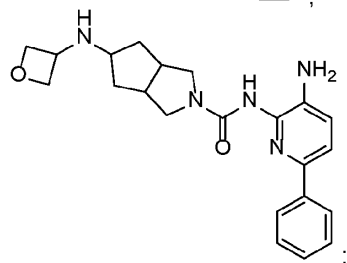
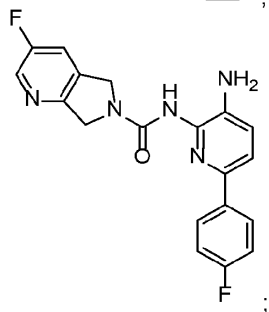
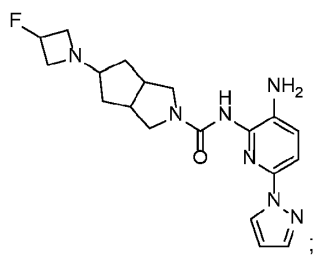
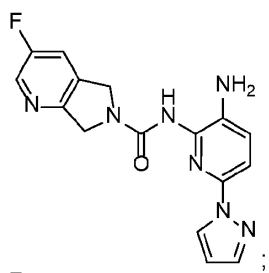


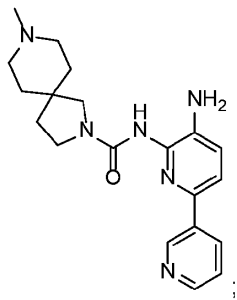
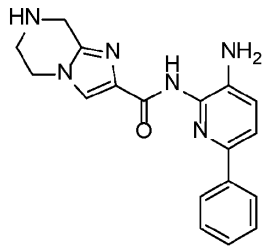
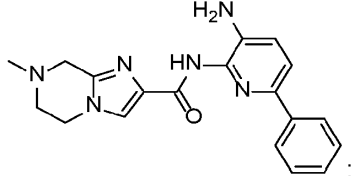
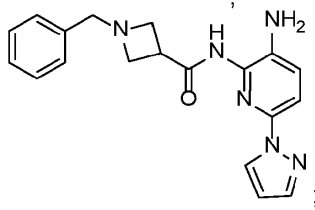
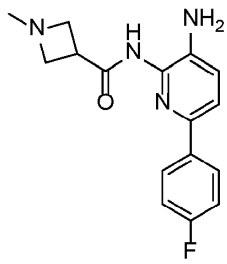
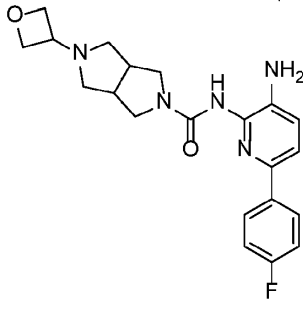
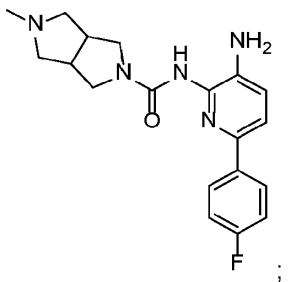
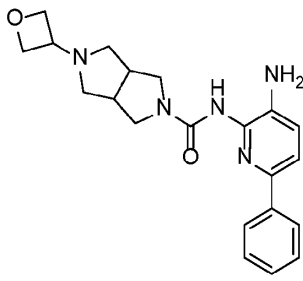
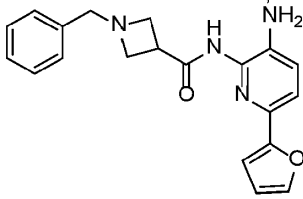
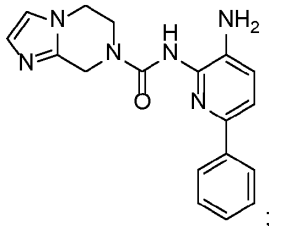
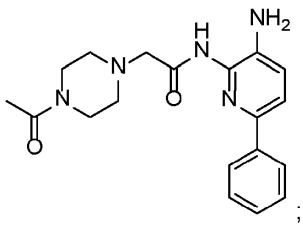


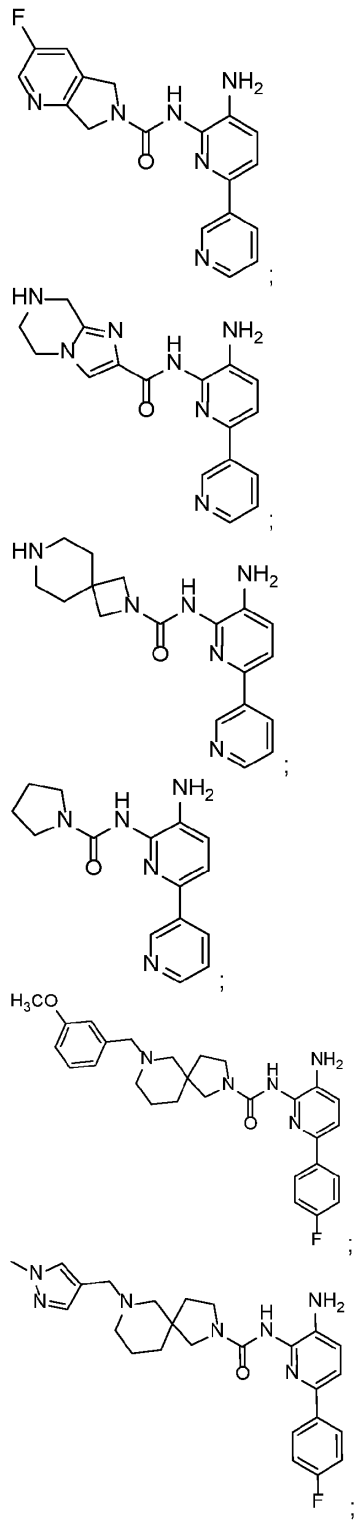
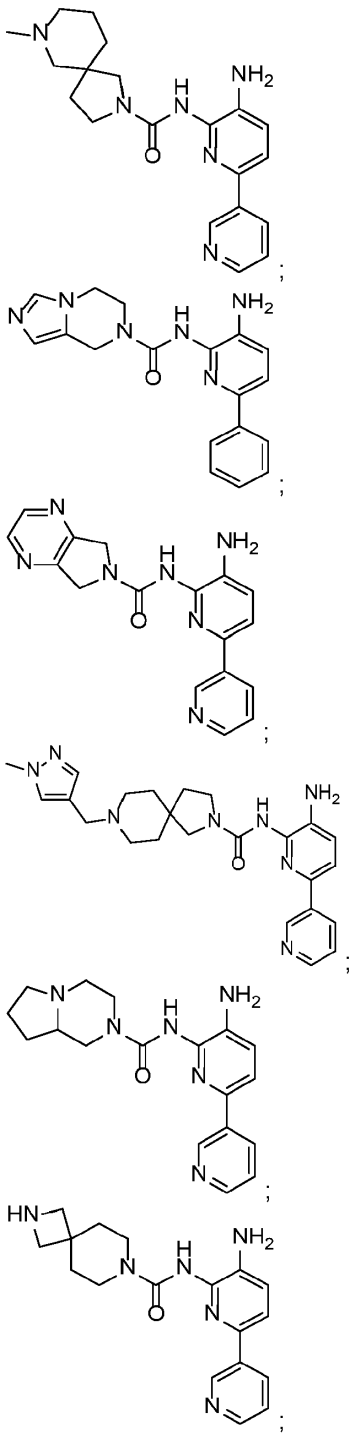


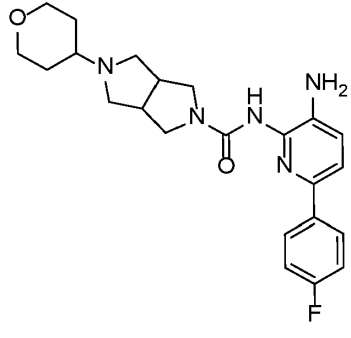
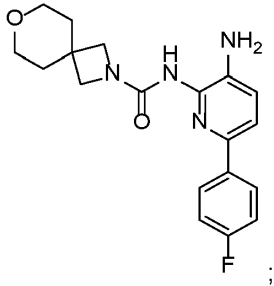
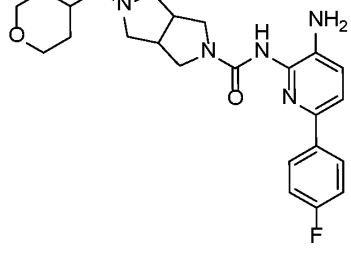
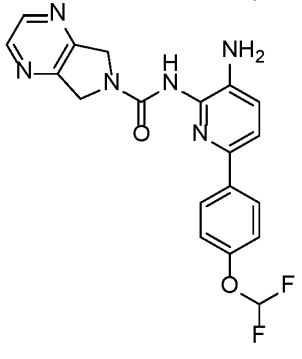
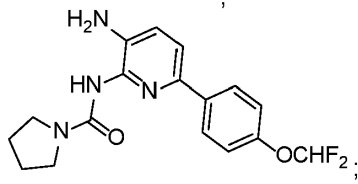
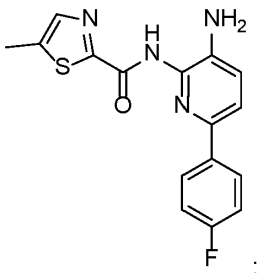
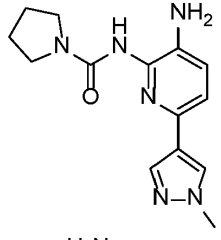
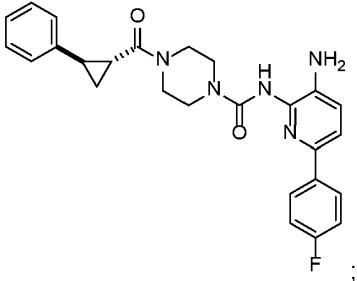
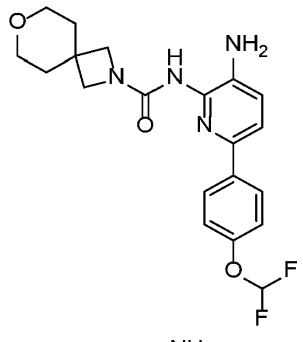
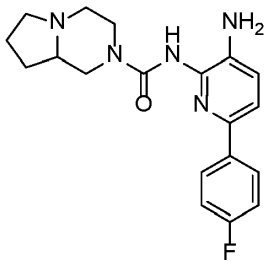


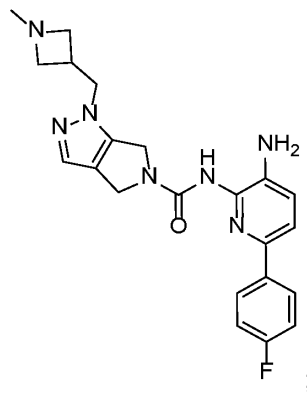
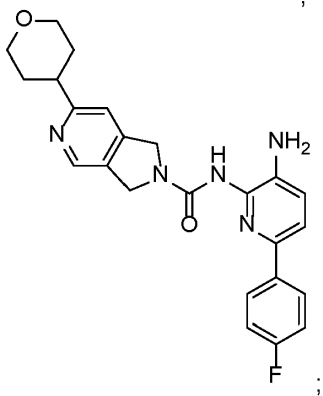
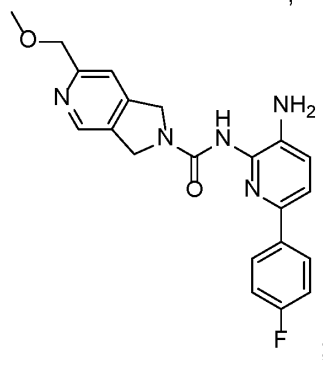
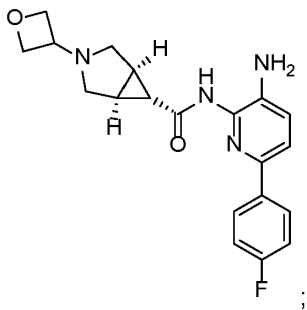
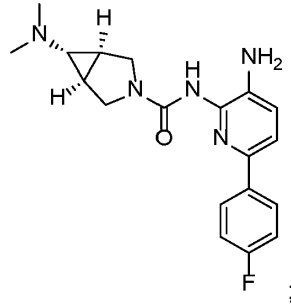
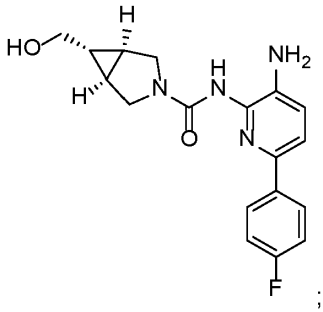
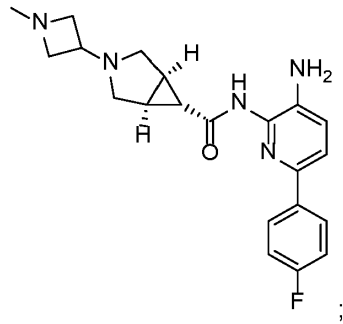
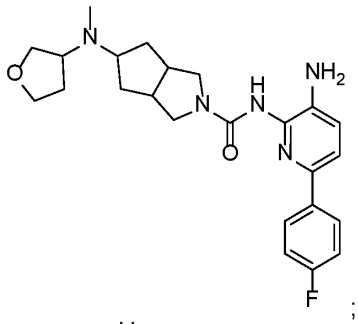


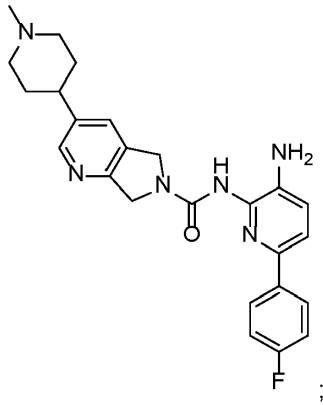
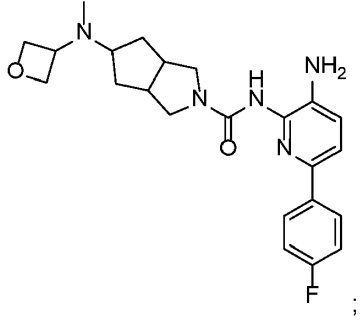
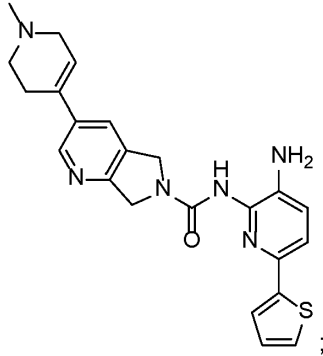
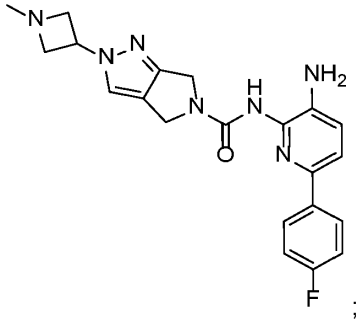
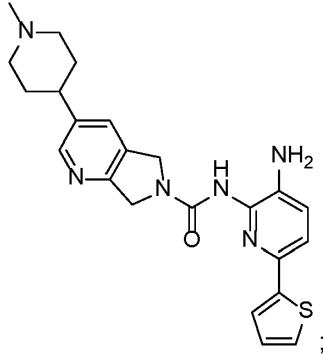
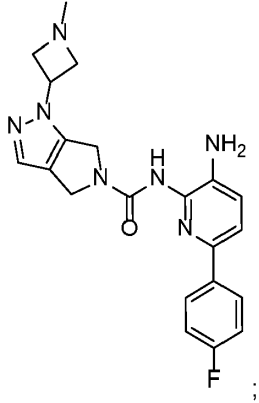
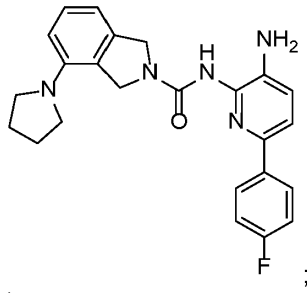
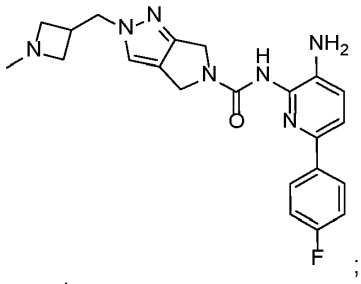


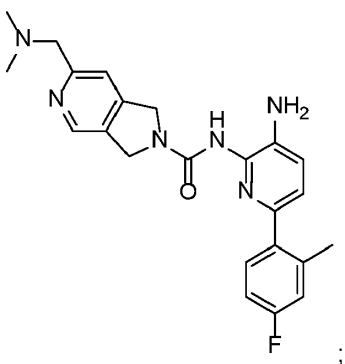
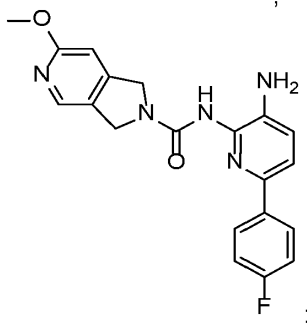
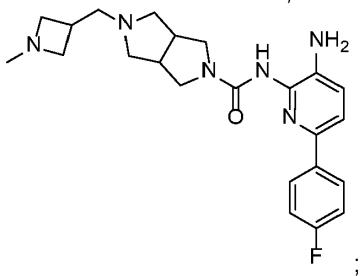
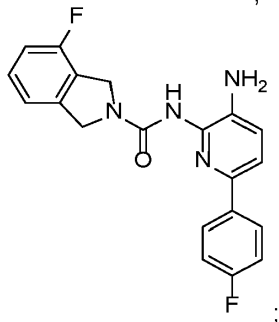
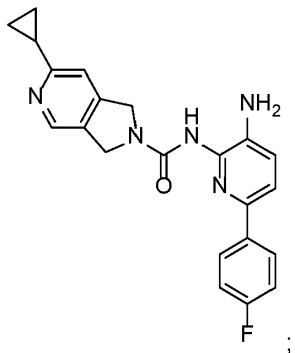
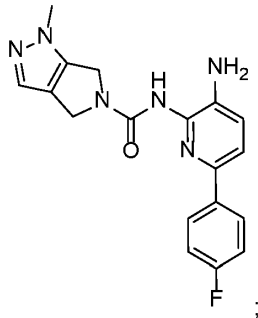
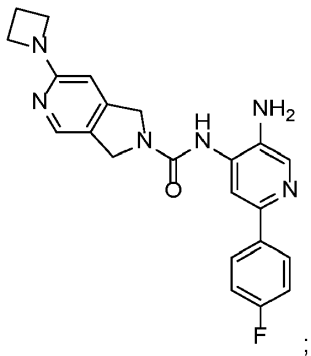
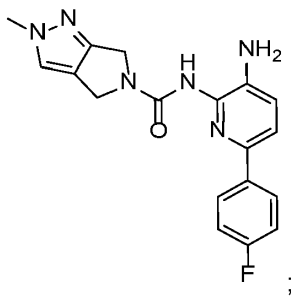
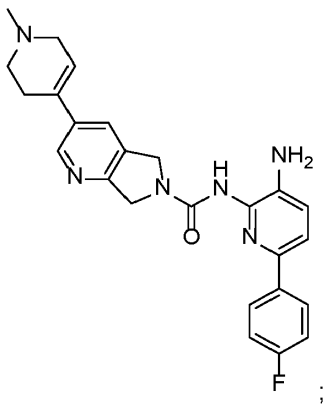


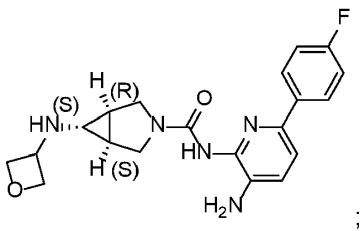
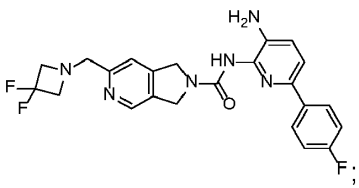
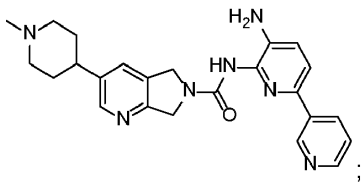
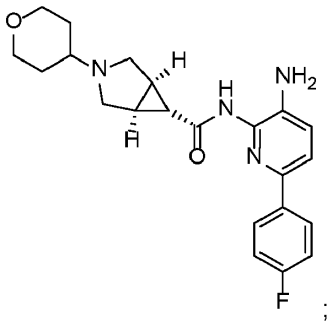
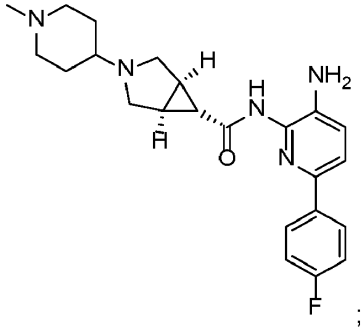
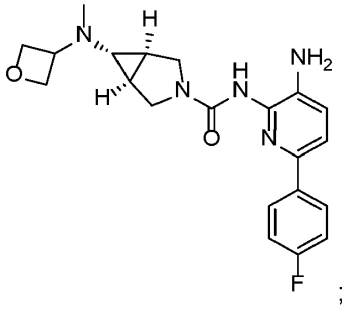


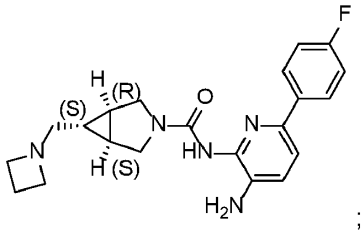
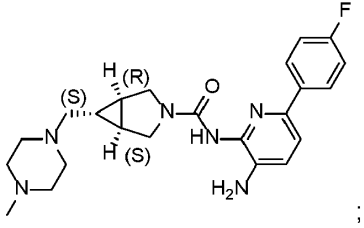
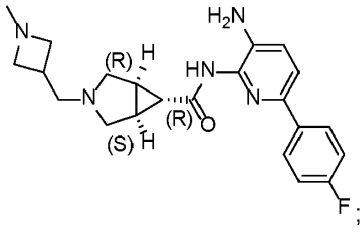


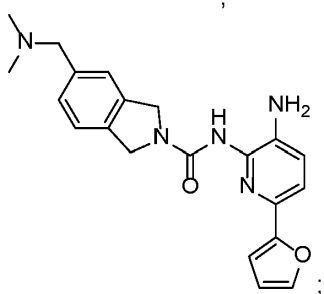
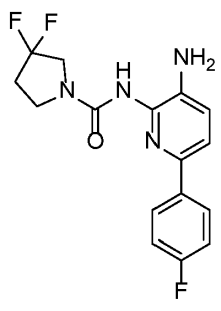
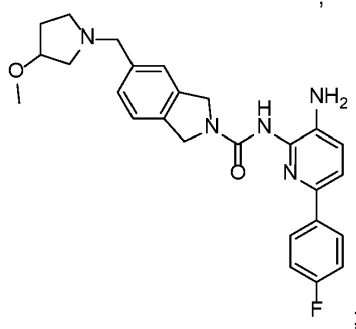
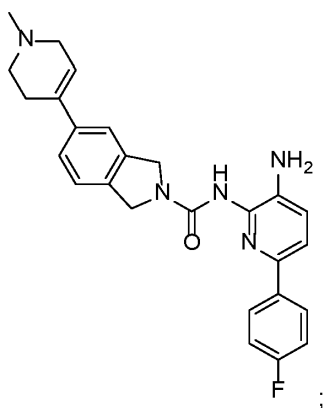
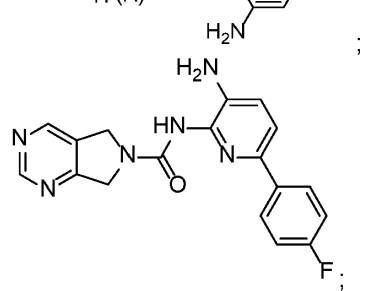
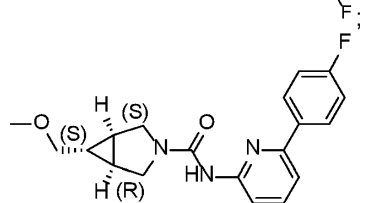
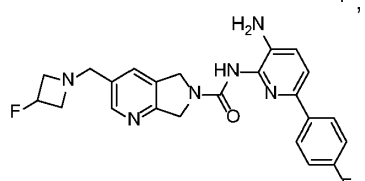
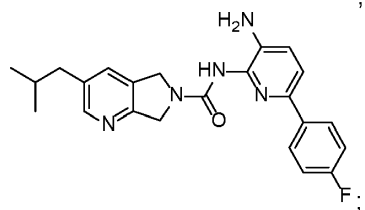
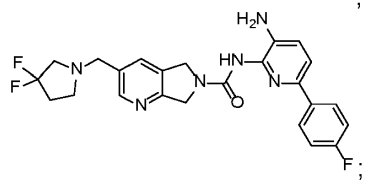
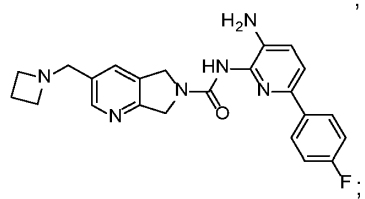
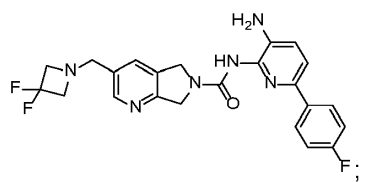


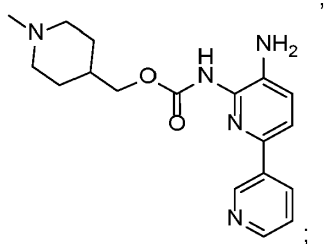
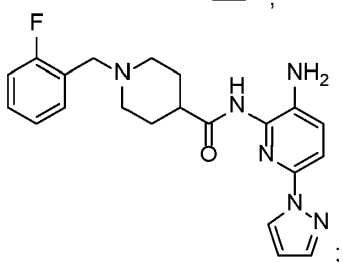
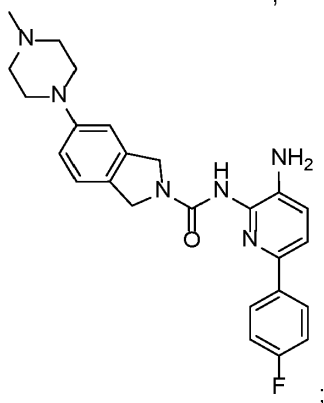
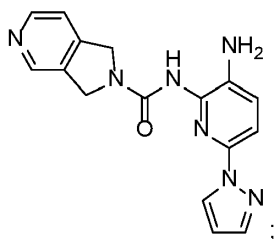
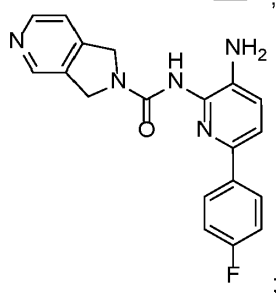
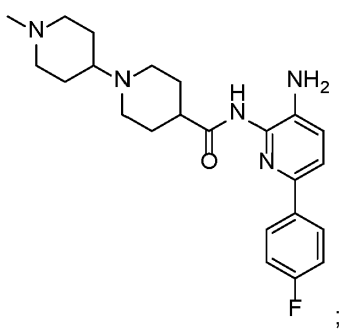
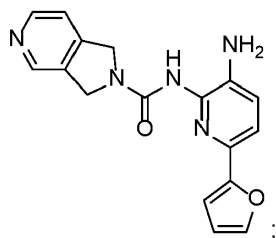
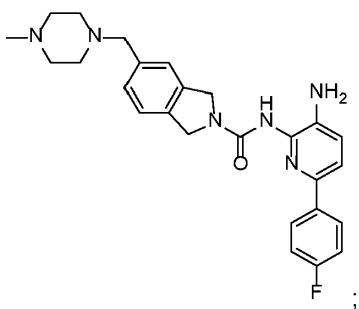
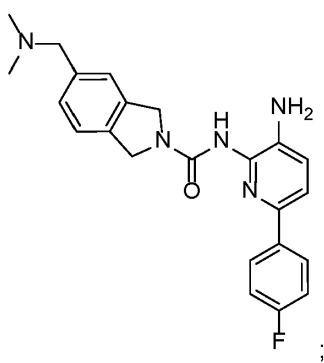
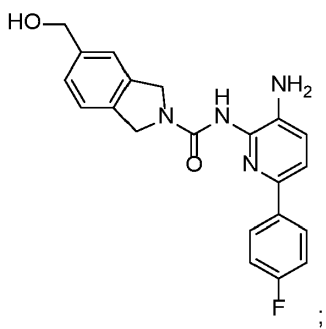


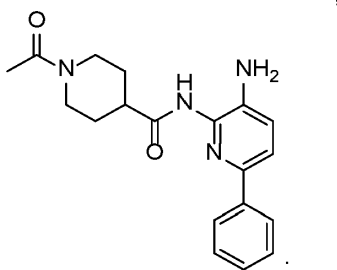
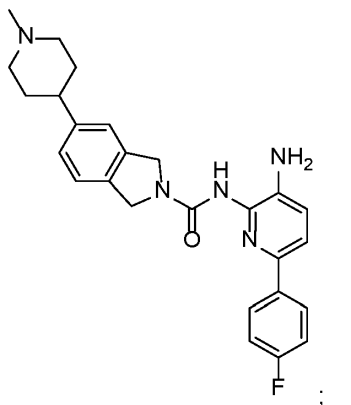
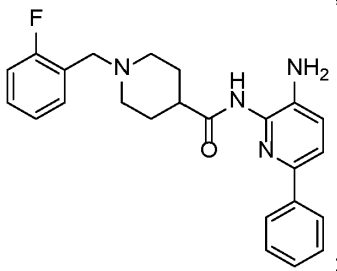
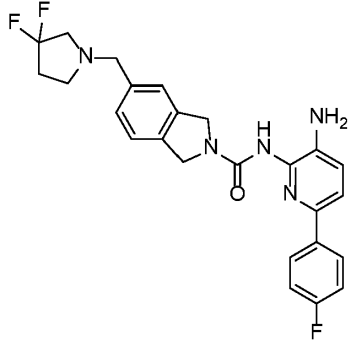
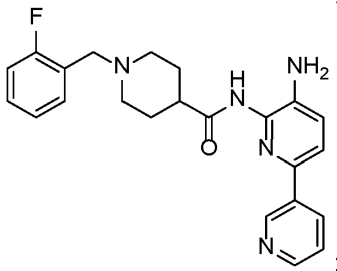
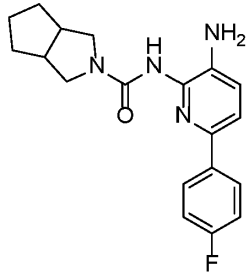
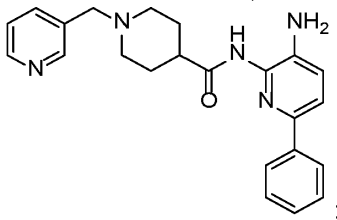
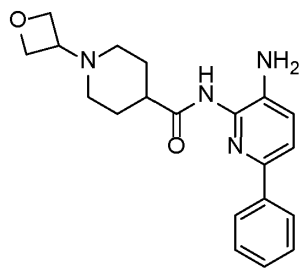
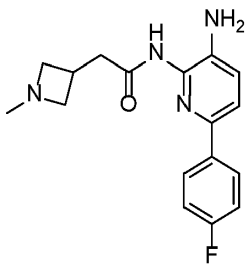


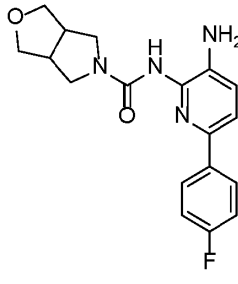
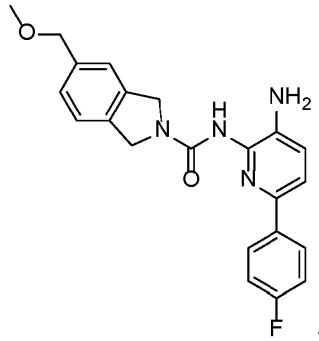
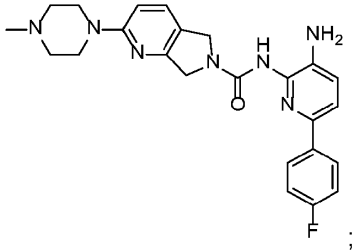
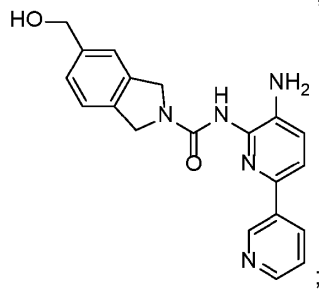
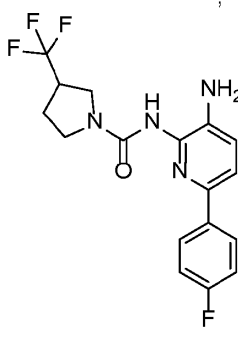
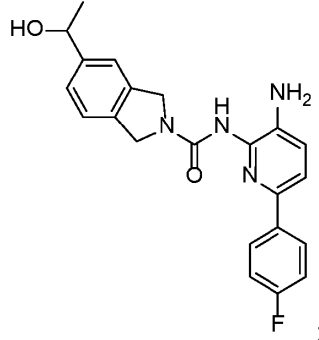
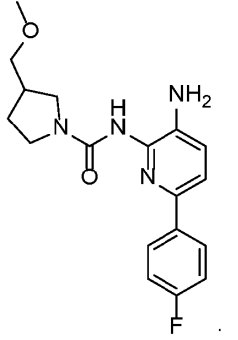
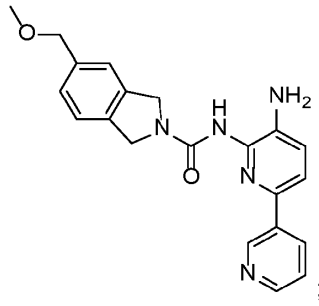
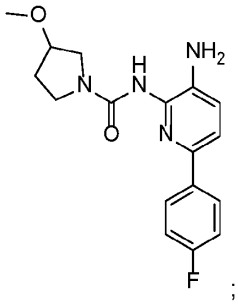


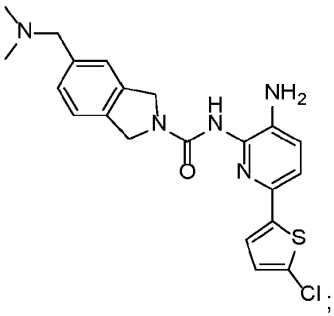
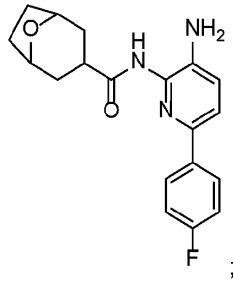
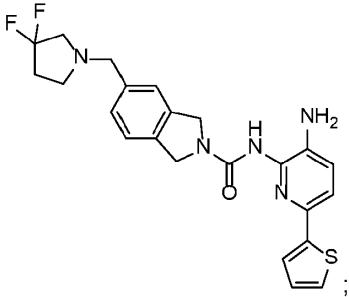
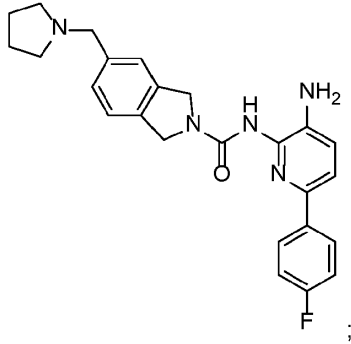
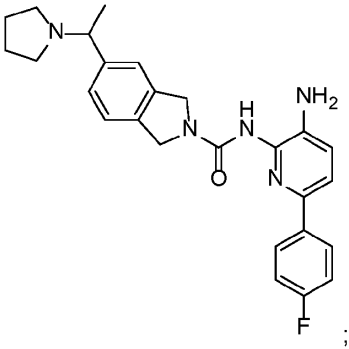
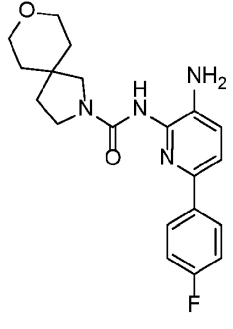
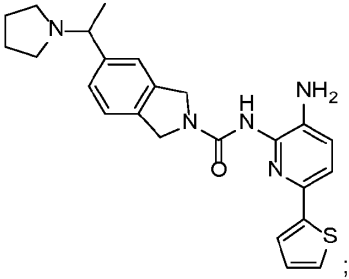
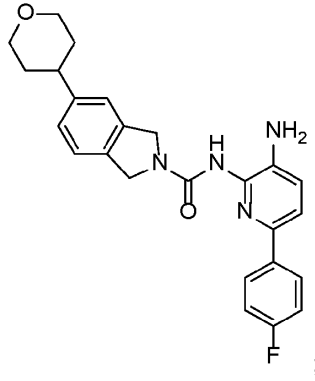
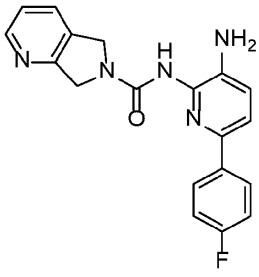


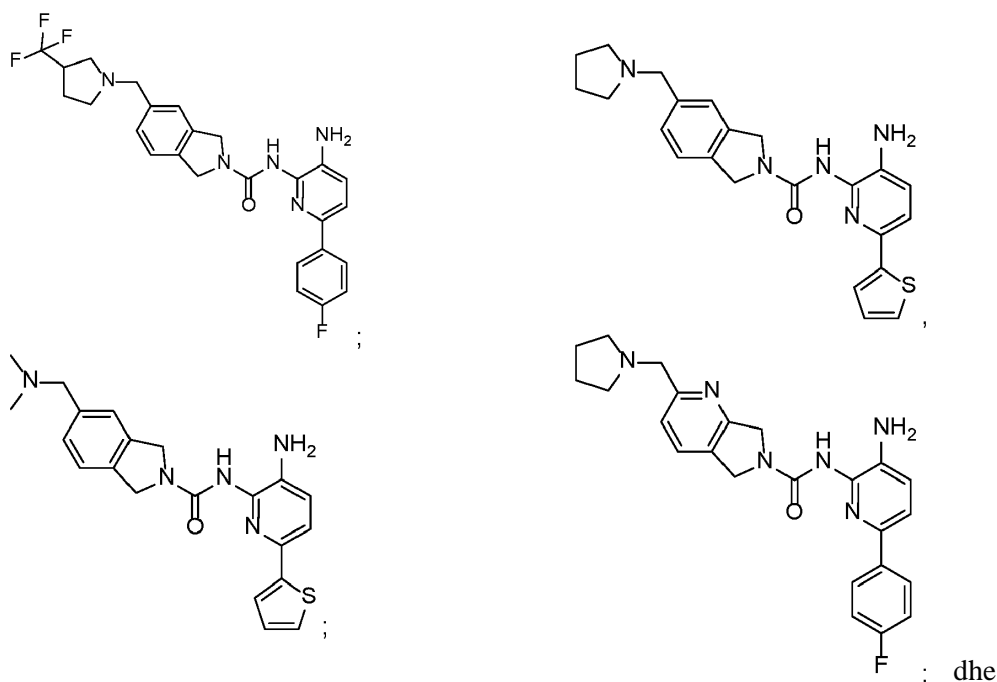












ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

9. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij; dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

10. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose kompozimi i pretendimit 9, për përdorim në trajtimin e një gjendje të zgjedhur nga një çrregullim neurologjik, çrregullim i kujtesës ose funksionit njohës ose dëmtimit, çrregullim i zhdukjes së të mësuarit, sëmundja ose infeksioni fungal, sëmundja inflamatore, sëmundja hematologjike, dhe sëmundja neoplastike.

11. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 10, ku gjendja është sëmundja e Alzheimerit, sëmundja e Huntington, demenca frontotemporale, ataksia Freidreich, çrregullimi i stresit post-traumatik (PTSD), sëmundja e Parkinsonit, ose shërimi nga varësia prej substancave.

(11) **10656**

(97) EP3675894 / 03/11/2021

(96) 18768795.9 / 31/08/2018

(22) 24/11/2021

(21) AL/P/ 2021/871

(54) **KOMPOZIM PËR STIMULIMIN E KONTROLLUAR TË VEZOREVE**

23/02/2022

(30) 17189119 01/09/2017 EP

(71) Ferring B.V.

Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL

(72) ARCE SAEZ, Joan-Carles (, DK-2300 Copenhagen/DK); HELMGAARD, Lisbeth (, DK-2300 Copenhagen) ;KLEIN, Bjarke Mirner (, DK-2300 Copenhagen)

(74) Krenar Loloçi

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

- (57) Një kompozim për përdorim në trajtimin e infertilitetit në një pacient Aziatik që ka AMH \geq 26 pmol/L dhe peshë trupore < 52 kg, kompozimi që përfshin një dozë ditore prej 6 deri në 8 μ g FSH rekombinant.

2. Një kompozim për përdorim në trajtimin e infertilitetit në një pacient Aziatik që ka AMH ≥ 15 pmol/L dhe peshë trupore < 60 kg, kompozimi që përfshin një dozë ditore prej 6 deri në 8 μ g FSH rekombinant.
3. Një kompozim për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku trajtimi i infertilitetit përmban përcaktimin e nivelit të serumit AMH dhe peshën trupore të pacientit.
4. Një kompozim për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 2 ose 3 për trajtimin e një pacienti Aziatik që ka peshë trupore < 59 kg, për shembull < 56 kg, për shembull < 55 kg, për shembull < 52 kg, për shembull < 50 kg, për shembull < 45 kg, për shembull < 42 kg, për shembull < 31.5 kg.
5. Një kompozim për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 2 deri në 4 për trajtimin e një pacienti Aziatik që ka AMH ≥ 16 pmol/L, për shembull AMH ≥ 19 pmol/L, për shembull AMH ≥ 26 pmol/L, për shembull AMH ≥ 28 pmol/L, për shembull AMH ≥ 30 pmol/L, për shembull AMH ≥ 40 pmol/L.
6. Një kompozim për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 2 deri në 5 për trajtimin e një pacienti Aziatik që ka peshë trupore < 52 kg dhe AMH ≥ 26 pmol/L.
7. Një kompozim për përdorim sipas pretendimit 6 ku trajtimi i infertilitetit përmban hapin e identifikimit të pacientit bazuar në nivelin e serumit AMH dhe peshën trupore të pacientit, dhe hapin e administrimit të dozës të pacientit që ka AMH ≥ 26 pmol/L dhe peshë trupore < 52 kg.
8. Një kompozim për përdorim sipas çdo pretendimi të mëparshëm që përfshin një dozë ditore prej 6 μ g FSH rekombinant.
9. Një kompozim për përdorim sipas çdo pretendimi të mëparshëm ku FSH është FSH rekombinant.
10. Një kompozim për përdorim sipas çdo pretendimi të mëparshëm ku FSH rekombinant përfshin $\alpha 2,3$ - dhe $\alpha 2,6$ - sialilim.
11. Një medikament për përdorim në trajtimin e infertilitetit në një pacient Aziatik (për shembull Japonez) që përfshin folikulën rekombinante që stimulon hormone (FSH); ku medikamenti administrohet te një pacient Aziatik (për shembull Japonez) i identifikuar se ka një nivel serumit AMH prej ≥ 15 pmol/L dhe peshë trupore më pak se 60 kg; dhe ku medikamenti administrohet në një dozë ditore prej 6 deri në 8 μ g FSH rekombinant.

12. Një medikament për përdorim sipas pretendimit 11, ku trajtimi i infertilitetit përmban hapin e përcaktimit të nivelit të serumit AMH dhe peshën trupore të pacientit, dhe hapin e administrimit të dozës të pacientit që ka nivelin e përcaktuar të serumit AMH dhe peshës trupore.

(11) **10657**

(97) EP3570882 / 17/11/2021

(96) 18702623.2 / 16/01/2018

(22) 24/11/2021

(21) AL/P/ 2021/872

(54) **FORMULIME TË QËNDRUESHME TË REJA PËR ANTITRUPA FXIA**
23/02/2022

(30) 17152108 19/01/2017 EP

(71) Bayer Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE

(72) OLBRICH, Carsten (, 10961 Berlin); TRILL, Thomas (, 16552 Schildow) ;VEURINK,
Marieke (, 22085 Hamburg)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) **1.** Formulime farmaceutike të lëngshme që përfshijnë antitrupin anti-FXIa BAY1213790 i cili përbëhet prej SEQ ID NO: 1 për sekuencën e amino acidit për zinxhirin e rëndë dhe SEQ ID NO: 2 për sekuencën e amino acidit për zinxhirin e lehtë në një përqëndrim prej 10 - 40 mg/ml, 10 mM histidinë dhe 130mM glicinë, ku formulimi ka një pH prej 6.

2. Formulime farmaceutike të lëngshme sipas Pretendimit 1 që përfshijnë përbërës të mëtejshëm zgjedhur nga grupi i përbërë prej ruajtësve, mbartësve, agjentëve të lagur dhe stabilizuesëve.

3. Formulime farmaceutike të lëngshme sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme që përfshijnë 1-10% (w/v) prej një stabilizuesi.

4. Formulime farmaceutike të lëngshme sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme që përfshijnë 3-7% (w/v) dihidrat trehaloze.

5. Formulime farmaceutike të lëngshme sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme që përfshijnë agjentë të lagur në një përqëndrim prej 0.001% deri në 0.5% (w/v).

6. Formulime farmaceutike të lëngshme sipas Pretendimit 5, ku agjenti i lagur është polisorbitat 80.

7. Formulime farmaceutike të lëngshme sipas pretendimit 1 që përfshijnë antitropin anti-FXIIa BAY1213790 në një përqëndrim prej 25 mg/ml, dhe përfshin më tej 5% (w/v) dihidrat trehaloze dhe 0.05% (w/v) polisorbitat 80.

8. Liofilizat që përftohet nga ngrirje-tharje të një formulimi farmaceutik të lëngshëm sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme.

9. Liofilizat sipas Pretendimit 8 që përfshin jo më shumë se 2% ujë të mbetur.

10. Formë dozimi që përfshin një formulim farmaceutik të lëngshëm ose një liofilizat sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme.

11. Formë dozimi sipas Pretendimit 10, ku forma e dozimit është një shiringë ose një autoinjektues.

12. Formulime farmaceutike të lëngshme sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-7 për përdorim në trajtimin ose profilaksisë trombotike ose çrregullimeve tromboembolike.

(11) **10659**

(97) EP3687781 / 13/10/2021

(96) 18789700.4 / 25/09/2018

(22) 24/11/2021

(21) AL/P/ 2021/873

(54) **KALLËP DHE MËNYRË PËR PRODHIMIN E KËPUCËS**

24/02/2022

(30) 201700108402 27/09/2017 IT

(71) Stemma SRL

Via del Commercio, 16-18, 31040 Cornuda (TV), IT

(72) BORDIN, Ettore (Via Legrenzi 42/B, 31044 Montebelluna (Treviso)) ;PELLIZZARI, Stefano (Via Dalmistro 4, 31044 Montebelluna (Treviso))

(74) Krenar Loloçi

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

(57) **1.** Kallëp (10) për prodhimin e një kepuce (1) me injeksion të drejtpërdrejtë në pjesën e sipërme (2) të një sholle (3), që përmban një taban (5) dhe një shollë të mesme (4), ku sholla e mesme (4) përbëhet nga një shtresë e parë (6) dhe shtresë të dytë (7); kallëpi (10) që përmban një bazë (12), një palë gjysmëunaza të para (16), një kapak (18), një palë gjysmëunaza të dyta (20) dhe një kallëp të fundit (22), ku gjysmëunazat e para (16) janë projektuar për t'u vendosur afër njëra-tjetrës në mënyrë që të ngjiten me bazën (12) dhe me kapakun (18), në mënyrë që të përcaktohet kavitet të parë të kallëpit (13) për kallëpin e shtresës së parë (6) të shollës të mesme (4) dhe ku, ndërkohë që gjysmëunazat e para (16) janë ngjitur me bazën (12), gjysmëunazat e dyta (20) janë projektuar që të vendosen afër njëra-tjetrës, në mënyrë që të shtrihen mbi gjysmëunazat e para (16) dhe mbështeten në pjesën e sipërme (2), të montuara mbi kallëpin e fundit (22), në mënyrë që të përcaktojë një kavitet të dytë të kallëpit (15) për kallëpin e shtresës së dytë (7) të shollës së mesme (4); kallëpi (10) **karakterizohet në atë që** gjysmëunazat e para (16) janë të pajisura me mjete udhëzuese (24), të projektuar për t'u lidhur në mënyrë rrëshqitëse me mjetet drejtuese përkatëse (26) të parashikuara në bazën (12), në mënyrë që të lejojnë gjysmëunazat e para (16) për t'u zhvendosur larg dhe drejt njëri-tjetrit, gjysmë unazat e para (16)

janë të varura në fund me mjetet e përmendura udhëzuese (24) në mënyrë që të mund të rrotullohen rreth një boshti rrotullimi (C).

2. Kallëp (10) sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** mjetet drejtuese (24) të çdo gjysmëunaze të parë (16) rrëshqasin brenda mjetit drejtues (26) të bazës (12) duke mbetur në një plan horizontal, në thelb paralel me bazën (12) dhe në atë bosht rrotullimi (C) është një bosht rrotullimi horizontal.

3. Kallëp (10) sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** mjetet drejtuese (24) të çdo gjysmë unaze të parë (16) përfshijnë të paktën një shtojcë drejtuese (40) dhe një menteshë (42), boshti i rrotullimit të së cilës përkon me boshtin e përmendur të rrotullimit (C); secila gjysmëunazë (16) duke u varur në fund me të paktën një shtojcë udhëzuese (40) me anë të menteshës (42).

4. Kallëp (10) sipas pretendimit 3, **karakterizuar në atë që** çdo gjysmëunazë e parë (16) është e pajisur me një shtojcë drejtuese të pasme (40a).

5. Kallëp (10) sipas pretendimit 3, **karakterizuar në atë që** çdo gjysmëunazë e parë (16) është e pajisur me një shtojcë drejtuese të pasme (40a) dhe me një shtojcë drejtuese të përparme (40b).

6. Kallëp (10) sipas pretendimit 3, **karakterizuar në atë që** mjetet drejtuese (24) të çdo gjysmëunaze të parë (16) përfshijnë të paktën një shtojcë rrotulluese (44) dhe një menteshë të parë rrotulluese (46), boshtin e rrotullimit të që përkon me boshtin e rrotullimit (C); secila gjysmë unazë e parë (16) e montuar në mënyrë rrotulluese në fund në të paktën një shtojcë rrotulluese (44) me anë të menteshës së parë rrotulluese (46).

7. Kallëp (10) sipas pretendimit 6, **karakterizuar në atë që** shtojca rrotulluese (44) rrotullohet në mënyrë rrotulluese me bazën (12) me anë të një menteshë të dytë rrotulluese (48) të projektuar për të lejuar shtojcën rrotulluese (44) dhe të parën përkatëse. gjysmë unazë (16) për të rrotulluar rreth një boshti rrotullues (D) pingul me boshtin e rrotullimit (C).

8. Kallëp (10) sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** baza (12) përfshin mjete ndarëse (30) të projektuara për të ushtruar një veprim shtytës (S) kundër një sipërfaqeje përballë një gjysmë unaze të parë (16), kur gjysmaunaza e parë e përmendur (16) mbështetet kundrejt bazës (12).

9. Kallëp (10) sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** baza (12) është e pajisur me një shtypje (14) të destinuar për të vendosur tabanin (5) e shollës (3).

10. Kallëp (10) sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që**, kur dy gjysmëunazat e para (16) vendosen afër njëra-tjetrës dhe ngjiten me kapakun (18), një skaj mbyllës i poshtëm (38) i secilës gjysmëunazë të parë (16) është projektuar për t'u ngjitur me një skaj rrethues (28) të bazës (12); kaviteti i parë e kallëpit (13) kufizohet në fund nga baza (12), anash nga dy gjysmëunazat e para (16) dhe në krye nga kapaku (18).

11. Kallëp (10) sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që**, kur dy gjysmëunazat e dyta (20) janë të vendosura afër njëra-tjetrës dhe ngjiten me pjesën e sipërme (2), sipërfaqja e poshtme e çdo gjysmëunaze (20) është projektuar për të ngjitet me një skaj të sipërm rrethues (34) të gjysmëunazës së parë (16); kaviteti i dytë e kallëpit (15) kufizohet në fund nga baza (12), anash nga dy gjysmë unazat e para (16) dhe nga gjysmë unazat e dyta (20) dhe në krye nga pjesa e sipërme (2) montuar në kallëp të fundit (22).

12. Kallëp (10) sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** një kanal i parë injektimi (56) dhe një kanal i dytë injektimi (57) sigurohen në një sipërfaqe kontakti midis dy gjysmëunazave të dyta (20); kanali i parë i injektimit (56) është i pozicionuar në një lartësi më të ulët se kanali i dytë i injektimit (57).

13. Mënyrë e prodhimit të një kepuce (1) me injeksion të drejtpërdrejtë në pjesën e sipërme (2) të një sholle (3), e përbërë nga një taban (5) dhe një shollë të mesme (4), ku sholla e mesme (4) përbëhet nga një shtresë e parë (6) dhe një shtresë e dytë (7); mënyrë që përfshin hapat e mëposhtëm:

- sigurimin e një kallëpi (10) sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm;
- pozicionimin e gjysmëunazave të para (16) në mënyrë që të ngjiten me bazën (12) dhe të vendosen afër kapakut (18), në mënyrë që të përvetësohet një konfigurim i parë i ndërmjetëm;

- mbylljen e gjysmëunazave të dyta (20) në mënyrë që të ngjiten me kapakun (18), në mënyrë që të përcaktohet një zgavër e parë e ndërmjetme e kallëpit (17) me bazën (12) dhe gjysmëunazat e para (16);
- duke injektuar (I) një përzierje të parë polimerike brenda zgavrës së parë të ndërmjetme të kallëpit (17);
- duke lëvizur bazën (12) dhe gjysmëunazat e para (16) drejt kapakut (18) në mënyrë që të ngjiten me kapakun (18), në mënyrë që të përcaktohet zgavra e parë e kallëpit (13) për formimin e shtresës së parë (6) të shollës së mesme (4);
- largimin e bazës (12) dhe gjysmëunazave të para (16) nga kapaku (18);
- mbylljen e gjysmëunazave të dyta (20) në mënyrë që ato të mbyllin gjysmë unazat e para (16) dhe të ngjiten me pjesën e sipërme (2) të montuar në kallëp të fundit (22), në mënyrë që të përcaktojë një zgavër të dytë të ndërmjetme të kallëpit (21) me bazën (12) dhe gjysmëunazat e para (16);
- duke injektuar (H) një përzierje të dytë polimerike brenda zgavrës së dytë të ndërmjetme të kallëpit (21);
- duke lëvizur bazën (12) dhe gjysmëunazat e para (16) drejt gjysmëunazave të dyta (20) në mënyrë që gjysmëunazat e para (16) të ngjiten me gjysmëunazat e dyta (20), për të përcaktuar zgavra e dytë e kallëpit (15) për formimin e shtresës së dytë (7) të shollës së mesme (4);
- hapjen e gjysmëunazave të dyta (20);
- hapjen e gjysmëunazave të para (16);
- heqjen e fundit e këpucës (1) nga kallëpi (22).

14. Mënyrë sipas pretendimit 13, **karakterizuar në atë që** një kanal i parë injektimi (56) dhe një kanal i dytë injektimi (57) sigurohen në një sipërfaqe kontakti midis dy gjysmëunazave të dyta (20); kanali i parë i injektimit (56) është i pozicionuar në një lartësi më të ulët se kanali i dytë i injektimit (57), përzierja e parë polimerike është injektuar brenda zgavrës së parë të ndërmjetme të kallëpit (17) me anë të kanalit të parë të injektimit (56).

15. Mënyrë sipas pretendimit 14, **karakterizuar në atë që** përzierja e dytë polimerike injektohet brenda zgavrës së dytë të ndërmjetme të kallëpit (21) me anë të kanalit të dytë të injektimit (57).

16. Mënyrë sipas pretendimit 14, **karakterizuar në atë që**, në konfigurimin e kallëpit ku është përcaktuar zgavra e parë e ndërmjetme e kallëpit (17), një skaj rrethues i kapakut (18) mbyll kanalën e dytë të injektimit (57).

17. Mënyrë sipas pretendimit 16, **karakterizuar në atë që**, në konfigurimin e kallëpit ku është përcaktuar zgavra e parë e kallëpit (13), pas lëvizjes së gjysmëunazave të para (16) dhe bazës (12) drejt kapakut (18), kanali i parë i injektimit (56) është i mbyllur; kanali i dytë i injektimit (57) duke u mbyllur nga kapaku (18).

18. Mënyrë sipas pretendimit 14, **karakterizuar në atë që**, në konfigurimin e kallëpit ku përcaktohet një zgavër e dytë e ndërmjetme e kallëpit (21), një perimetër rrethues i gjysmëunazave të para (16) mbyll kanalën e parë të injektimit (56).

19. Mënyrë sipas pretendimit 18, **karakterizuar në atë që**, me kanalën e parë të injektimit (56) të mbyllur, duke ndjekur lëvizjen e gjysmëunazave të para (16) dhe bazës (12) drejt gjysmëunazave të dyta (20) në mënyrë që të përcaktohet kavitetin e dytë të kallëpit (15), kanali i dytë i injektimit (57) është i mbyllur.

20. Mënyrë sipas pretendimit 13, **karakterizuar në atë që** një taban (5) ngarkohet në një shtypje (14) të bazës (12) përpara se gjysmëunazat e para (16) të ngjeshen kundrejt bazës (12).

(11) **10660**

(97) EP3612237 / 01/09/2021

(96) 18719544.1 / 20/04/2018

(22) 24/11/2021

(21) AL/P/ 2021/874

(54) **TERAPIA E GJENEVE**

24/02/2022

(30) 201706394 21/04/2017 GB

(71) Ospedale San Raffaele S.r.l. and Fondazione Telethon

Via Olgettina 60, 20132 Milano, IT ;Via Varese 16B, 00185 Roma, IT

(72) KAJASTE-RUDNITSKI, Anna Christina (San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan); PETRILLO, Carolina (San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan); GENTNER, Bernhard Rudolf (San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan); NALDINI, Luigi (San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan); GENOVESE, Pietro (San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan) ;SCHIROLI, Giulia (San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) **1.** Përdorimi i ciklosporinës H (CsH) për rritjen e efikasitetit të transduksionit të një

popullate të izoluar qelizash nga një vektor viral, dhe opsionalisht rritjen e efikasitetit të editimit të gjeneve të popullatës së izoluar të qelizave të transduktuar nga vektori viral, ku vektori viral është pseudotipizuar për të hyrë në qeliza nëpërmjet një mekanizmi të varur nga endocitoza dhe/ose ku vektori viral është një vektor VSV-g pseudotipizuar.

2. Përdorimi i pretendimit 1, ku qelizat janë:

(a) qeliza burimore hematopoietike dhe/ose paraardhëse; ose

(b) qeliza T, opsionalisht qeliza T CD4⁺ dhe/ose CD3⁺.

3. Përdorimi i pretendimit 1 ose 2, ku vektori viral është një vektor retroviral, në mënyrë të preferuar një vektor lentiviral.

4. Përdorimi i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku qelizat janë qeliza të stimuluar.

5. Përdorimi i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku përqindja e qelizave të transduktuara nga vektori është rritur dhe/ose numri i kopjes vektoriale për qelizë është rritur.

6. Përdorimi i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku CsH është në një përqëndrim prej rreth 1-50 µM.

7. Përdorimi i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku popullata e qelizave është kontaktuar me:

(a) CsH në kombinim me rapamicinën ose një derivat të saj; dhe/ose

(b) CsH në kombinim me prostaglandinën E2 ose një derivat të saj, në mënyrë të preferuar ku popullata e qelizave është kontaktuar me CsH në kombinim me 16-16 dimetil prostaglandinën E2.

8. Një metodë in vitro për transduktimin e popullatës së qelizave që përfshin hapat e:

(a) kontaktimin e popullatës së qelizave me ciklosporinën H (CsH); dhe

(b) transduktimin e popullatës së qelizave me një vektor viral, ku vektori viral është pseudotipizuar për të hyrë në qeliza nëpërmjet një mekanizmi të varur nga endocitoza dhe/ose ku vektori viral është një vektor VSV-g pseudotipizuar, i tillë që efikasiteti i transduksionit të popullatës së qelizave nga vektori viral është rritur, dhe opsionalisht efikasiteti i editimit të gjeneve të popullatës së izoluar të qelizave të transduktuara nga vektori viral është rritur.

9. Metoda e pretendimit 8, ku qelizat janë:

(a) qeliza burimore hematopoietike dhe/ose paraardhëse; ose

(b) qeliza T, opsionalisht qeliza T CD4⁺ dhe/ose CD3⁺.

10. Metoda e pretendimit 8 ose 9, ku vektori viral është një vektor retroviral, në mënyrë të preferuar një vektor lentiviral.

11. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 8-10, ku qelizat janë qeliza të stimuluar.

12. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 8-11, ku përqindja e qelizave të transduktuara nga vektori është rritur dhe/ose numri i kopjes vektoriale për qelizë është rritur.

13. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 8-12, ku CsH është në një përqëndrim prej rreth 1-50 μ M.

14. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 8-13, ku popullata e qelizave është kontaktuar me:

(a) CsH në kombinim me rapamicinën ose një derivat të saj; dhe/ose

(b) CsH në kombinim me prostaglandinën E2 ose një derivat të saj, në mënyrë të preferuar ku popullata e qelizave është kontaktuar me CsH në kombinim me 16-16 dimetil prostaglandinën E2.

15. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 8-14 e cila përmban një hap të mëtejshëm të pasurimit të popullatës për qeliza burimore hematopoietike dhe/ose paraardhëse.

16. Ciklosporina H (CsH) për përdorim në terapinë e gjeneve, ku terapia e gjeneve është ndërmjetësuar nga një vektor viral, ku vektori viral është pseudotipizuar për të hyrë në qeliza nëpërmjet një mekanizmi të varur nga endocitoza dhe/ose ku vektori viral është një vektor VSV-g pseudotipizuar.

(11) **10661**

(97) EP3455258 / 13/10/2021

(96) 17726759.8 / 12/05/2017

(22) 25/11/2021

(21) AL/P/ 2021/875

(54) **METODA PËR TRAJTIMIN E KANCERIT TË LËKURËS DUKE PËRDORUR NJË INHIBITOR PD-1**

24/02/2022

(30) 201662335743 P 13/05/2016 US; 201662340142 P 23/05/2016 US; 201662348546 P 10/06/2016 US; 201662350305 P 15/06/2016 US; 201662364920 P 21/07/2016 US; 201662374020 P 12/08/2016 US and 201762451274 P 27/01/2017 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

(72) LOWY, Israel (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591) ;FURY, Matthew, G. (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591)

(74) Arben Kryeziu

Rruga Idriz Dollaku, Pall. 5, Shk. 2, Ap. 39, Tiranë

1. (57) Njëantitrop ose fragment antigen-lidhës i tij që lidhet në mënyrë specifike me PD-1 për t'u përdorur në një metodë të trajtimit ose të frenimit të rritjes së një tumori, metodë e cila përfshin:

(a)përzgjedhjen e një pacienti me karcinomë të qelizës skuamoze (luspore) të lëkurës (CSCC); dhe
(b) dhënien pacientit në nevojëtënë sasië efektivisht terapeutike të antitropit ose fragmentit të tij antigen-lidhës që lidhet veçanërisht me PD-1; ku antitropi anti- PD-1 ose fragmenti antigen-lidhës i tij përbëhet nga tre regjione përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë (HCDR1, HCDR2 dhe HCDR3) të një regjioni variabël tënjë zinxhiri të rëndë (HCVR) dhe tre regjione përcaktuese komplementare të zinxhirit të lehtë (LCDR1, LCDR2 dhe LCDR3) të një regjioni variabël të një zinxhiri të lehtë (LCVR); ku HCDR1 përmban sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 3; HCDR2 përmban sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 4; HCDR3 përmban sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 5; LCDR1 përmban sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 6; LCDR2 përmban sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 7; dhe LCDR3 përmban sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 8.

2. Antitropi ose fragment antigen-lidhës i tij për përdorim në metodën e pretendimit 1, ku CSCC është metastatik, jo rezektues dhe/ose i avancuar lokalisht.
3. Antitropi ose fragment antigen-lidhës i tij për përdorim në metodën e pretendimit 1 ose 2, ku:

pacienti nuk është tolerant ndaj ose përmirësohet pas trajtimit të mëparshëm me anë tënjë terapi anti-kancer, opsionalisht (a) ku pacienti në fjalë ka qënëtrajtuar me të paktënnjë terapi anti-kancer të mëparshme të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga operacioni, rrezet, kemioterapia, dhe një antitrop tjetër anti-PD-1 ose (b) ku CSCC nëfjalëështë metastatik ose i avancuar lokalisht, dhe ku pacienti në

fjalë nuk është i bindur ndaj kirurgjisë kurative ose ndaj rrezatimit kurativ.

4. Antitropi ose fragment antigen-lidhës i tij për përdorim në metodën e çdonjerit prej pretendimeve 1-3, ku antitropi në fjalë ose fragment antigen-lidhës i tij merret në një ose më shumë doza, ku çdo dozë merret për 0.5 deri në 4 javë pas dozës së mëparshme të menjëhershme, opsionalisht (a) ku secila dozë merret 2 javë pas dozës së mëparshme të menjëhershme, ose (b) ku çdo dozë merret 3 javë pas dozës së mëparshme të menjëhershme.
5. Antitropi për përdorim në metodën e pretendimit 4, ku:
 - (a) çdo dozë përmban 1, 3 ose 10 mg/kg të peshës trupore të pacientit, opsionalisht ku çdo dozë përmban 3 mg/kg të peshës trupore të pacientit; ose
 - (b) çdo dozë përmban 50-600 mg të antitropit anti-PD-1, opsionalisht , ku çdo dozë përmban 200, 250 ose 350 mg të antitropit anti-PD-1.
6. Antitropiose fragment antigen-lidhësitijpërpërdorimnëmetodën e çdonjeritprejpretendimeve 1-5, kupacientiështërezistentosepamjaftueshmërishtindjeshëmndaj, osepërkeqësohet pas terapisësëmëparshme.
7. Antitropiose fragment antigen-lidhësitijpërpërdorimnëmetodën e çdonjeritprejpretendimeve 1-6, kupërdorimiitijnaçondrejttëpaktënnjëefektitëpërzgjedhurngagrupiipërbërëngafrënimiiirritjessëtumorit, regresiitumorit, zvogëliminëmadhësiitumorit, zvogëliminënumëriqelizavetëtumorit, vonesanërritjen e tumorit, efektiabskopal, frenimiimetastazavetëtumorit, zvogëliminëlezionetmetastatike me kalimin e kohës, përdorimiireduktuariagjentëvekemioterapeutikëosecitotoksikë, zvogëliminëpeshën e tumorit, rritjanëmbijetesëpa-progres, rritjanëmbijetesën e përgjithshme, reagimiplotë, reagimipjesshëm, dhesëmundje e qëndrueshme.
8. Antitropiose fragment antigen-lidhësitijpërpërdorimnëmetodën e çdonjeritprejpretendimeve 1-7, kuantitropi anti-PD-1 ose fragment antigen-lidhësitijpërdoretsimonoterapi.
9. Antitropiose fragment antigen-lidhësitijpërpërdorimnëmetodën e çdonjeritprejpretendimeve 1-8, kumetodanëfjalëpërfshinedhedhëniënpacientitedhetënjëagjentterapeutiktjetërosenjëterapishtesë, kuagjentiterapeutikoseterapishtesëpërzgjidhetngagrupiqëpërfshinkirurgjine, rrezatimin, njëagjentkemioterapeutik, njëvaksinëkanceri, një inhibitor tëligandit tëveckjesiprogramuar (PD-L1), një inhibitor tëgenit 3 tëaktivimit tëlimfocites (LAG3), një inhibitor tënjëproteine 4 e shoqëruar me limfocite T citotoksike (CTLA-4), një inhibitor tëimmunoglobulinës sëqelizës T dhe me përmbajtje 3 të mucin-domainit (TIM3), një inhibitor tëatenuatorit tëlimfocites B dheT (BTLA), një inhibitor tëimmunoreceptorëve tëqelizave T me domeinet Ig dhe ITIM (TIGIT), një inhibitor të CD47, një inhibitor tëindoleamine-2,3-dioksigjenase (IDO), njëantitropibispecific anti-CD3/anti-CD20, një antagonist tëfaktorit tërritjes endoteliale vaskulare (VEGF), një inhibitor të angiopietinës-2 (Ang2), një inhibitor tëfaktorit transformues tërritjes beta (TGFβ), njëinhibitor tëCD38, një inhibitor tëreceptorit tëfaktorit tërritjes epidermale (EGFR), njëfaktor tëstimulimit tëkolonivetë granulocyte-makrofage (GM-CSF), ciklofosfamide, njëantitropkundërnjëantigenispecific tëtumorit, njëvaksinë Bacillus Calmette-Guerin, njëcitotaksin, një inhibitor tëreceptorit të interleukin 6 (IL-6R), një inhibitor tëreceptorit të interleukin 4 (IL-4R), një inhibitor të IL-10, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, njëbashkues (çiftëzues) antitrop-medikament, njëmedikament anti-inflamator, dhenjë supplement dietik.
10. Antitropi për përdorim në metodën e çdonjerit prej pretendimeve 1-9, kuantitropi anti-PD-1 merret në mënyrë intravenoze, nën lëkurë ose intraperitoneale.

11. Antitropiose fragment antigen-lidhësitijpërpërdorimnëmetodën e çdonjeritprejpretendimeve 1-10, kuantitropi anti-PD-1 osefragmenti antigen-lidhësitijpërmannjë HCVR me tëpaktën 90% identitetsekuencetë SEQ ID NO: 1 dhe/oseantitropi anti-PD-1osefragmenti antigen-lidhësitijpërmannjë LCVR me tëpaktën 90% identitetsekuencetë SEQ ID N: 2.
12. Antitropiose fragment antigen-lidhësitijpërpërdorimnëmetodën e çdonjeritprejpretendimeve 1-11, ku HCVR përmannjësekuencë amino acidetë SEQ ID NO: 1 dhe LCVRpërmannjësekuencë amino acidetë SEQ ID NO: 2.
13. Antitropipërpërdorimnëmetodën e çdonjeritprejpretendimeve 1-11, kuantitropi anti-PD-1 përfshinnjëzinxhirtërëndëqëpërmannjësekuencë amino acidetë SEQ ID NO: 9 dhenjëzinxhirtëlehtëqëpërmannjësekuencë amino acidetë SEQ ID NO: 10.
14. Njëantitropqëlidhetnëmënyrëspecifike me PD-1 përpërdorimnënjëmetodëtëtrajtimitosefrenimittërritjessënjëtumori, metodë e cilapërfshin:

- (a) përzgjedhjen e njëpacienti mekarcinomëtëqelizësksuamoze (luspore) tëlëkurës (CSCC) ose me CSCC tëavancuarlokalisht, kupacientinukështënjëkandidatpërkirurgji kurative ose për rrezatim kurativ; dhe
- (b) dhënia pacientit në nevojëe një sasi efektivisht terapeutike të antitropit që lidhet specifikisht me PD-1; ku antitropi anti - PD-1 përbëhet nga tre regjione përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë (HCDR1, HCDR2 dhe HCDR3) të një regjioni variabël të zinxhirit të rëndë (HCVR) dhe tre regjione përcaktuese komplementare të zinxhirit të lehtë (LCDR1, LCDR2 dhe LCDR3) të një regjioni variabël të zinxhirit të lehtë (LCVR);

ku HCDR1 përmann sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 3; HCDR2 përmann sekuencën amino acidetë SEQ ID NO: 4; HCDR3 përmannsekuencën amino acidetë SEQ ID NO: 5; LCDR1 përmannsekuencën amino acidetë SEQ ID NO: 6; LCDR2 përmannsekuencën amino acidetë SEQ ID NO: 7;dhe LCDR3 përmannsekuencën amino acidetë SEQ ID NO: 8; dhe kuantitropimerretnëmënyrëintravenozeçdo tri javë me njëdozëprej 350 mg.

15. Antitropipërpërdorimnëmetodën e pretendimit 14, kuantitropi anti-PD-1përfshinnjë HCVR qëpërmannjësekuencë amino acidetë SEQ ID NO: 1 dhenjë LCVRqëpërmannjësekuencë amino acidetë SEQ ID NO: 2.
16. Antitropipërpërdorimnëmetodën e çdonjeritprejpretendimeve 14 ose 15, kuantitropi anti-PD-1 përfshinnjëzinxhirtërëndëqëpërmannjësekuencë amino acidetë SEQ ID NO: 9 dhenjëzinxhirtëlehtëqëpërmannjësekuencë amino acidetë SEQ ID NO: 10.

(11) **10662**

(97) EP2394663 / 13/10/2021

(96) 10382153.4 / 31/05/2010

(22) 25/11/2021

(21) AL/P/ 2021/876

(54) **Përbërjet për implantet e injektueshme in-situ të biodegradueshme**
25/02/2022

(30)

(71) LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.

c/Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid, ES

(72) Guierro Aduriz, Ibon (c/ Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid) ;Gómez Ochoa, María Teresa
(c/ Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid)

(74) Krenar Loloçi

Rr. 'Dëshmorët e 4 Shkurtit', Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57) Një përbërje depozituese sterile e injektueshme në muskul, e cila përbëhet nga:

një polimer biokompatibel që është një polimer ose kopolimer i bazuar në acidin laktik dhe/ose acidin laktik plus acidin glikolik që ka një raport monomeri të acidit laktik me atë glikolik në një shtrirje nga 48:52 në 100:0: dhe një viskozitet të pandashëm në një nivel prej 0,25-0,48 dl/g të matur në temperaturën 25 °C në kloroform në një përqendrim prej 0,1% dhe përbëhet nga grupet fundore terminale të alkilit ose alkil-esterit.

një tretës i përziesshëm me ujë që ka një moment dipoli prej rreth 3,7-4,5 D dhe një konstante dielektrike nga 30 deri në 50 që është dimetilsulfoksidi (DMSO), dhe

një ilaç me tretshmëri uji më të vogël se 2 mg/ml, i cili zgjidhet nga grupi që ka fentanil, risperidon, olanzapinë dhe letrozol, qoftë vetëm apo në çdo lloj kombinimi;

karakterizuar në atë që

viskoziteti i solucionit polimerik që përbëhet nga polimeri dhe DMSO është në nivelin prej 0,20-7,0 Pa.s. ku viskoziteti i përmendur i solucionit polimerik matet në 25 °C.

2. Përbërja depozituese e injektueshme nga kërkesa e mëparshme 1, që më tej përbëhet nga një agjent modifikues pH i ulët i tretshëm në ujë.
3. Përbërja depozituese e injektueshme nga kërkesa 2 ku agjenti modifikues pH i ulët i tretshëm në ujë $Mg(OH)_2$ në një raport molar ilaçi: $Mg(OH)_2$ nga 2:3 deri në 2:5.
4. Përbërja depozituese e injektueshme e ndonjërës prej kërkesave të mëparshme 1-3, e cila është sterile si produkt i përfunduar dhe ku ilaçi dhe/ose polimeri biokompatibel është sterilizuar me rrezatim në nivelin prej 5-25K Gy.
5. Përbërja depozituese e injektueshme e ndonjërës prej kërkesave të mëparshme 1-4, ku viskoziteti i solucionit polimerik që përbëhet nga polimeri dhe DMSO është në nivelin nga 0,7 deri në 7,0 Pa.s.
6. Një përbërje që sipas çdonjërës prej kërkesave të mëparshme 1-5 për përdorim në trajtimin e çrregullimeve kronike te njerëzit.
7. Përbërja sipas kërkesës 6 ku çrregullimi kronik është skizofrenia ose çrregullimi bipolar.
8. Përdorimi i një përbërjeje që sipas çdonjërës prej kërkesave të mëparshme 1-5 në prodhimin e një medikamenti për trajtimin e çrregullimeve kronike te njerëzit.
9. Një pako farmaceutike e përshtatshme për formimin in-situ të një implanti të biodegradueshëm në një trup që përbëhet nga përbërja e çdonjërës prej kërkesave 1-5, ku ilaçi dhe polimeri biokompatibel përfshihen në një kuti të parë dhe tretësi i përziesshëm me ujë në një kuti të dytë, në një enë të veçantë.
10. Pakoja farmaceutike sipas kërkesës 9, ku të paktën një nga kutitë e para dhe të dyta është një shiringë, një shishkë, një pajisje ose mbajtëse, që mund të hidhet në plehra ose jo.
11. Pakoja farmaceutike sipas kërkesës 10, ku kutitë lidhen përmes një pajisjeje lidhëse.
12. Pakoja farmaceutike sipas çdonjërës prej kërkesave 9 deri në 11, ku përmbajtja e të paktën një përbërësi nga kutia e parë dhe e dytë është liofilizuar.
13. Pakoja farmaceutike sipas çdonjërës prej kërkesave 9 deri në 12, ku përmbajtja e të

paktën një përbërësi nga kutia e parë dhe e dytë është sterilizuar me rrezatim në nivelin prej 5-25 KGy.

(11) **10663**

(97) EP3419743 / 01/09/2000

(96) 17757335.9 / 12/02/2017

(22) 25/11/2021

(21) AL/P/ 2021/877

(54) **SISTEM DHE MËNYRË PËR PREGATITJEN E PIJEVE TË INFUZUAR ME AZOT**

25/02/2022

(30) 201615190801 23/06/2016 US and 201662299608 P 25/02/2016 US

(71) Automatic Bar Controls, Inc.

2060 Cessna Drive, Suite 100, Vacaville, CA 95688, US

(72) KLEINRICHERT, Charles (c/o AC Beverage Inc.1993 Moreland Parkway Suite 7, AnnapolisMD 21401)

(74) Krenar Loloçi

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

(57) **1.** Një sistem për pregatitjen dhe shpërndarjen e pijes me infusion me azot, që përmban:

një enë me koncentratë pijesh në qese-në-kuti (20);

një pompë e parë me diafragmë (12) që kontrollon rrjedhën e një koncentratit pijeje përmes një linje pijeje (3) nga ena me qese-në-kuti (20) në një valvul të parë me gjilpërë të kontrollit të rrjedhës (17) dhe nga valvula e parë me gjilpërë (17) në një pikë përzierjeje të lëngjeve (23), ku një valvul e parë kontrolluese e rrjedhës së prapme është opsionalisht e pranishme përpara rrjedhës së parë të valvulës me gjilpërë të kontrollit të rrjedhës (17) ose pas valvulës me gjilpërë të kontrollit të rrjedhës (17) dhe përpara pikës së përzierjes së lëngut (23);

një pompë e dytë me diafragmë (11) që kontrollon rrjedhën e ujit përmes një linje uji (2) nga një furnizim me ujë në një njësi të membranës (8) kontakte të lënut/gazit dhe nga njësia e kontaktit (8) në një valvul të dytë me gjilpërë që kontrollon rrjedhën (16) dhe nga valvula e dytë me gjilpërë (16) në pikën e përzierjes së lëngjeve (23) ku një valvul e dytë kontrolluese e rrjedhës së prapme është opsionalisht e pranishme përpara rrjedhës së dytë të valvulës me gjilpërë të kontrollit të rrjedhës (16) ose pas valvulës me gjilpërë të kontrollit të rrjedhës (16) dhe para pikës së përzierjes së lëngjeve (23);

një furnizim të kontrolluar nën presion të një gazi që përmban të paktën 50% të peshës azot të bashkangjitur në njësinë e membranës kontakte të lëngët/gaztë (8); njësia e membranës së kontaktorit të lëngshëm/gaztë (8); një linjë pijesh të infuzuar me azot (18) nga pika e përzierjes së lëngjeve në një rubinet pijesh;

ku rubineti i pijeve është një rubinet me lëshim të ngadaltë i tillë që pija e infuzuar në linjën e pijeve të infuzuar me azot mbetet nën presion gjatë shpërndarjes së pijeve nga rubineti dhe, linja e furnizimit me gaz azot në njësinë e membranës së kontaktorit të lëngshëm/gaztë (8) përfshin një valvul kontrolli (10) që parandalon rrjedhjen e lëngut nga njësia e membranës së kontaktorit të lëngut/gaztë (8) në linjën e furnizimit me gaz nën presion.

2. Sistemi i pretendimit 1, ku furnizimi me ujë përfshin një enë nën presion (21) për të furnizuar ujin; sistemi i përmendur ka opsionalisht një kolektor furnizimi me gaz azoti (25) që përfshin të paktën tre rregullatorë të azotit (4, 5, 6), një rregullator (5) që kontrollon furnizimin me azot dhe presionin në pompën e parë dhe të dytë të diafragmës (12, 11), një rregullator (6) që kontrollon furnizimin me azot dhe presionin në njësinë e membranës së kontaktorit të lëngut/gazit (8) dhe, një rregullator (4) që kontrollon furnizimin me azot dhe presionin në kontejnerin e furnizimit me ujë të nën presion (21).

3. Sistemi i pretendimit 1, që përfshin më tej një sistem freskimi ose një sistem ftohjeje, ku të paktën kontejneri me qese-në-kuti freskohet nga sistemi i freskimit ose sistemi i ftohjes.
4. Sistemi i pretendimit 2, që përfshin më tej një sistem freskimi ose një sistem ftohjeje; opsionalisht ku kontejneri me qese-në-kuti (20) dhe të paktën një nga kullat e shpërndarjes, kontejneri i furnizimit me ujë (21) dhe njësia kontaktore e lëngët/gazitë (8) ftohen nga sistemi i freskimit ose sistemi i ftohjes.
5. Sistemi i pretendimit 1, ku (I) rubineti i pijeve është një rubinet me derdhje të ngadaltë, opsionalisht i pajisur me një grykë kufizuese ose pllakë kufizuese që lejon çlirimin e gazit N_2 ose N_2/CO_2 nga pijet kur shpërndahet në një marrës; ose: ku (II) gazi që përmban azot është një gaz azoti të pastër që ka të paktën 99,5% N_2 .
6. Sistemi i pretendimit 2, ku sistemi i freskimi ose i ftohjes është i aftë të ftojë të paktën kontejnerin e qeses-në-kuti (20) në një temperaturë nga temperatura e ambientit në $1,1^\circ C$ ($34^\circ F$).
7. Sistemi i pretendimit 1, që përfshin më tej një sitë në linjë dhe/ose njësi filtrimi në linjën e furnizimit me ujë (2) përpara njësisë së membranës kontaktore të lëngut/gazitë (8).
8. Një njësi e shpërndarjes së pijeve që përfshin sistemin e pretendimit 1 dhe një sistem freskimi ose ftohjeje në një njësi të pavarur.
9. Një mënyrë për përgatitjen dhe shpërndarjen e një pije me infuzion me azot nga sistemi i pretendimit 1, mënyra përfshin:

duke transferuar një koncentrat pijesh nga ena me qese-në-kuti (20) përmes valvulës së parë me gjilpërë kontrolluese të rrjedhës (17) në pikën e përzierjes së lëngut (23) nën presionin e pompës së parë të diafragmës (12),

duke përcjellë njëkohësisht ujin nga furnizimi me ujë përmes anës së lëngshme të njësisë së membranës së kontaktorit të lëngut/gazitë (8) nën presion nga pompa e dytë e diafragmës (11) dhe duke furnizuar gazin e azotit me një presion prej 137 kPa në 483 kPa (20 deri në 70 psi) në një anë gazi të njësisë së membranës së kontaktorit të lëngut/gazitë (8);

infuzioni i gazit të azotit në ujë përmes membranës së kontaktorit të lëngut/gazitë (8); duke e përcjellë më tej ujin e infuzuar me azot nga kontaktori i lëngut/gazitë (8) përmes valvulës së dytë me gjilpërë të kontrollit të rrjedhës (16) në pikën e përzierjes së lëngut (23);

përzierjen e koncentratit të pijeve dhe ujit të infuzuar me azot në pikën e përzierjes së lëngshme (23) nën presion pozitiv për të marrë pijen e infuzuar me azot; furnizimi i pijeve të infuzuar me azot nën presion në rubinetin e pijeve me lëshim të ngadaltë; dhe shpërndarjen e pijeve të infuzuara me azot përmes rubinetit të pijeve me lëshim të ngadaltë me një ritëm të kontrolluar në një marrës;

ku vëllimi dhe presioni i koncentratit të pijeve dhe ujit të infuzuar me azot të kombinuara në pikën e përzierjes së lëngshme (23) kontrollohen nga valvulat me gjilpërë të parë dhe të dytë të kontrollit të rrjedhës (17, 16) përkatësisht, dhe gjatë shpërndarjes së pijeve të infuzuara me azot, presioni mbahet në pijen e infuzuara me azot në linjën e pijeve (18) nga pika e përzierjes deri te rubineti.

10. Mënyra e pretendimit 9, ku (I) pija e infuzuar me azot shpërndahet përmes një rubineti të pajisur me një grykë kufizuese ose pllakë kufizuese që lejon çlirimin e gazit N_2 ose N_2/CO_2 nga pija kur shpërndahet në një marrës; opsionalisht ku koncentrat i kafesë ftohet në $1,1^\circ C$ deri në $2,8^\circ C$ (34 deri në $37^\circ F$); ose:

ku (II) të paktën koncentrat i pijeve ftohet në një temperaturë prej 36 deri në $38^\circ F$ përpara se të përzihet me ujin e infuzuar me azot; ose:

ku (III) koncentrat i pijeve është një koncentrat kafeje; opsionalisht ku një përmbajtje e N_2 në kafënë e infuzuar me N_2 të shpërndarë është nga 20 në 50 ppm; ose:

ku (IV) shkalla e kontrolluar e shpërndarjes së pijeve është nga 2,8 deri në 141 g (0,1 deri në 5 ons) pije të injektuar me azot në sekondë; ose: metoda e përmendur (V) që përfshin më tej kalimin e ujit përmes një site dhe/ose njësi filtrimi përpara hyrjes në njësinë e membranës kontaktore të lëngut/gazitë.

11. Një kit për shpërndarjen e pijeve, që përfshin të paktën sistemin e pretendimit 1 në një njësi të pavarur.

12. Kiti i shpërndarjes i pretendimit 11, ku njësia e pavarur është e aftë të ngjitet në një mur ose një panel.

13. Kiti i shpërndarjes së pijeve i pretendimit 11, që përfshin më tej një sistem për shpërndarjen e një pijeje jo të infuzuar me azot; sistemi i pijeve pa infuzion me azot që përfshin:

një linjë uji direkt nga pompa e dytë e diafragmës në një valvul të tretë me gjilpërë kontrolluese të rrjedhës, në një valvul të tretë kontrolluese të rrjedhës së prapme dhe në një pikë përzierjeje të pijeve jo të azotuara;

një linjë e dytë e koncentratit të pijeve nga pompa e parë e diafragmës në një valvul të katërt me gjilpërë kontrolluese të rrjedhës, në një valvul të katërt kontrollues të rrjedhës së prapme dhe në pikën e përzierjes së pijeve jo të azotuara;

një linjë pijesh nga pika e përzierjes së pijeve jo të azotuara në një rubinet pijesh jo të azotuar; dhe

një kullë për shpërndarjen e pijeve jo të azotuar që përfshin rubinetin e pijeve jo të azotuar.

(11) **10665**

(97) EP3527563 / 01/09/2021

(96) 18207382.5 / 12/03/2014

(22) 26/11/2021

(21) AL/P/ 2021/878

(54) **FRENUES DNA-PK**

25/02/2022

(30) 201361777816 P 12/03/2013 US

(71) Vertex Pharmaceuticals Incorporated

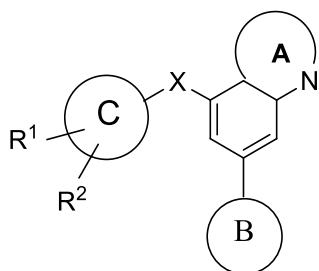
50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US

(72) DENG, Hongbo (14 Springdate Avenue, Wellesley, MA 02481); GIROUX, Simon (1 Earhart Street, Unit 304, Cambridge, MA 02141); JACKSON, Katrina, Lee (55 Newton Street, Weston, MA 02493); LI, Pan (3 Malt Lane, Lexington, MA 02421); XU, Jinwang (28 Wesley Road, Framingham, MA 01701); MAXWELL, John, Patrick (69 Gilford Road, Hingham, MA 02472); CHARIFSON, Paul, S. (7 Dartmouth Drive, Framingham, MA 01701); TANG, Qing (6 Westside Drive, Acton, MA 01720); RONKIN, Steven, M. (16 Jensen Road, Watertown, MA 02472); PIERCE, Albert, Charles (295 Harvard Street Apt. 911, Cambridge, MA 02138); LAUFFER, David, J. (254 Taylor Road, Stow, MA 01775); MORRIS, Mark, A. (37 Lowell Street, Somerville, MA 02143); COURT, John, J. (27 Ernies Drive, Littleton, MA 01460); COTTRELL, Kevin, M. (17B Roberts Road, Cambridge, MA 02138); WAAL, Nathan, D. (20 Berkeley Street, Somerville, MA 02143); GU, Wenxin (2 Dunbar Way, Concord, MA 01742)

(74) Krenar Loloçi

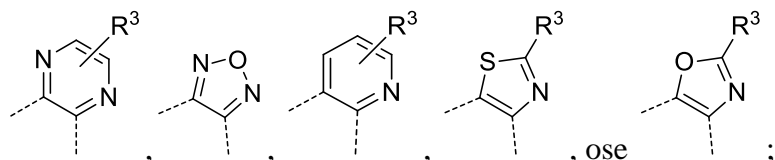
Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) 1. Një përbërje që ka formulën:

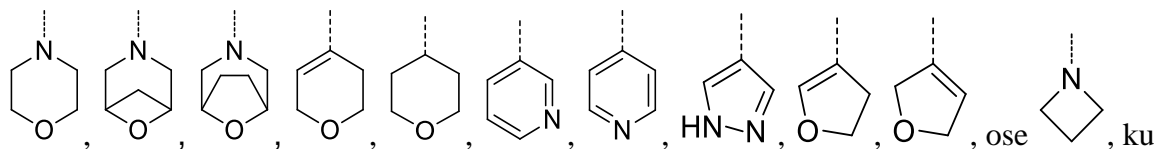


(I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku

Unaza A është



Unaza B është



Unaza B është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 4 atome fluorine, deri në dy OH ose deri në dy C₁₋₄alkil i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 3 atome fluorine, deri në dy OH, ose deri në dy grupe OC₁₋₂alkil;

Unaza C është një unazë cikloheksane;

X është -NH-, -O-, ose -OC₁₋₄ alkil-;

secili prej R¹ dhe R² është, në mënyrë të pavarur, hidrogjen, -C(O)NHR⁴, -C(O)OR⁴, -NHC(O)R⁴,

-NHC(O)OR⁴, -NHC(O)NHR⁴, -NHS(O)₂R⁴, -C₀₋₄ alkil-NHR⁴, ose -OR⁴, ku R¹ dhe R² nuk mund të jenë njëkohësisht hidrogjen, dhe ku R¹ dhe R² dhe atomi karbon ndërhyrës mund të formojë një unazë dioksane ose dioksolan;

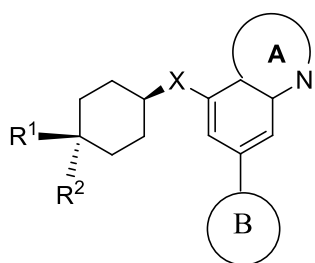
R³ është hidrogjen, -C₁₋₄alkil, fluoro, kloro, -OC₁₋₂alkil, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₂alkil, -CN, -C(O)NHC₁₋₂alkil, ose -C(O)NH₂, ku secili prej të sipërpërmendurve R³ alkil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 3 atome fluorine, deri në dy OH, ose deri në dy grupe OC₁₋₂alkil;

R⁴ është hidrogjen, C₁₋₄alkil, C₂₋₄alkenil, C₂₋₄alkinil, C₃₋₅cikloalkil, fenil, pirole, imidazole, pirazole, triazole, tiazole, izotiazole, oksazole, piridine, pirimidine, pirimidinone, pirazine, piridazine, quinoline, oksetane, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, dihidroisoksazole, pirimidine-2,4(1H,3H)-dione, dihidrofuopirimidine, dihidropiranopirimidine, dihidropirollopirimidine, tetrahidropteridine, ose tetrahidropiridopirimidine, ku secili prej grupeve të sipërpërmendura R⁴ është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër Br, Cl, F, ose C₁₋₄alkil, deri në tre CN, NO₂, C₂₋₄alkenil, C₂₋₄alkinil, C₃₋₆cikloalkil, C₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil, C₀₋₄ alkil-O-C₁₋₄ alkil, C₀₋₄ alkil-O-C₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil, C(O)OC₁₋₄ alkil, C(O)OC₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil, C₀₋₄ alkil-C(O)NH₂, C(O)NHC₁₋₄ alkil, C(O)N(C₁₋₄ alkil)₂, C(O)NH(C₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil), CH₂OR⁵, C₀₋₄ alkil-C(O)R⁵, C₀₋₄ alkil-C(O)N(R⁵)₂, C₀₋₄ alkil-C(O)OR⁵, C₀₋₄ alkil-NHC(O)R⁵, C₀₋₄ alkil-N(R⁵)₂, oksetane, azetidine, tetrahidrofuran, dihidropiran, tetrahidropiran, morfoline, piperidine, pirolidine, piperazine, furan, oksazole, oksadiazole, pirole, pirazole, triazole, oksadiazole, tetrazole, ose deri në dy OR⁵, ku secili

prej zëvendësuesve opsional të sipërpërmendur R^4 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër atome fluorine, deri në dy grupe C_{1-4} alkil, deri në dy grupe OH, deri në dy grupe OC_{1-4} alkil, deri në dy grupe SC_{1-4} alkil, një $C(O)C_{1-4}$ alkil, një $C(O)OC_{1-4}$ alkil, ose një $C(O)OC_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil; dhe

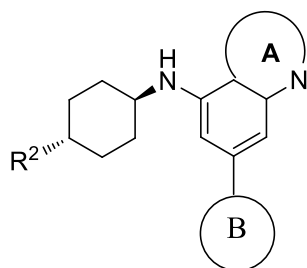
secili R^5 është, në mënyrë të pavarur, hidrogjen, C_{1-4} alkil, imidazole, triazole, tiazole, piridine, pirimidine, oksetane, tetrahidrofuran, ose tetrahidropiran, dhe secili grup R^5 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me kloro, deri në tre atome fluorine, deri në dy C_{1-2} alkil, CH_2OH , CN, deri në dy OH, deri në dy OC_{1-2} alkil, një spirooksetane, piroldine, ose triazole, ose dy grupe R^5 së bashku me atomin nitrogjen ndërhyrës formojnë një unazë morfoline, unazë azetidine, unazë piroldine, unazë piperidine, ose unazë piperazine.

2. Përbërja e pretendimit 1, që ka formulën e mëposhtme:



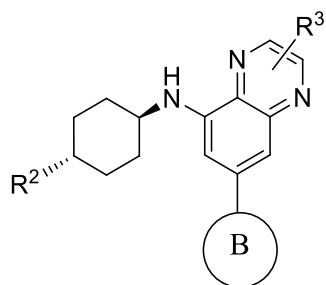
(III), për shembull,

a) përbërja ku X është $-NH-$; për shembull, përbërja që ka formulën e mëposhtme:

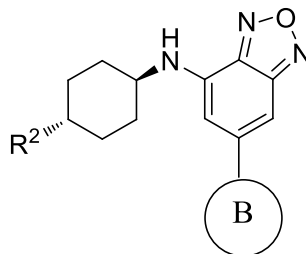


(III-A), për shembull,

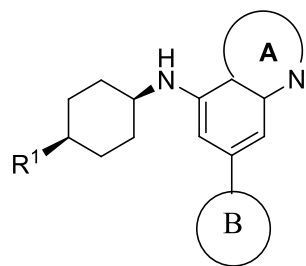
që ka formulën e mëposhtme:



(III-A-1), ose

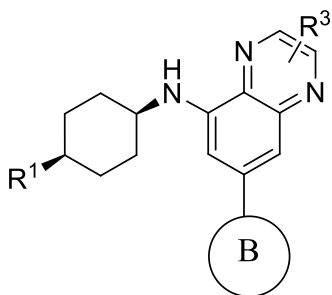


(III-A-2), ose

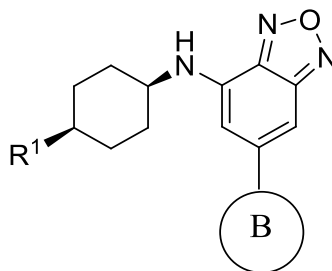


(III-B), për shembull,

që ka formulën e mëposhtme:

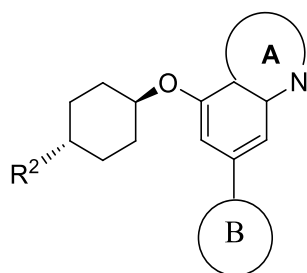


(III-B-1), ose



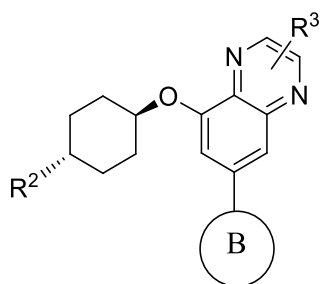
(III-B-2), ose

b) përbërja, ku X është -O-; për shembull, përbërja që ka formulën e mëposhtme:

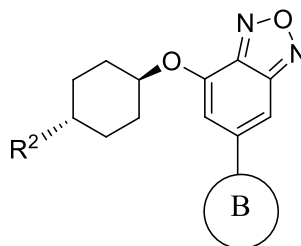


(III-C),

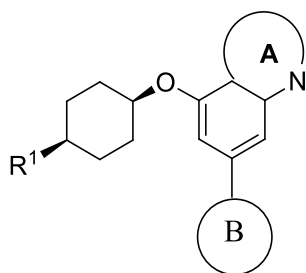
për shembull, që ka formulën e mëposhtme:



(III-C-1), ose

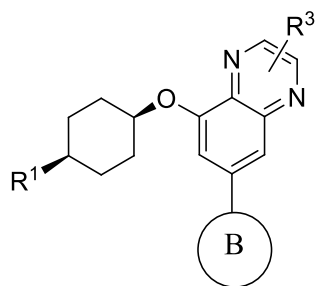


(III-C-2), ose

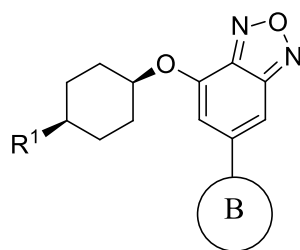


(III-D), për shembull,

që ka formulën e mëposhtme:



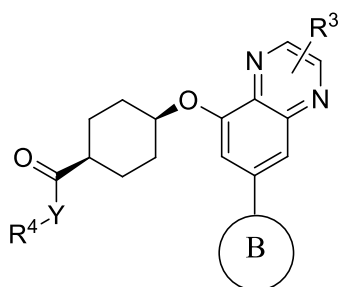
(III-D-1), ose



(III-D-2).

3. Përbërja e pretendimit 2, që ka formulën III-A, III-A-1, III-A-2, III-C, III-C-1, ose III-C-2, ku R^2 është $-C_{0-4}$ alkil-NHR⁴, -OR⁴, ose -NHR⁴;
ose përbërja e pretendimit 2, që ka formulën III-B, III-B-1, III-B-2, III-D, III-D-1, ose III-D-2, ku R^1 është $-C_{0-4}$ alkil-NHR⁴, -OR⁴ ose -NHR⁴.

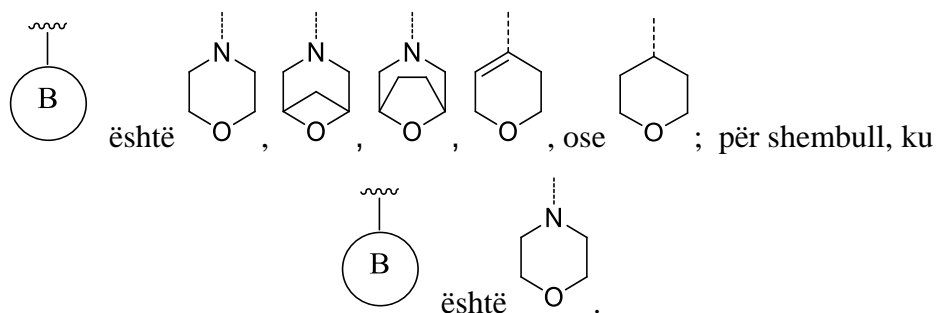
4. Përbërja e pretendimit 2 që ka formulën III-D ose III-D-1, që ka formulën e mëposhtme:



(III-D-3), ku

Y është -O- ose -NH-.

5. Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 2-4, ku



6. Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 2-5, ku

a) R^4 është hidrogjen, C_{1-4} alkil, C_{2-4} alkenil, C_{2-4} alkinil, C_{3-5} cikloalkil, ose fenil, ku secili prej grupeve të sipërpërmendura R^4 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër Br, Cl, F, ose C_{1-4} alkil, deri në tre CN, NO₂, C_{2-4} alkenil, C_{2-4} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, C_{0-4} alkil- C_{3-5} cikloalkil,

C₀₋₄ alkil-O-C₁₋₄ alkil, C₀₋₄ alkil-O-C₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil, C(O)OC₁₋₄ alkil, C(O)OC₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil, C₀₋₄ alkil-C(O)NH₂, C(O)NHC₁₋₄ alkil, C(O)N(C₁₋₄ alkil)₂, C(O)NH(C₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil), CH₂OR⁵, C₀₋₄ alkil-C(O)R⁵, C₀₋₄ alkil-C(O)N(R⁵)₂, C₀₋₄ alkil-C(O)OR⁵, C₀₋₄ alkil-NHC(O)R⁵, C₀₋₄ alkil-N(R⁵)₂, oksetane, azetidine, tetrahidrofuran, dihidropiran, tetrahidropiran, morfoline, piperidine, pirolidine, piperazine, furan, oksazole, oksadiazole, pirole, pirazole, triazole, oksadiazole, tetrazole, ose deri në dy OR⁵, ku secili prej zëvendësuesve opsional të sipërpërmendur R⁴ është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër atome fluorine, deri në dy grupe C₁₋₄alkil, deri në dy grupe OH, deri në dy grupe OC₁₋₄alkil, deri në dy grupe SC₁₋₄alkil, një C(O)C₁₋₄ alkil, një C(O)OC₁₋₄ alkil, ose një C(O)OC₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil; dhe secili R⁵ është, në mënyrë të pavarur, hidrogjen, C₁₋₄alkil, imidazole, triazole, tiazole, piridine, pirimidine, oksetane, tetrahidrofuran, ose tetrahidropiran, dhe secili grup R⁵ është zëvendësuar në mënyrë opsionale me kloro, deri në tre atome fluorine, deri në dy C₁₋₂alkil, CH₂OH, CN, deri në dy OH, deri në dy OC₁₋₂alkil, një spirooksetane, pirolidine, ose triazole, ose dy grupe R⁵ së bashku me atomin nitrogjen ndërhyrës formojnë një unazë morfoline, unazë azetidine, unazë pirolidine, unazë piperidine, ose unazë piperazine;

b) R⁴ është pirole, imidazole, pirazole, triazole, tiazole, izotiazole, oksazole, piridine, pirimidine, pirimidinone, pirazine, piridazine, ose quinoline, ku secili prej grupeve të sipërpërmendura R⁴ është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër Br, Cl, F, ose C₁₋₄alkil, deri në tre CN, NO₂,

C₂₋₄alkenil, C₂₋₄alkinil, C₃₋₆cikloalkil, C₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil, C₀₋₄ alkil-O-C₁₋₄ alkil, C₀₋₄ alkil-O-C₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil, C(O)OC₁₋₄ alkil, C(O)OC₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil, C₀₋₄ alkil-C(O)NH₂, C(O)NHC₁₋₄ alkil, C(O)N(C₁₋₄ alkil)₂, C(O)NH(C₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil), CH₂OR⁵, C₀₋₄ alkil-C(O)R⁵, C₀₋₄ alkil-C(O)N(R⁵)₂, C₀₋₄ alkil-C(O)OR⁵, C₀₋₄ alkil-NHC(O)R⁵, C₀₋₄ alkil-N(R⁵)₂, oksetane, azetidine, tetrahidrofuran, dihidropiran, tetrahidropiran, morfoline, piperidine, pirolidine, piperazine, furan, oksazole, oksadiazole, pirole, pirazole, triazole, oksadiazole, tetrazole, ose deri në dy OR⁵, ku secili prej zëvendësuesve opsional të sipërpërmendur R⁴ është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër atome fluorine, deri në dy grupe C₁₋₄alkil, deri në dy grupe OH, deri në dy grupe OC₁₋₄alkil, deri në dy grupe SC₁₋₄alkil, një C(O)C₁₋₄ alkil, një C(O)OC₁₋₄ alkil, ose një C(O)OC₀₋₄ alkil-C₃₋₅ cikloalkil; dhe

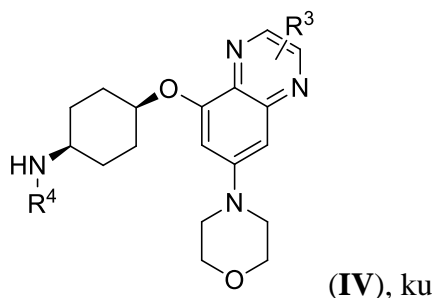
secili R⁵ është, në mënyrë të pavarur, hidrogjen, C₁₋₄alkil, imidazole, triazole, tiazole, piridine, pirimidine, oksetane, tetrahidrofuran, ose tetrahidropiran, dhe secili grup R⁵ është zëvendësuar në mënyrë opsionale me kloro, deri në tre atome fluorine, deri në dy C₁₋₂alkil, CH₂OH, CN, deri në dy OH, deri në dy OC₁₋₂alkil, një spirooksetane, pirolidine, ose triazole, ose dy grupe R⁵ së bashku me atomin nitrogjen ndërhyrës formojnë një unazë morfoline, unazë azetidine, unazë pirolidine, unazë piperidine, ose unazë piperazine;

c) R^4 është piridine ose pirimidine, i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër Br, Cl, F, ose C_{1-4} alkil, deri në tre CN, NO_2 , C_{2-4} alkenil, C_{2-4} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, C_{0-4} alkil- C_{3-5} cikloalkil, C_{0-4} alkil-O- C_{1-4} alkil, C_{0-4} alkil-O- C_{0-4} alkil- C_{3-5} cikloalkil, $C(O)OC_{1-4}$ alkil, $C(O)OC_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil, C_{0-4} alkil- $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ alkil, $C(O)N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $C(O)NH(C_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil), CH_2OR^5 , C_{0-4} alkil- $C(O)R^5$, C_{0-4} alkil- $C(O)N(R^5)_2$, C_{0-4} alkil- $C(O)OR^5$, C_{0-4} alkil- $NHC(O)R^5$, C_{0-4} alkil- $N(R^5)_2$, oksetane, azetidine, tetrahidrofuran, dihidropiran, tetrahidropiran, morfoline, piperidine, pirolidine, piperazine, furan, oksazole, oksadiazole, pirole, pirazole, triazole, oksadiazole, tetrazole, ose deri në dy OR^5 , ku secili prej zëvendësuesve opsional të sipërpërmendur R^4 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër atome fluorine, deri në dy grupe C_{1-4} alkil, deri në dy grupe OH, deri në dy grupe OC_{1-4} alkil, deri në dy grupe SC_{1-4} alkil, një $C(O)C_{1-4}$ alkil, një $C(O)OC_{1-4}$ alkil, ose një $C(O)OC_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil; dhe secili R^5 është, në mënyrë të pavarur, hidrogjen, C_{1-4} alkil, imidazole, triazole, tiazole, piridine, pirimidine, oksetane, tetrahidrofuran, ose tetrahidropiran, dhe secili grup R^5 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me kloro, deri në tre atome fluorine, deri në dy C_{1-2} alkil, CH_2OH , CN, deri në dy OH, deri në dy OC_{1-2} alkil, një spirooksetane, pirolidine, ose triazole, ose dy grupe R^5 së bashku me atomin nitrogjen ndërhyrës formojnë një unazë morfoline, unazë azetidine, unazë pirolidine, unazë piperidine, ose unazë piperazine; ose

d) R^4 është oksetane, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, dihidroisoksazole, pirimidine-2,4(1H,3H)-dione, dihidrofupirimidine, dihidropiranopirimidine, dihidropirolpirimidine, tetrahidropteridine, ose tetrahidropiridopirimidine, ku secili prej grupeve të sipërpërmendura R^4 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër Br, Cl, F, ose C_{1-4} alkil, deri në tre CN, NO_2 , C_{2-4} alkenil, C_{2-4} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, C_{0-4} alkil- C_{3-5} cikloalkil, C_{0-4} alkil-O- C_{1-4} alkil, C_{0-4} alkil-O- C_{0-4} alkil- C_{3-5} cikloalkil, $C(O)OC_{1-4}$ alkil, $C(O)OC_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil, C_{0-4} alkil- $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ alkil, $C(O)N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $C(O)NH(C_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil), CH_2OR^5 , C_{0-4} alkil- $C(O)R^5$, C_{0-4} alkil- $C(O)N(R^5)_2$, C_{0-4} alkil- $C(O)OR^5$, C_{0-4} alkil- $NHC(O)R^5$, C_{0-4} alkil- $N(R^5)_2$, oksetane, azetidine, tetrahidrofuran, dihidropiran, tetrahidropiran, morfoline, piperidine, pirolidine, piperazine, furan, oksazole, oksadiazole, pirole, pirazole, triazole, oksadiazole, tetrazole, ose deri në dy OR^5 , ku secili prej zëvendësuesve opsional të sipërpërmendur R^4 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër atome fluorine, deri në dy grupe C_{1-4} alkil, deri në dy grupe OH, deri në dy grupe OC_{1-4} alkil, deri në dy grupe SC_{1-4} alkil, një $C(O)C_{1-4}$ alkil, një $C(O)OC_{1-4}$ alkil, ose një $C(O)OC_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil; dhe secili R^5 është, në mënyrë të pavarur, hidrogjen, C_{1-4} alkil, imidazole, triazole, tiazole, piridine, pirimidine, oksetane, tetrahidrofuran, ose tetrahidropiran, dhe secili grup R^5 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me kloro, deri në tre atome fluorine, deri në dy C_{1-2} alkil, CH_2OH , CN, deri në dy OH, deri në dy OC_{1-2} alkil, një spirooksetane, pirolidine, ose triazole, ose dy grupe R^5 së bashku me atomin

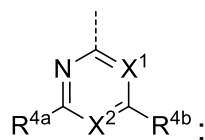
nitrogen ndërrhyrës formojnë një unazë morfoline, unazë azetidine, unazë piperidine, unazë piperidine, ose unazë piperazine.

7. Përbërja e pretendimit 2 pjesa b), që ka formulën:



R^3 është hidrogjen, $-C_{1-4}$ alkil, fluoro, kloro, $-OC_{1-2}$ alkil, $-C(O)NH_2$, $-C(O)H$, ose $-CN$, ku secili prej të sipërpërmendurve R^3 alkil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me OH ose deri në 3 atome fluorine;

R^4 është



X^1 është N, CH, CF, CCl, ose CC_{1-2} alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 3 atome fluorine;

X^2 është N ose CR^{4c} , ku X^1 dhe X^2 nuk mund të jenë njëkohësisht N;

secili prej R^{4a} , R^{4b} , dhe R^{4c} është, në mënyrë të pavarur, hidrogjen, F, Cl, Br, CN, NO_2 , C_{1-4} alkil,

C_{0-4} alkil- C_{3-5} cikloalkil, C_{0-4} alkil-O- C_{1-4} alkil, C_{0-4} alkil-O- C_{0-4} alkil- C_{3-5} cikloalkil,

C_{2-4} alkenil, C_{2-4} alkinil, $C(O)OC_{1-4}$ alkil, $C(O)OC_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ alkil, $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkil})_2$, $C(O)NH(C_{0-4} \text{ alkil-}C_{3-5} \text{ cikloalkil})$, oksetane, azetidine, tetrahidrofuran, dihidropiran, tetrahidropiran, morfoline, piperidine, piperazine, furan, oksazole, oksadiazole, pirole, pirazole, triazole, ose tetrazole, ose R^{4c} , R^{4a} , dhe atomet ndërrhyrës formojnë një dihidrofuran, një dihidropiran, ose një sistem unazor tetrahidropiperidine heterociklik;

ku secili prej sistemeve unazorë të sipërpërmendur R^{4a} , R^{4b} , dhe R^{4c} heterociklik dhe heterociklik është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër atome fluorine, deri në dy C_{1-4} alkil, deri në dy grupe OH, një $C(O)C_{1-4}$ alkil, një $C(O)OC_{1-4}$ alkil, ose një $C(O)OC_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil; dhe

ku secili prej të sipërpërmendurve R^{4a} , R^{4b} , dhe R^{4c} alkil dhe cikloalkil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 2 grupe jo të dyfishtë OH ose deri në 3 atome fluorine.

8. Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 2-5 ose 7, ku R^3 është hidrogjen, $-C_{1-4}$ alkil, $-OC_{1-2}$ alkil, $-C(O)NH_2$, ose $-C(O)H$, ku secili prej të sipërpërmendurve R^3 alkil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me OH; për shembull, ku R^3 është hidrogjen.

9. Përbërja e pretendimit 7 ose pretendimit 8 kur varet në pretendimin 7, ku secili prej X^1 dhe X^2 është, në mënyrë të pavarur, CH ose N, ku X^1 dhe X^2 nuk mund të jenë njëkohësisht N.

10. Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 7-9, ku

a) secili prej R^{4a} dhe R^{4b} është, në mënyrë të pavarur, oksetane, azetidine, tetrahidrofuran, dihidropiran, tetrahidropiran, morfoline, piperidine, ose piperazine,

ku secili prej të sipërpërmendurve R^{4a} dhe R^{4b} është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër atome fluorine, deri në dy C_{1-4} alkil, deri në dy grupe OH, një $C(O)C_{1-4}$ alkil, një $C(O)OC_{1-4}$ alkil, ose një $C(O)OC_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil; dhe

ku secili prej të sipërpërmendurve R^{4a} dhe R^{4b} alkil dhe cikloalkil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 2 grupe jo të dyfishtë OH ose deri në 3 atome fluorine;

b) secili prej R^{4a} dhe R^{4b} është, në mënyrë të pavarur, furan, oksazole, oksadiazole, pirole, pirazole, triazole, ose tetrazole,

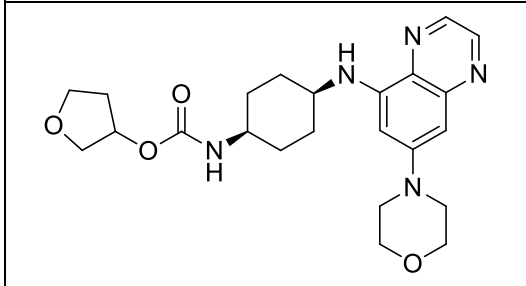
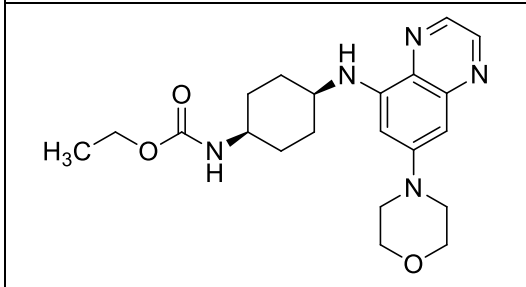
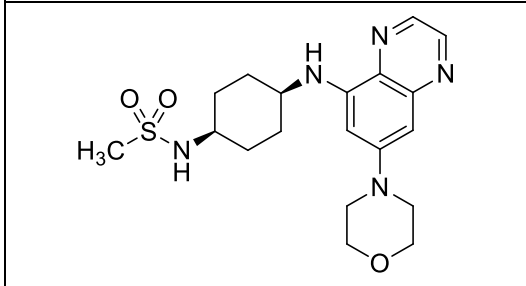
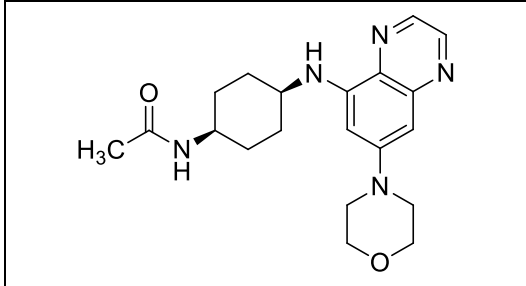
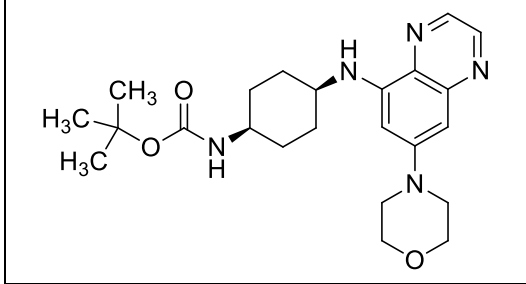
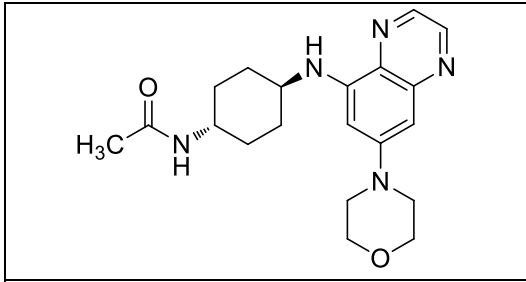
ku secili prej sistemeve unazorë të sipërpërmendur R^{4a} dhe R^{4b} heteroaril është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në katër atome fluorine, deri në dy C_{1-4} alkil, deri në dy grupe OH, një $C(O)C_{1-4}$ alkil, një $C(O)OC_{1-4}$ alkil, ose një $C(O)OC_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil; dhe

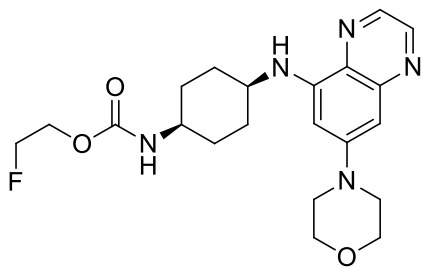
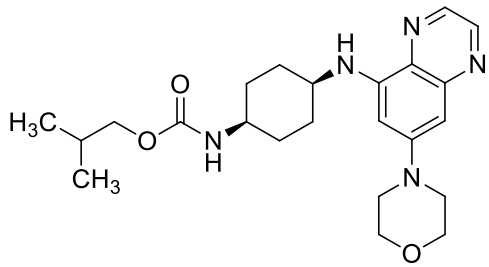
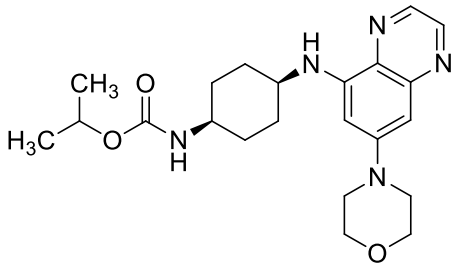
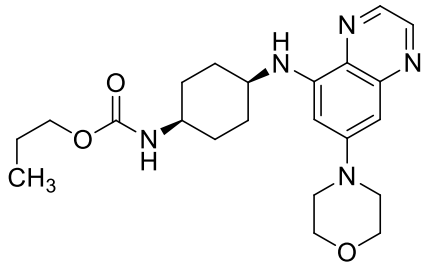
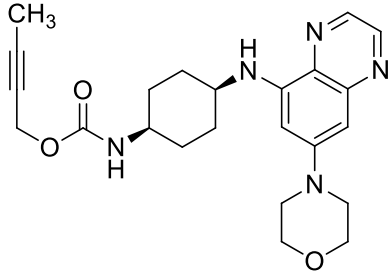
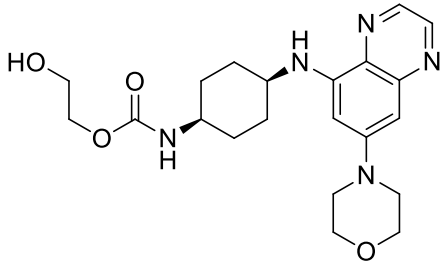
ku secili prej të sipërpërmendurve R^{4a} dhe R^{4b} alkil dhe cikloalkil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 2 grupe jo të dyfishtë OH ose deri në 3 atome fluorine; ose

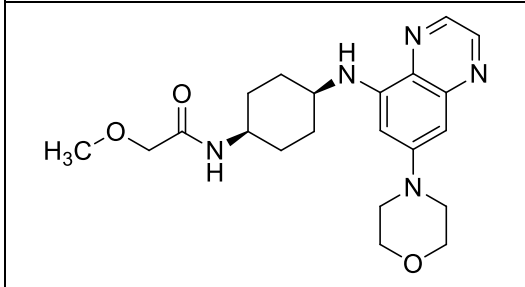
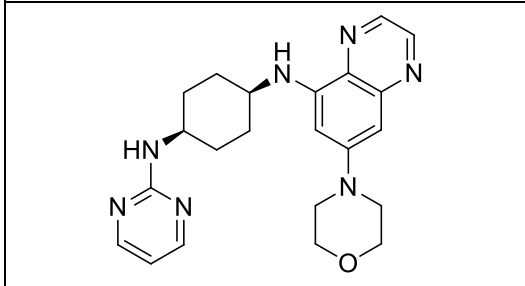
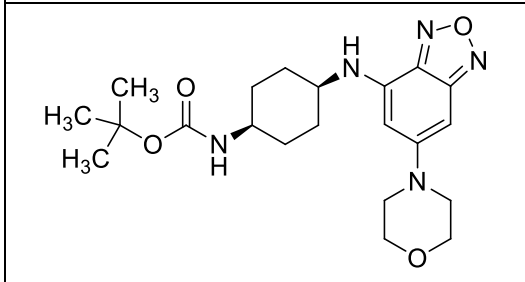
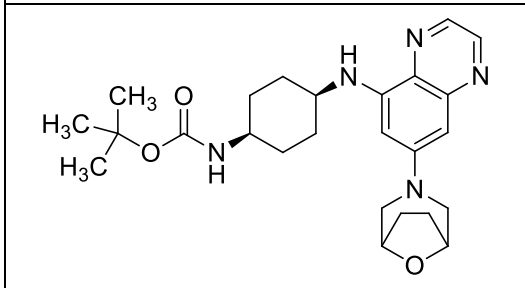
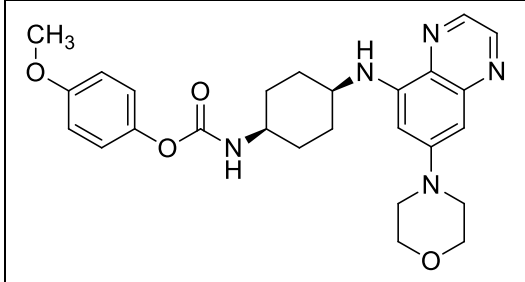
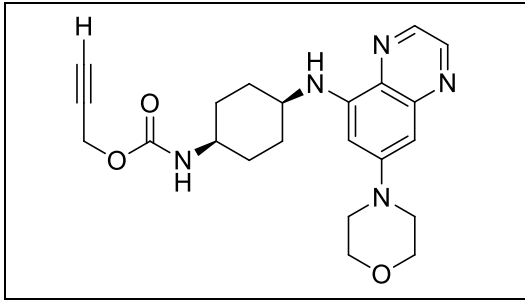
c) secili prej R^{4a} dhe R^{4b} është, në mënyrë të pavarur, hidrogjen, F, Cl, Br, CN, NO_2 , C_{1-4} alkil, C_{0-4} alkil- C_{3-5} cikloalkil, C_{0-4} alkil-O- C_{1-4} alkil, C_{0-4} alkil-O- C_{0-4} alkil- C_{3-5} cikloalkil, C_{2-4} alkenil, C_{2-4} alkinil, $C(O)OC_{1-4}$ alkil, $C(O)OC_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ alkil, $C(O)N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, ose $C(O)NH(C_{0-4}$ alkil- C_{3-5} cikloalkil),

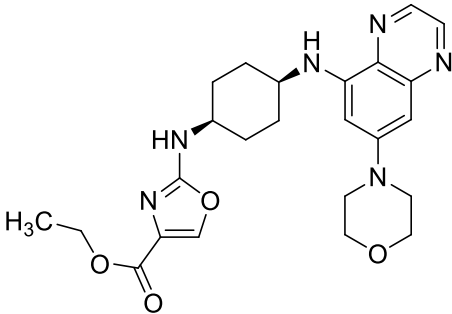
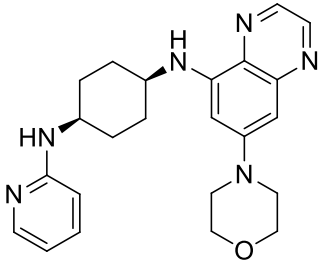
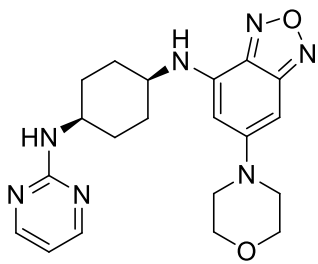
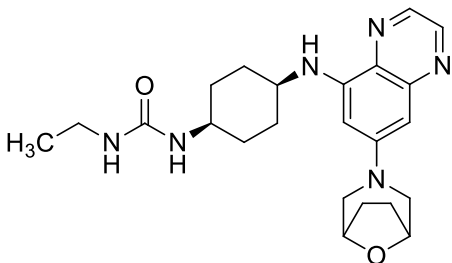
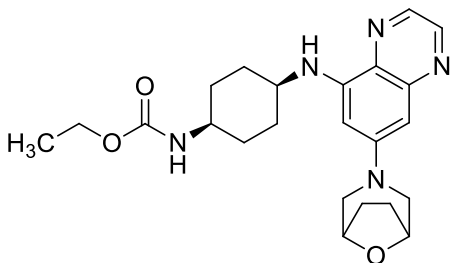
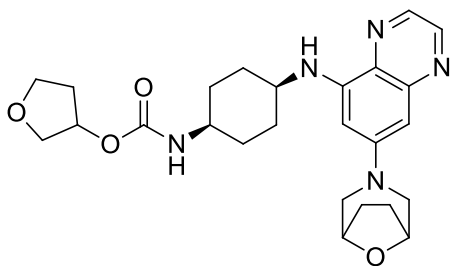
ku secili prej të sipërpërmendurve R^{4a} dhe R^{4b} alkil dhe cikloalkil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 2 grupe jo të dyfishtë OH ose deri në 3 atome fluorine.

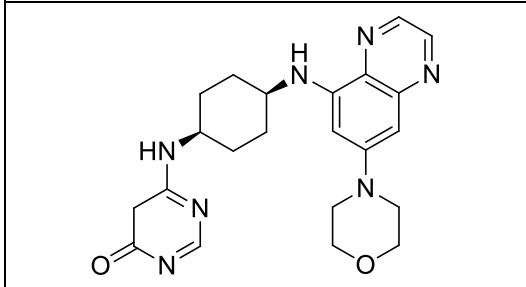
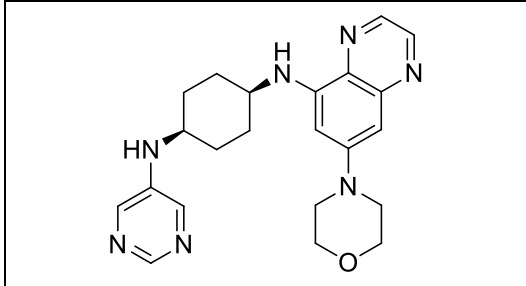
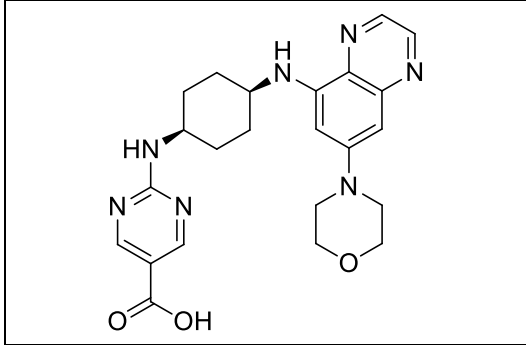
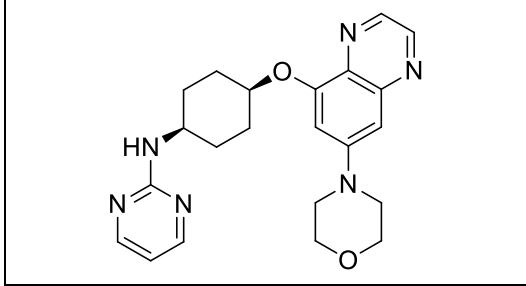
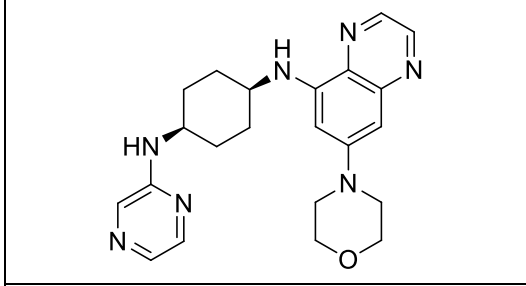
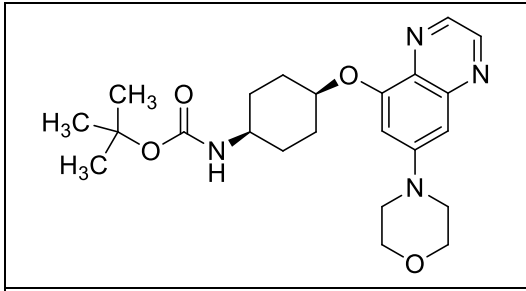
11. Përbërja e pretendimit 1, zgjedhur nga përbërjet e mëposhtme, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj:

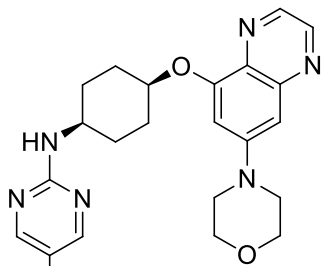
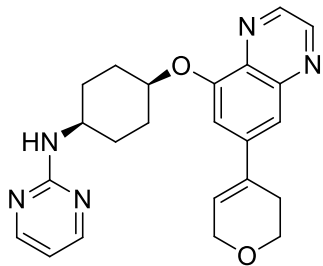
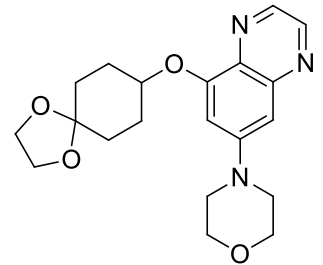
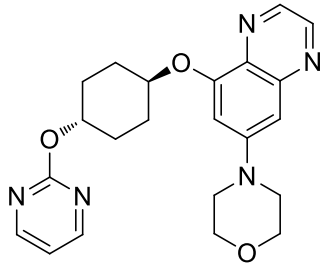
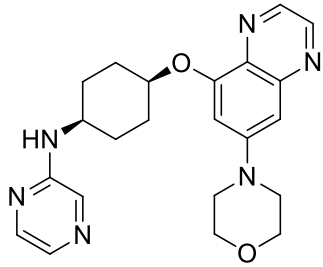
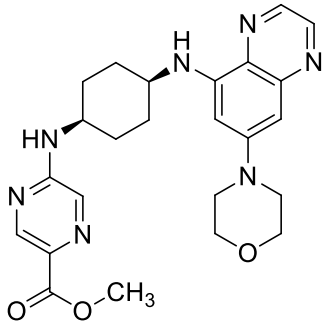


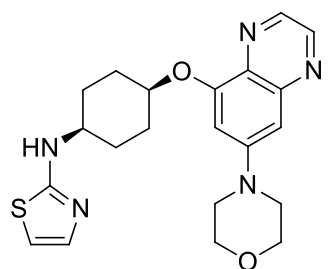
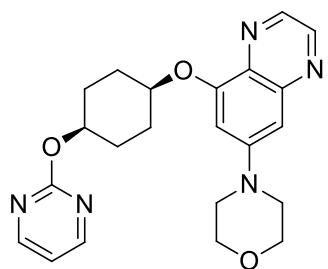
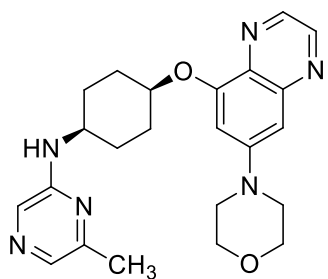
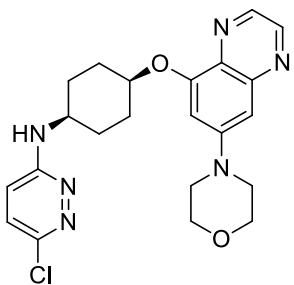
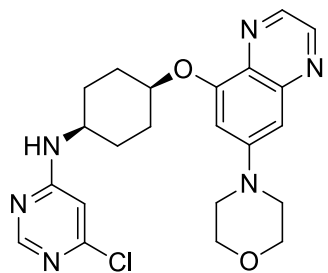
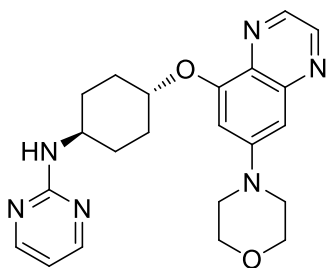


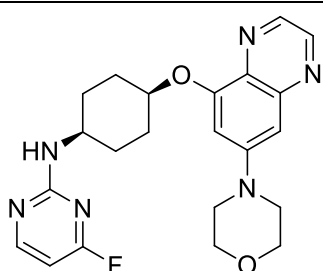
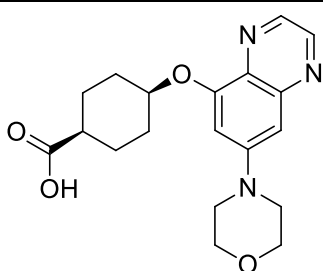
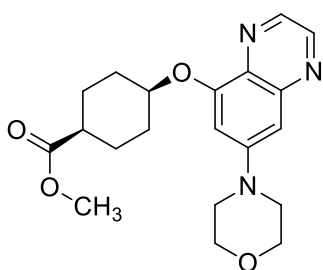
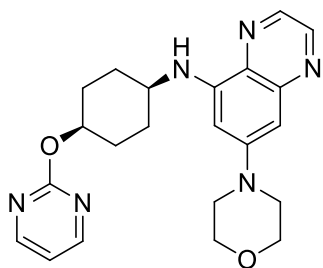
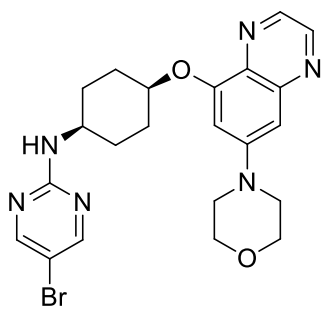
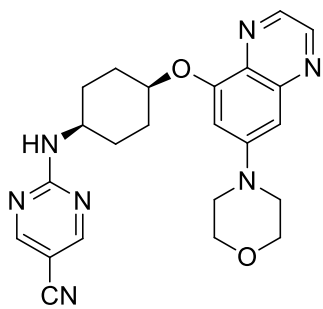


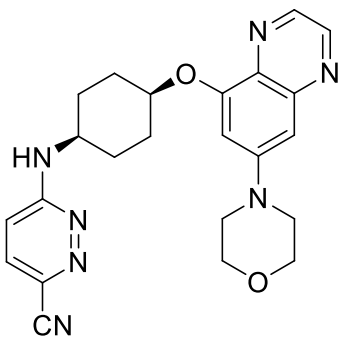
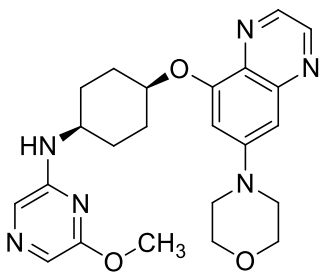
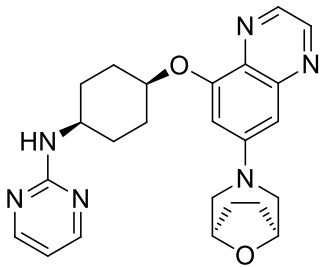
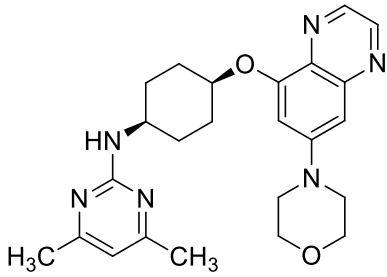
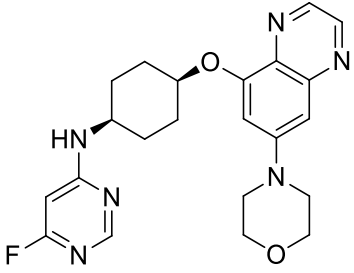
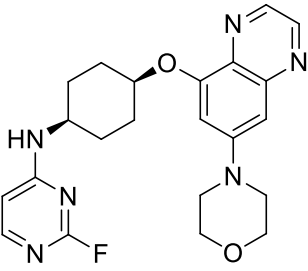


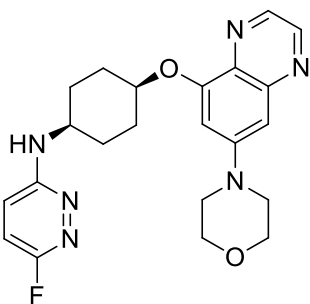
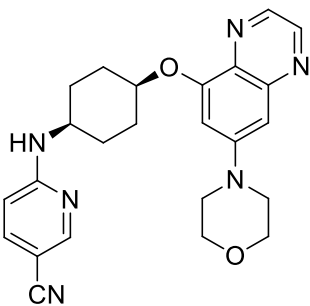
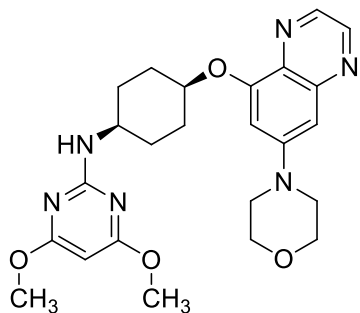
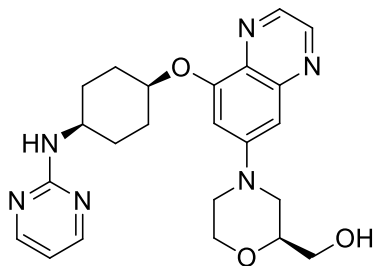
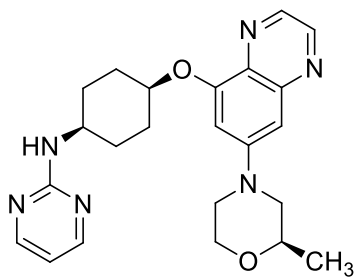


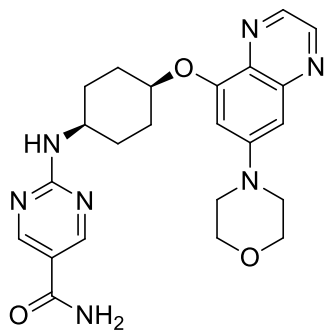
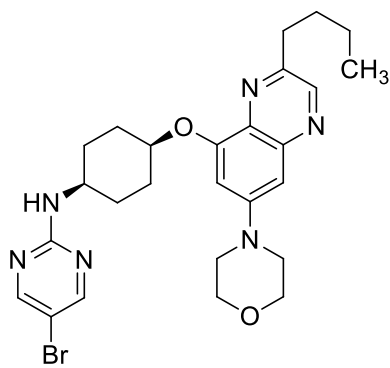
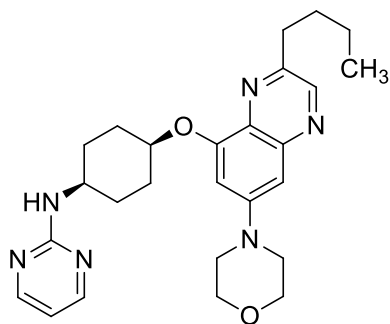
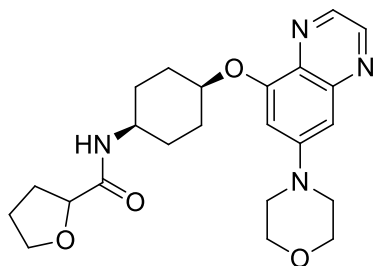
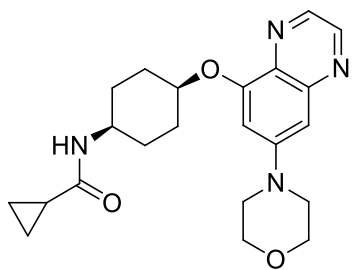


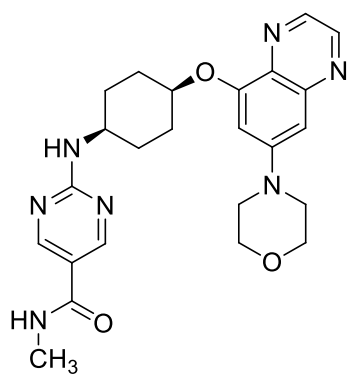
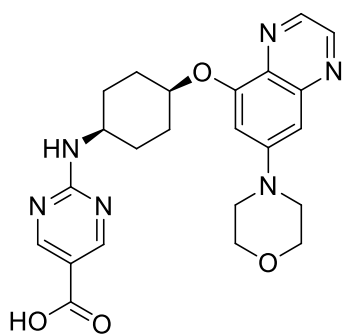
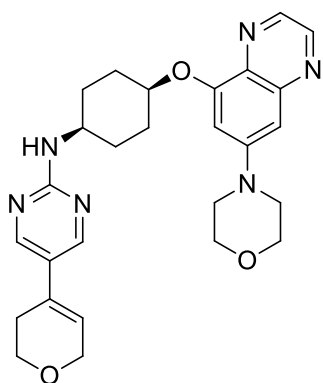
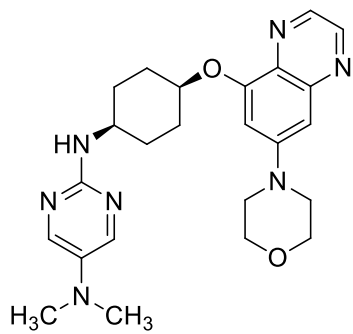
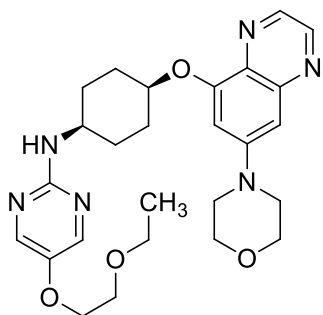


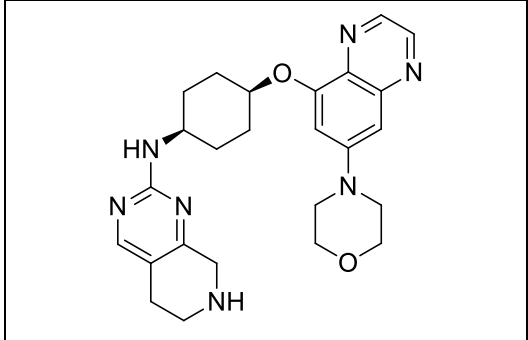
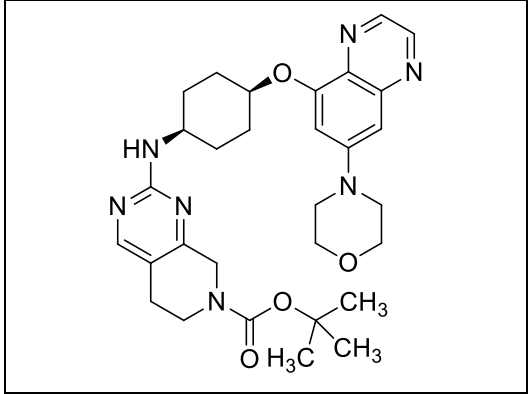
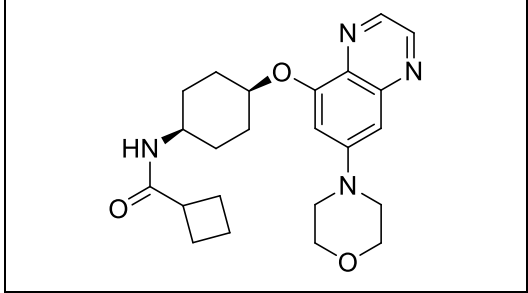
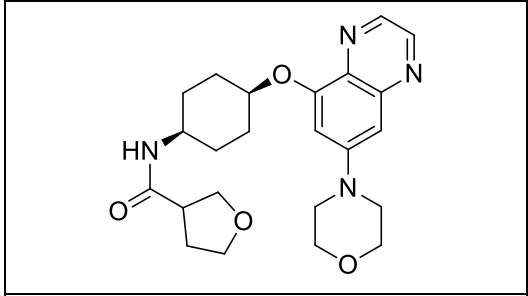
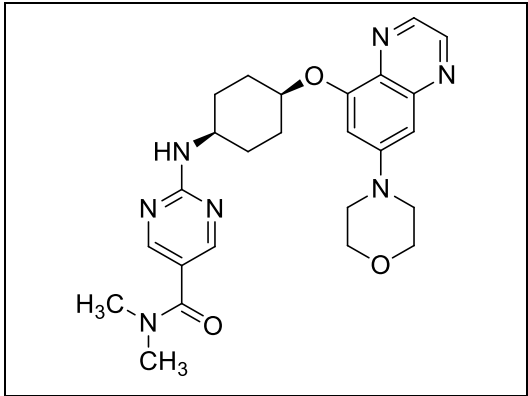


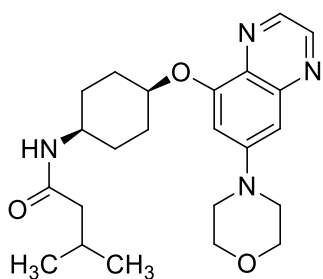
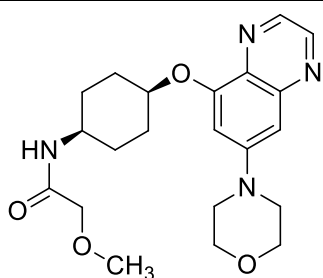
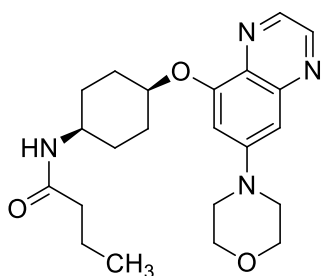
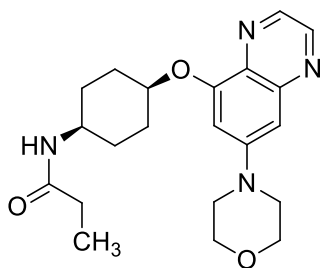
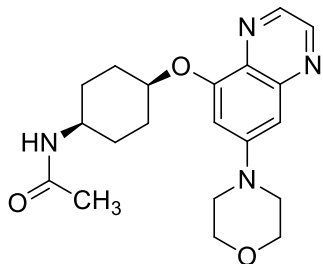
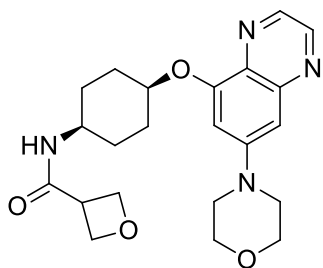


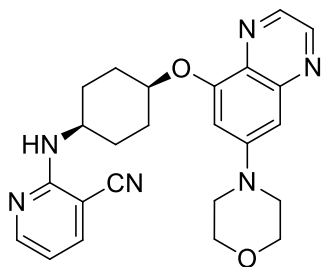
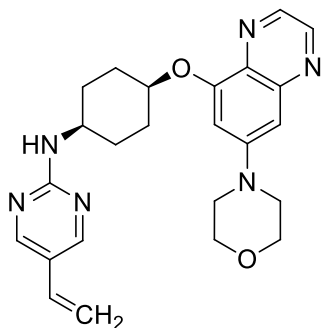
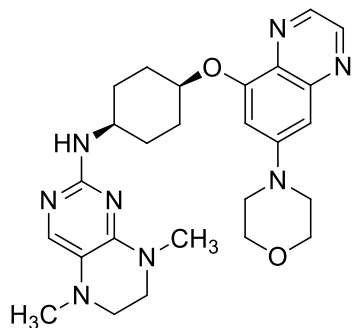
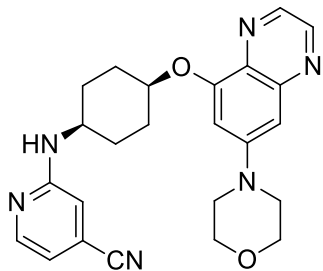
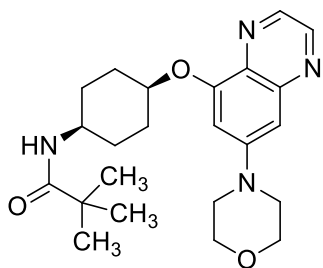


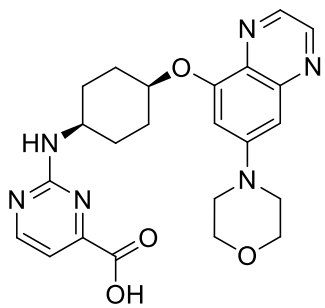
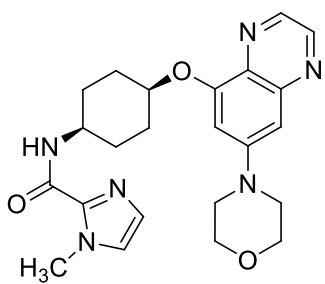
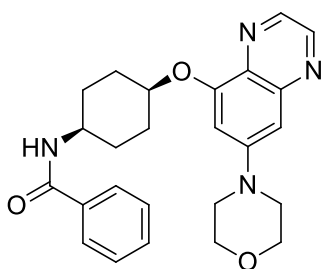
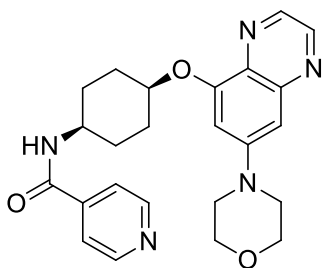
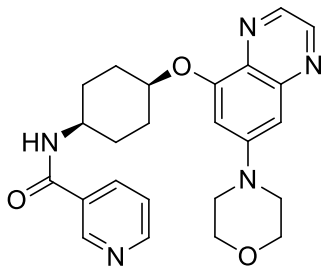
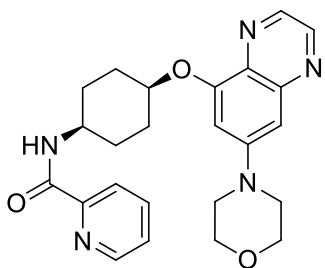


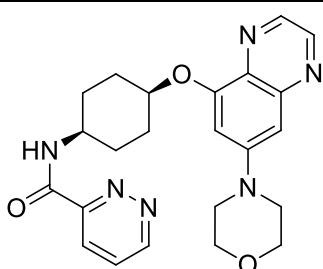
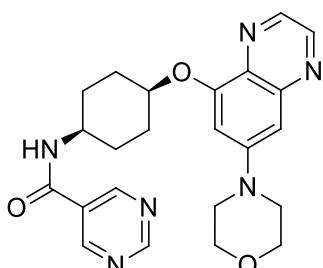
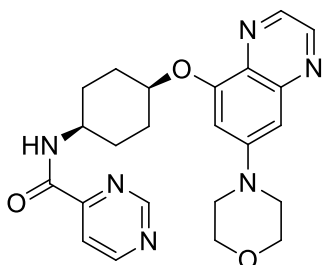
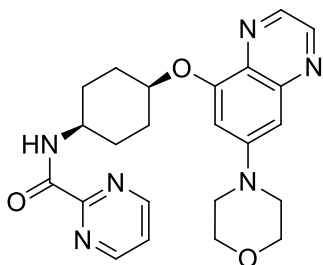
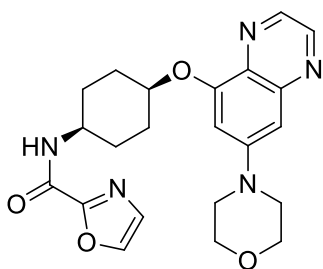
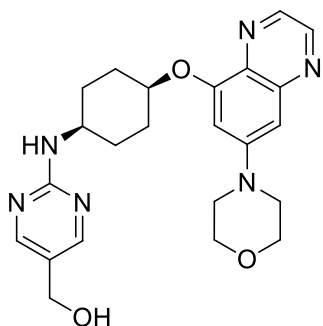


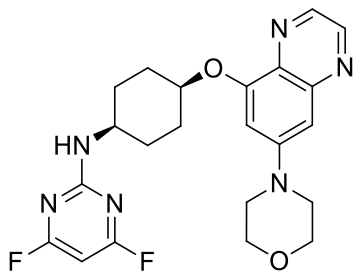
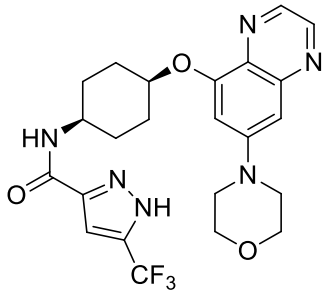
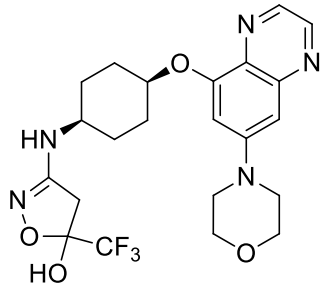
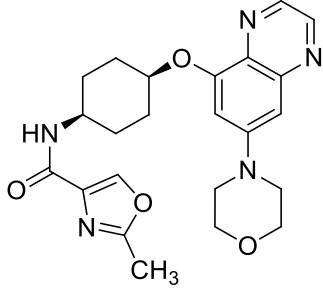
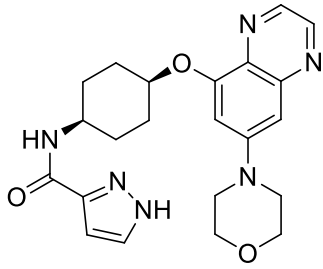


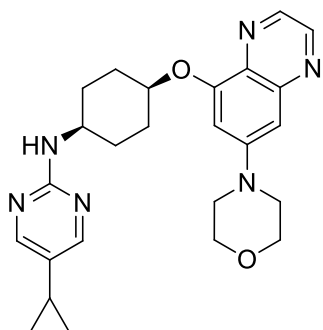
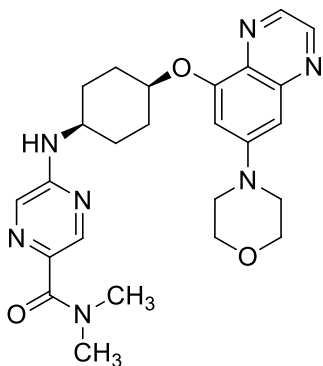
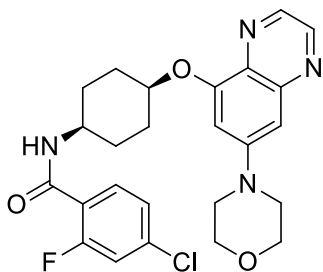
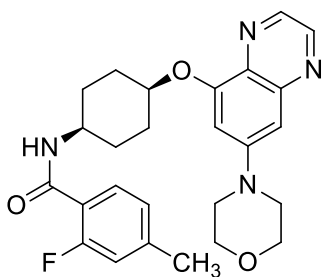
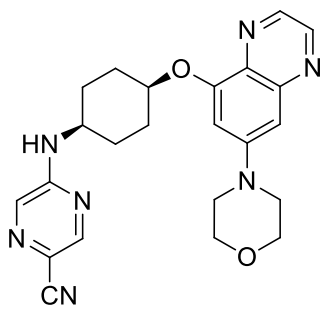


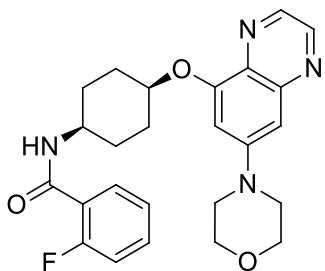
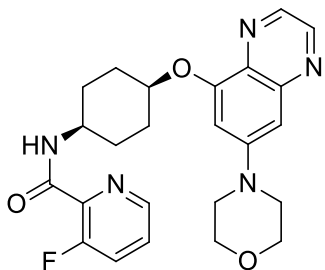
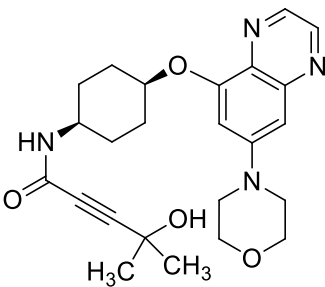
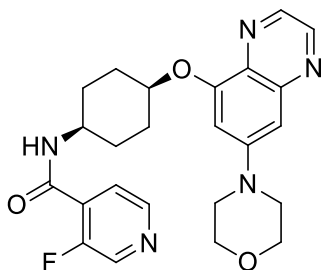
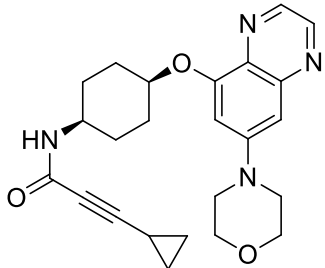
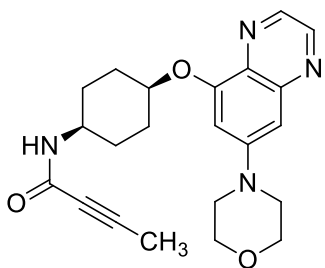


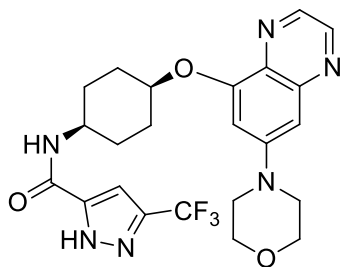
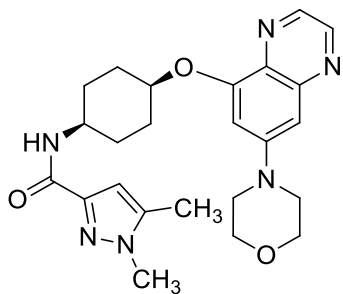
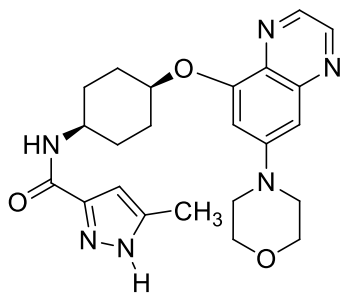
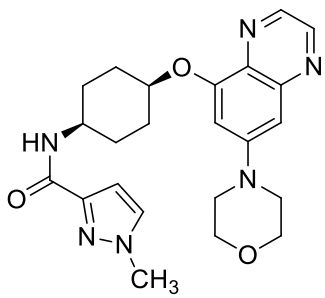
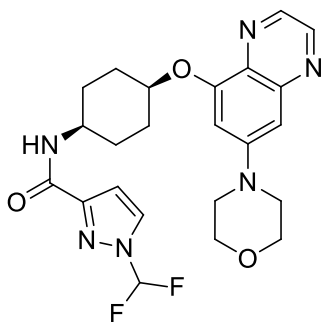


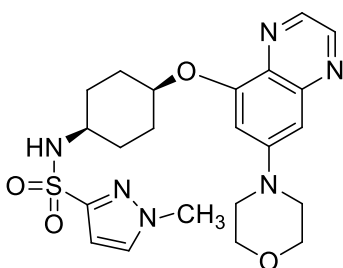
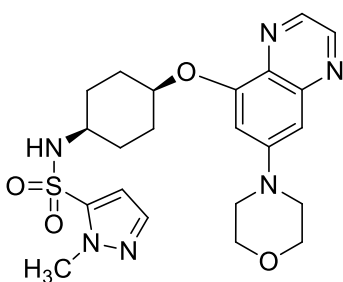
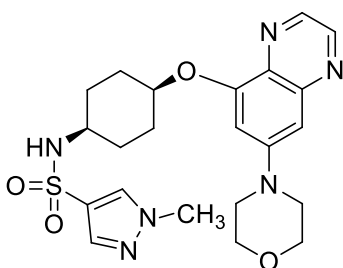
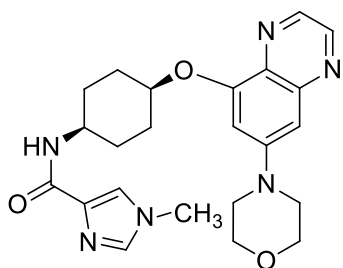
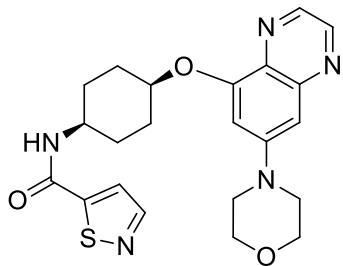
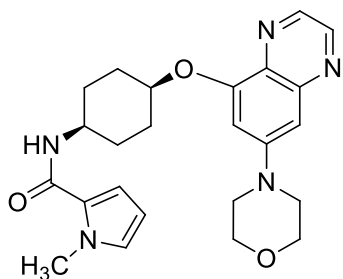


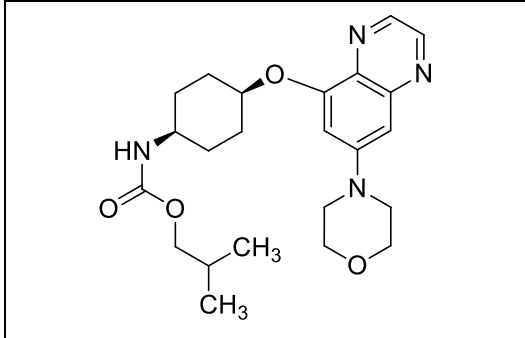
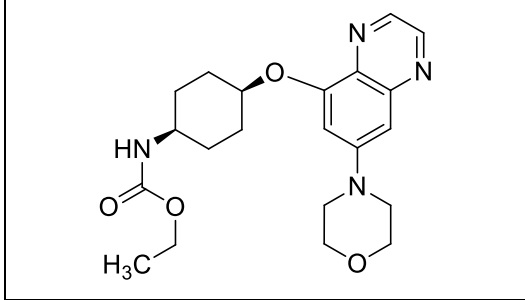
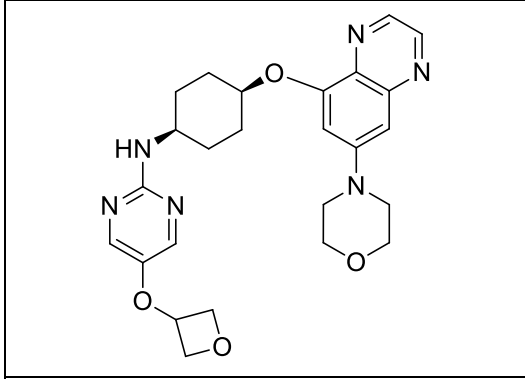
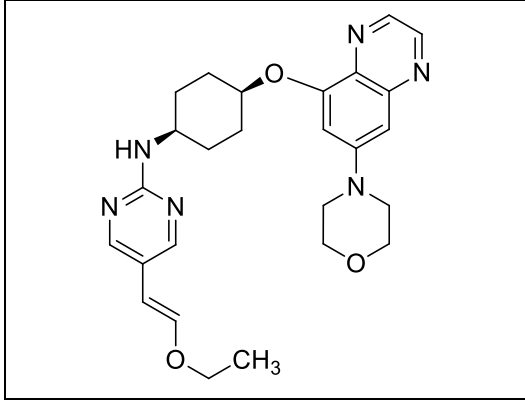
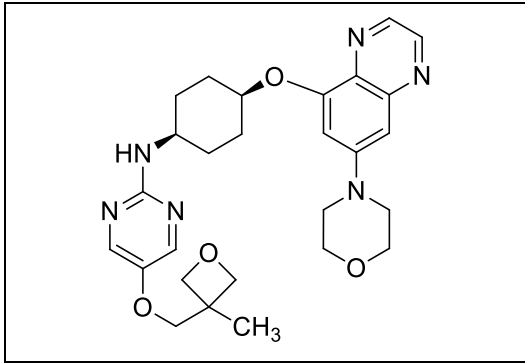


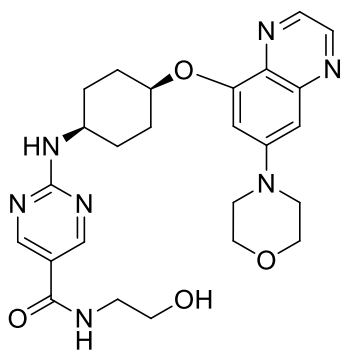
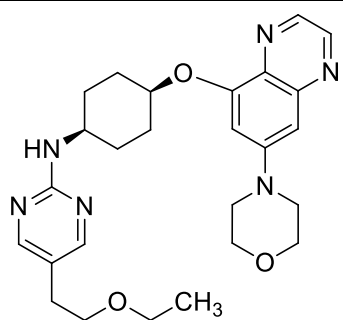
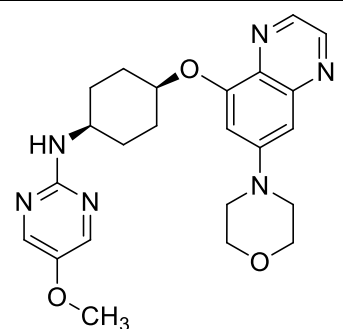
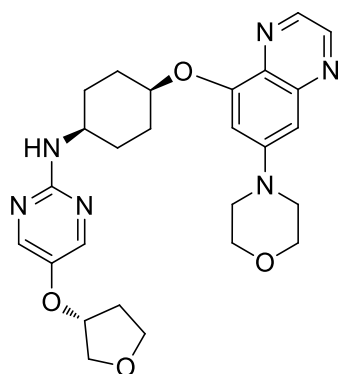
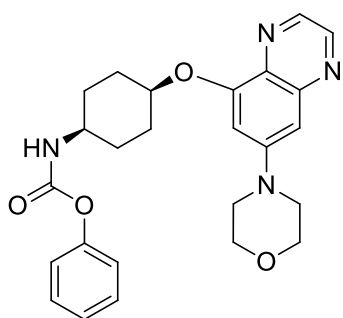


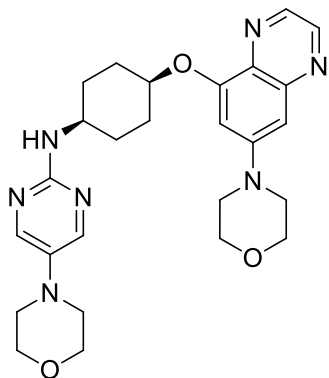
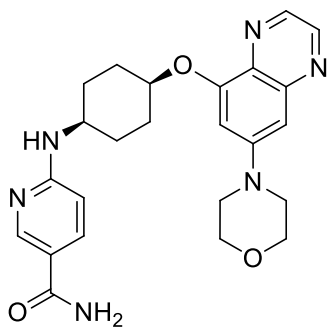
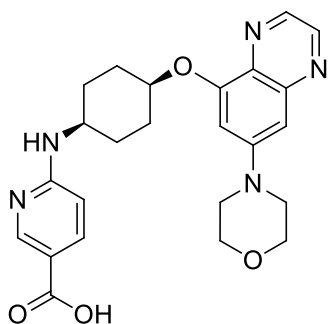
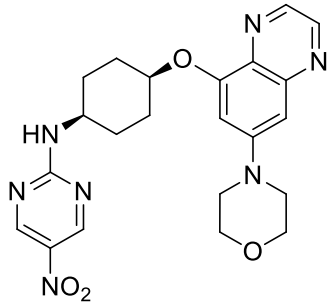
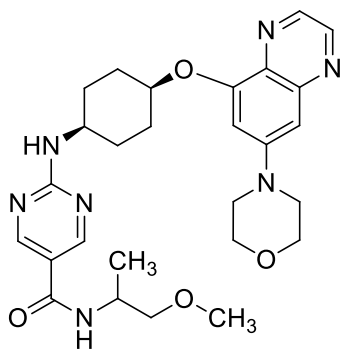


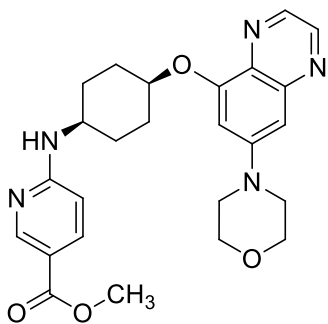
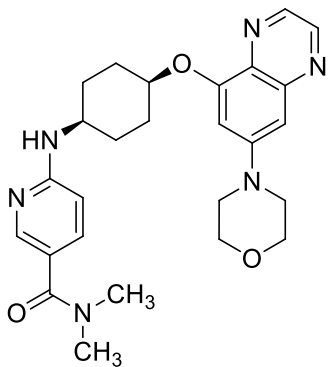
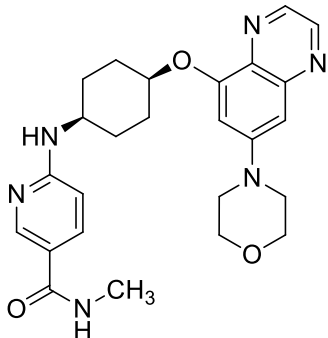
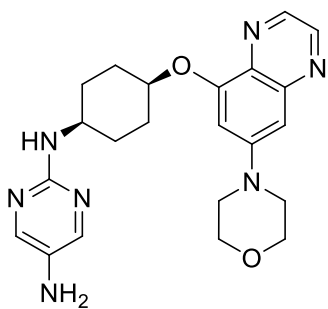
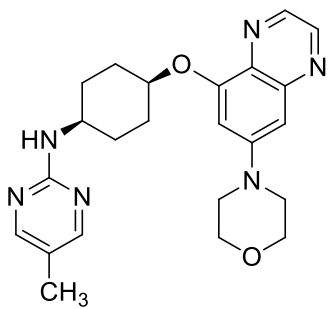


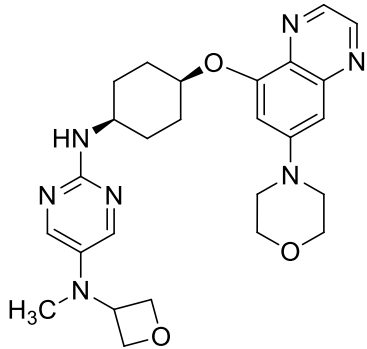
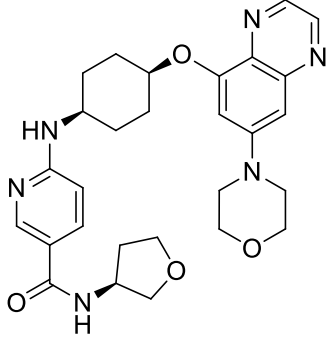
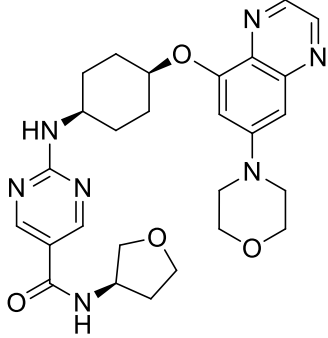
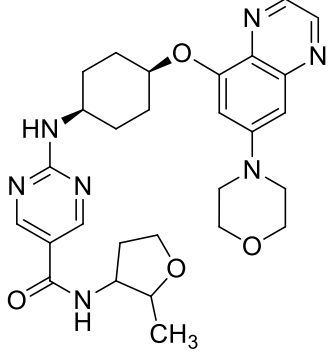
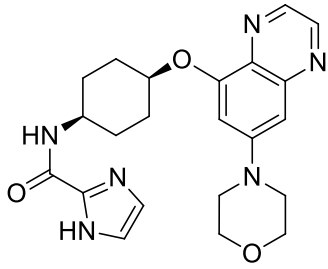


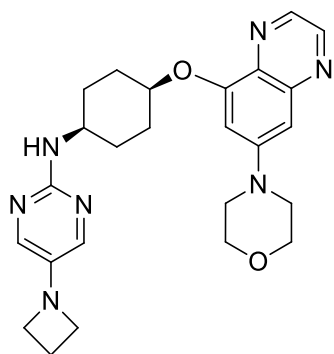
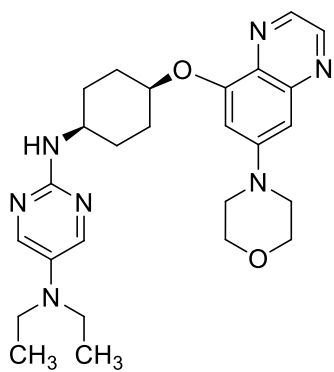
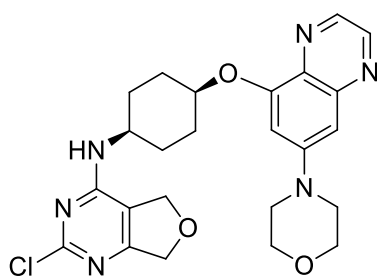
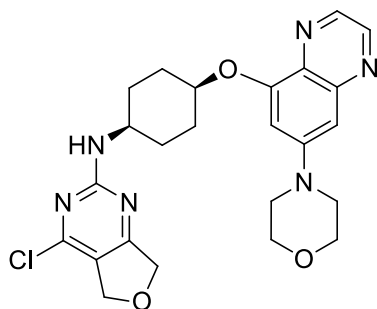
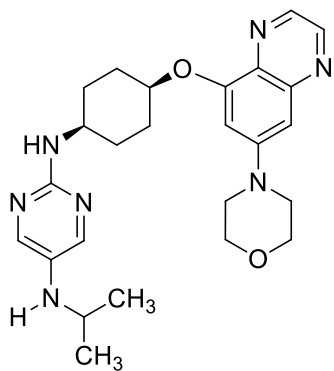


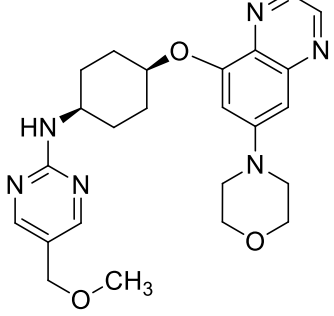
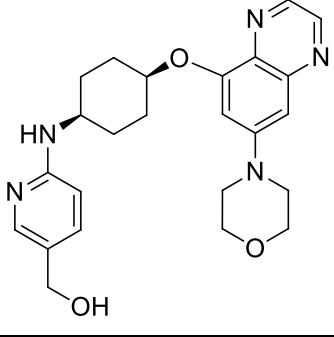
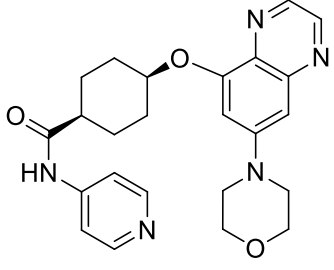
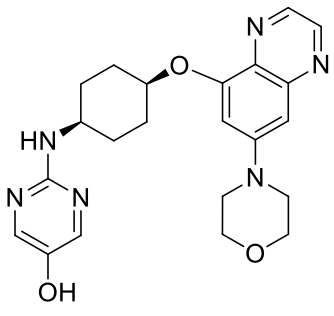
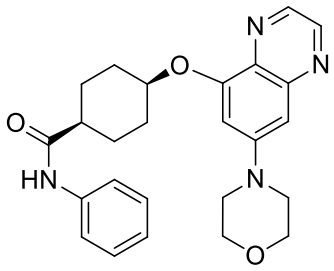


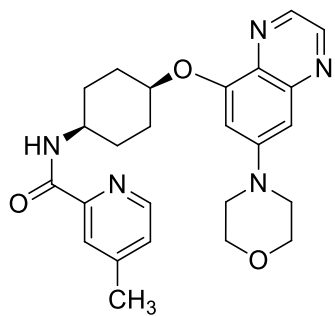
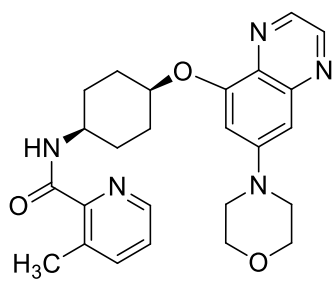
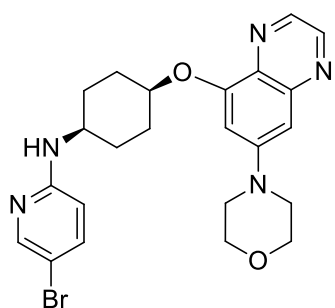
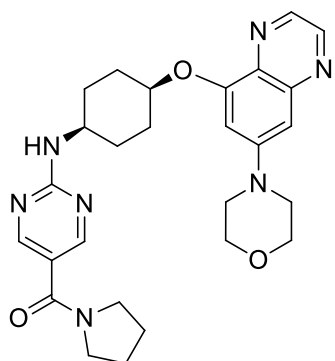
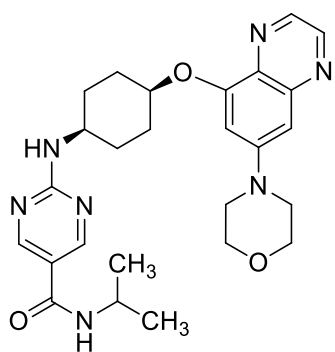


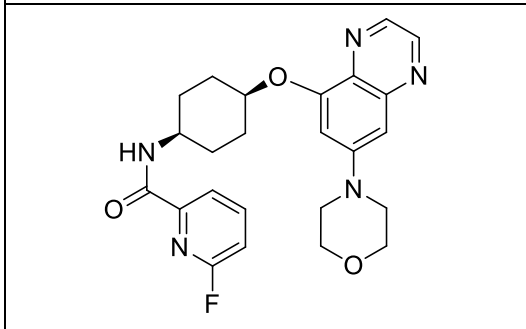
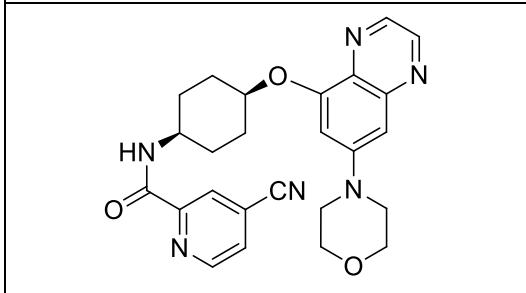
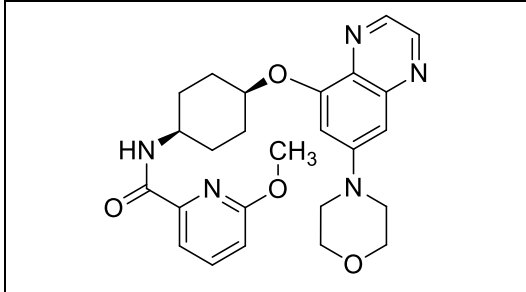
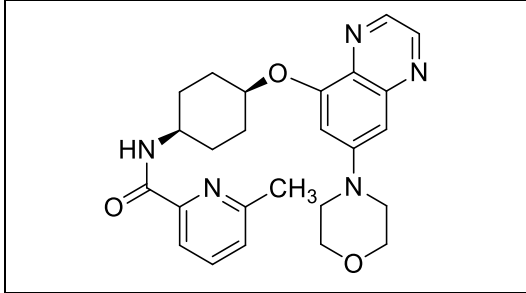
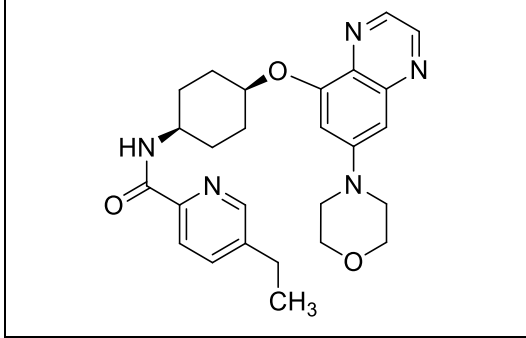
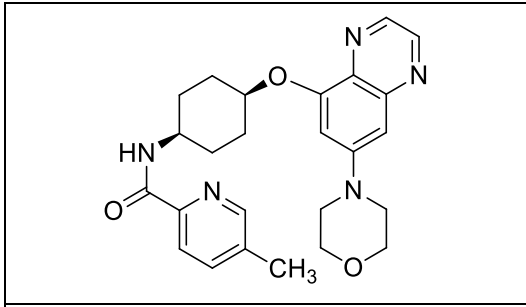


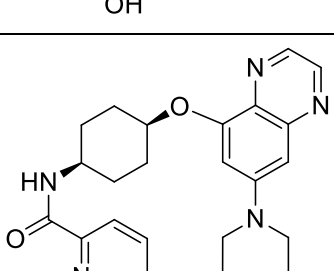
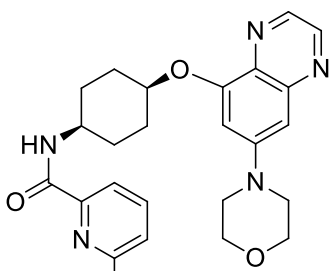
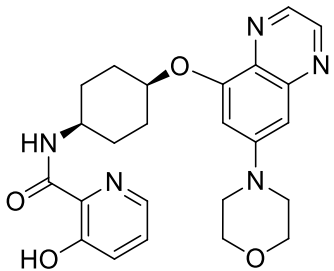
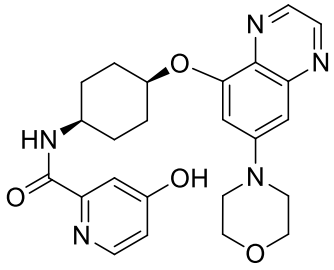
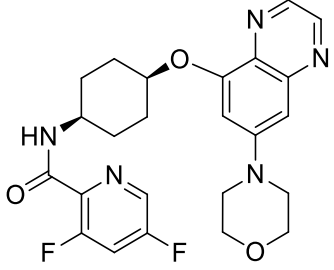
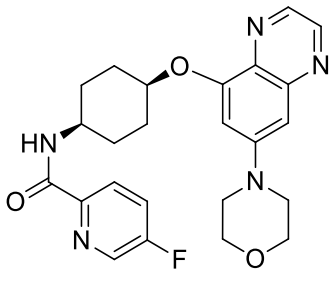


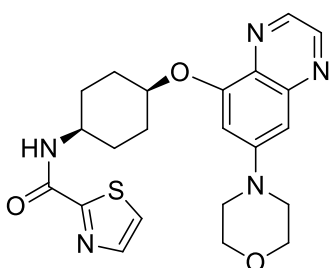
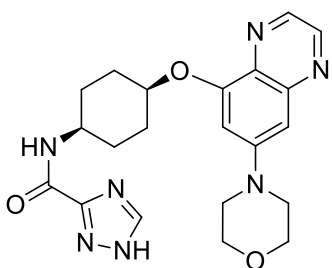
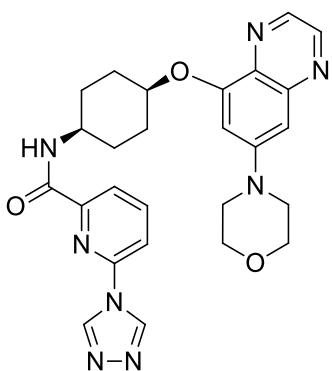
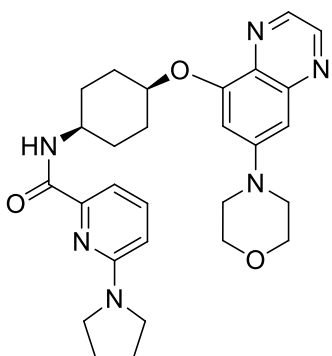
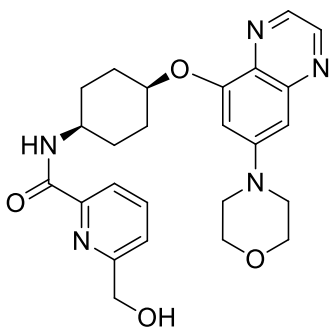


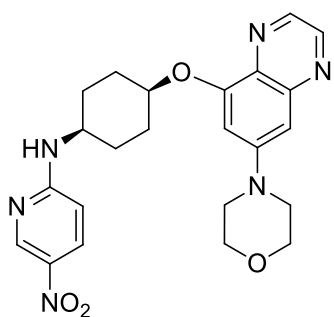
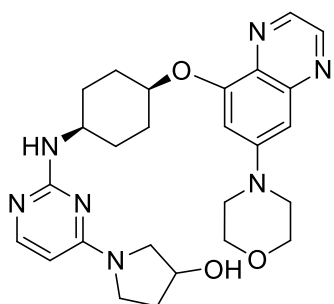
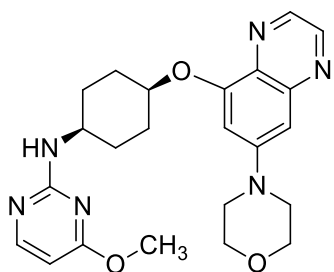
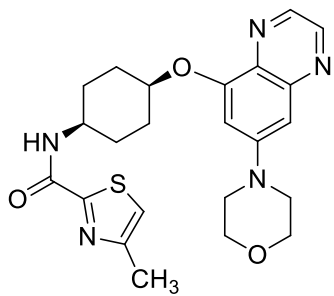
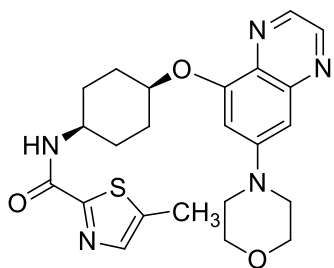


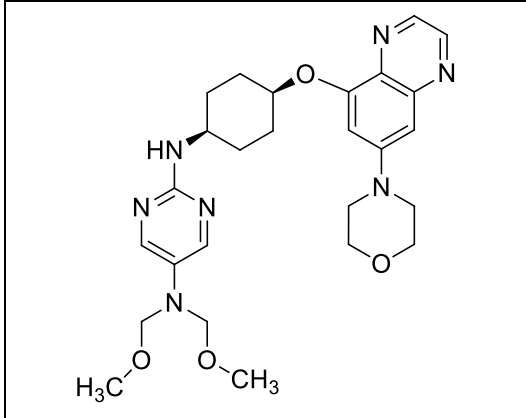
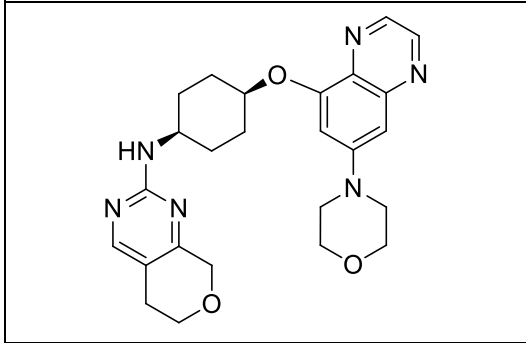
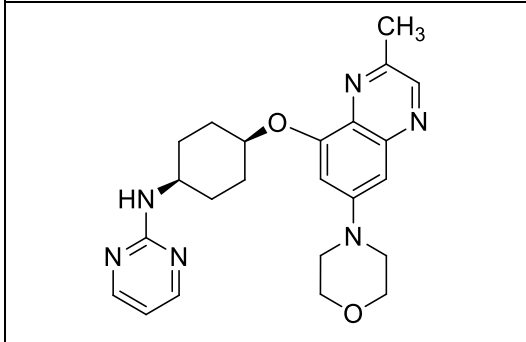
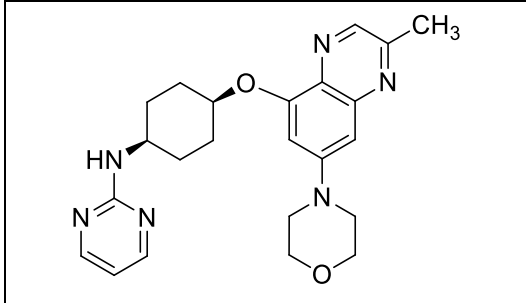
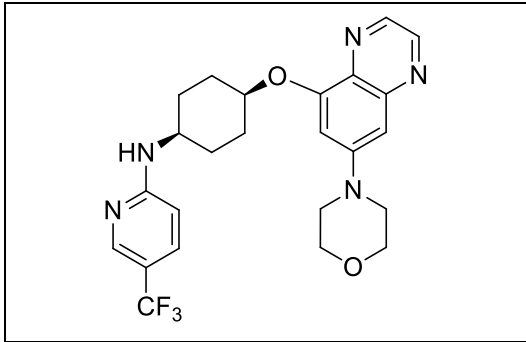


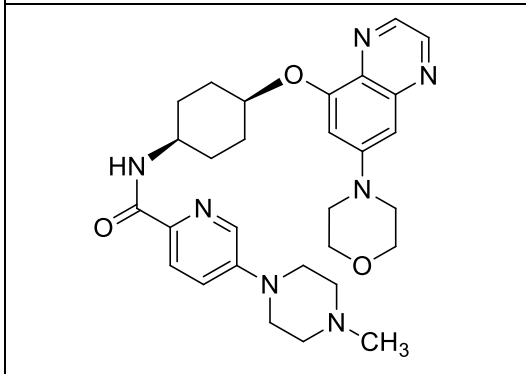
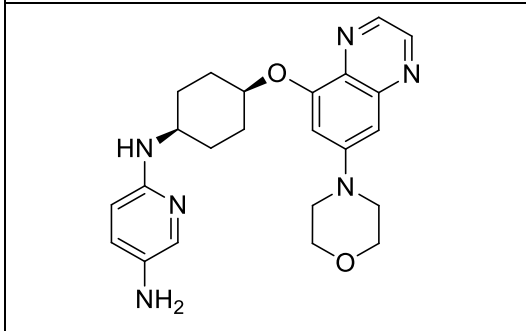
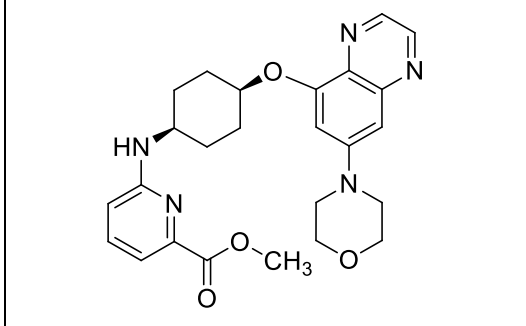
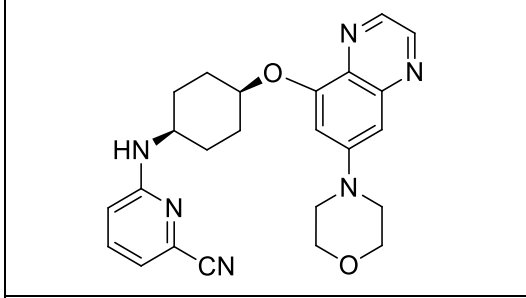
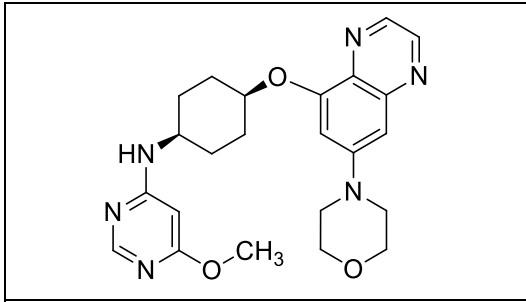


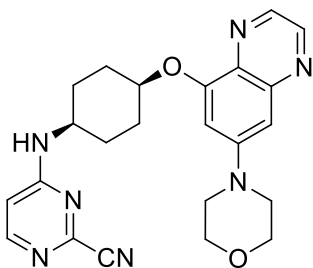
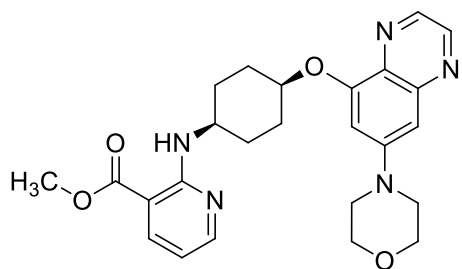
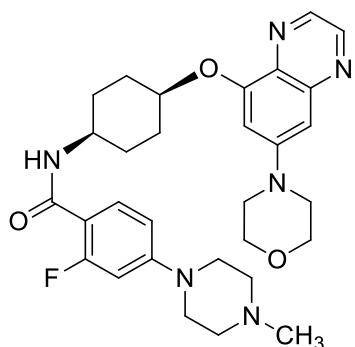
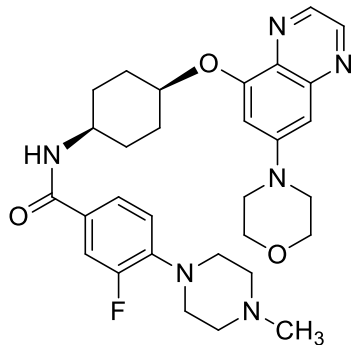
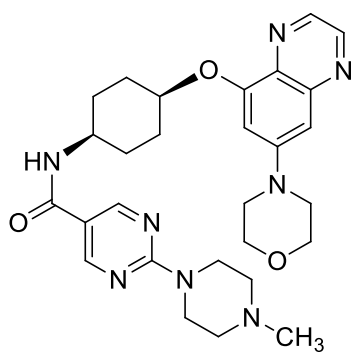


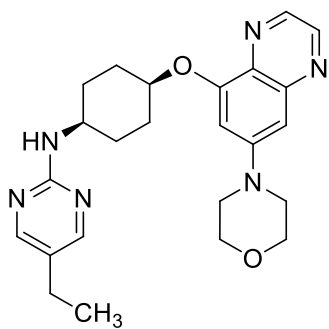
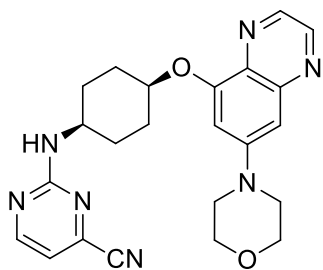
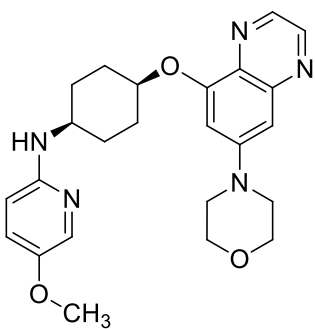
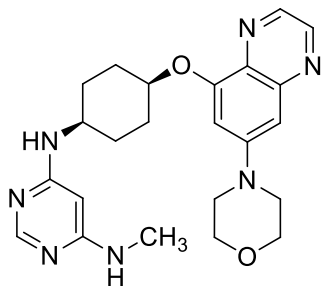
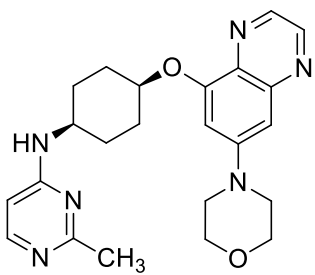


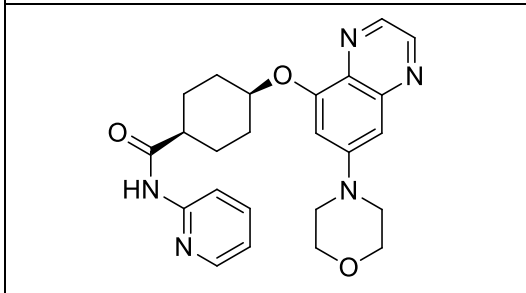
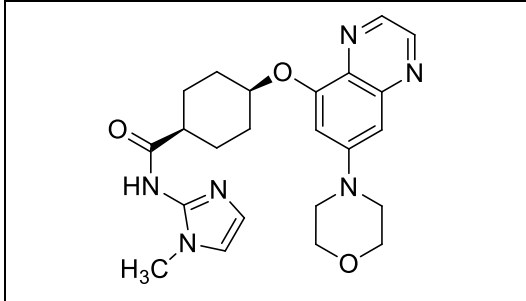
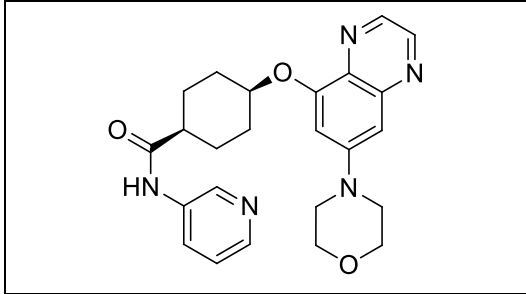
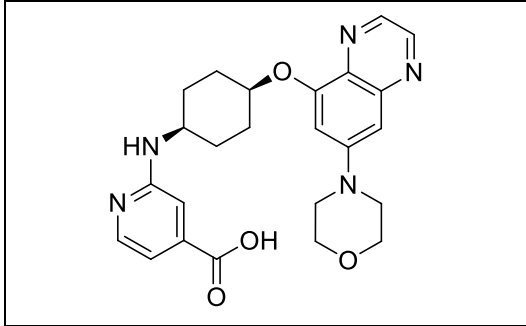
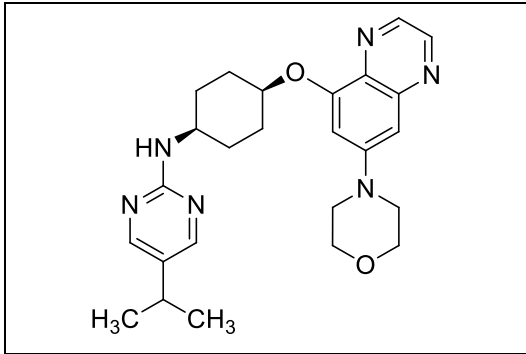


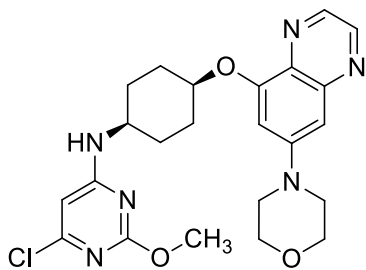
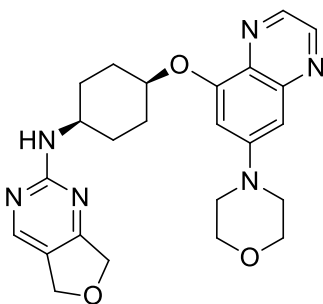
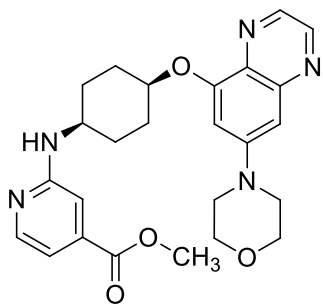
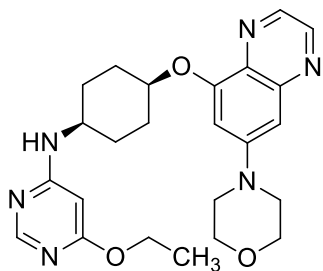
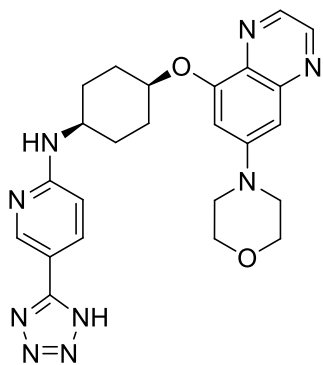


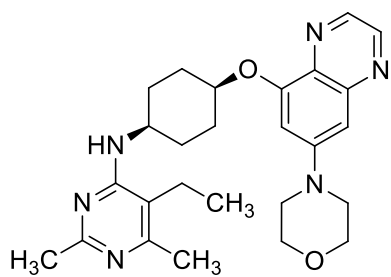
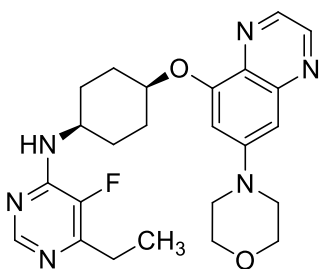
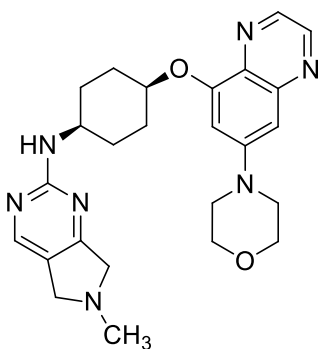
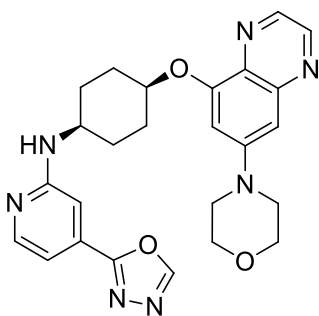
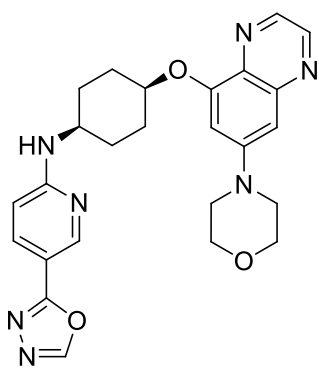


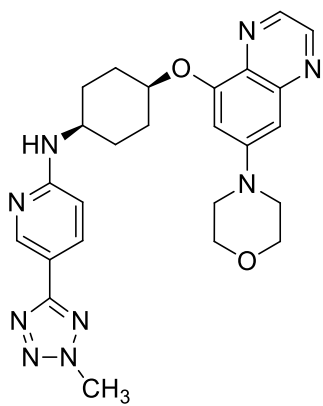
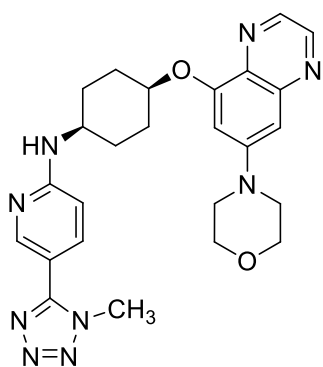
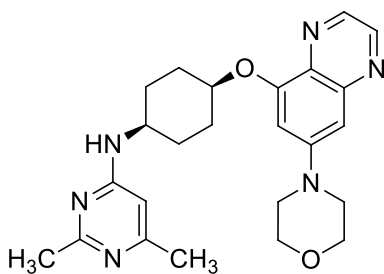
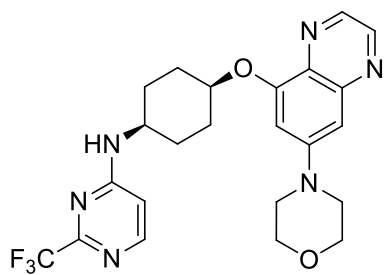
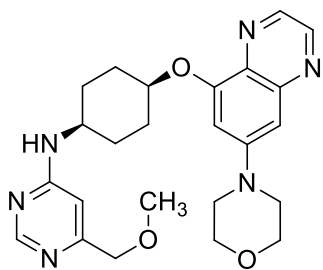


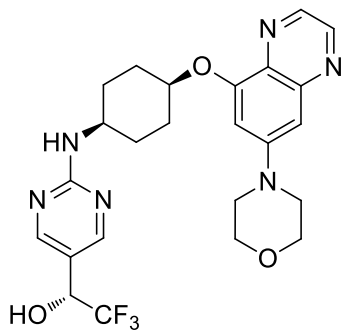
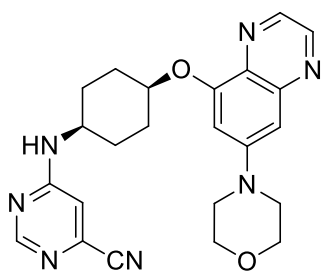
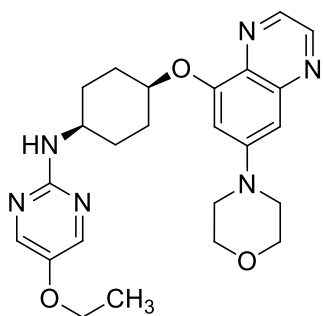
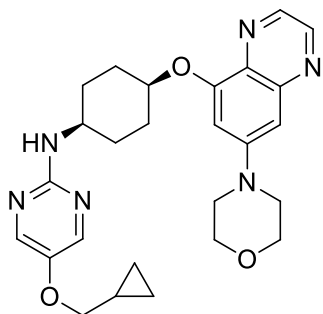
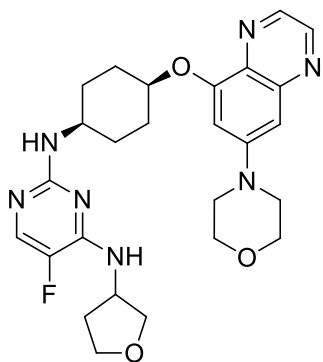


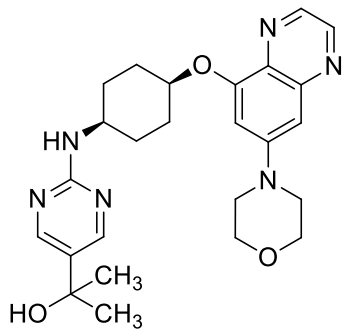
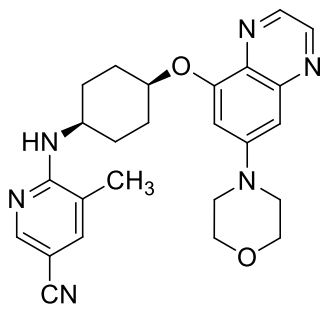
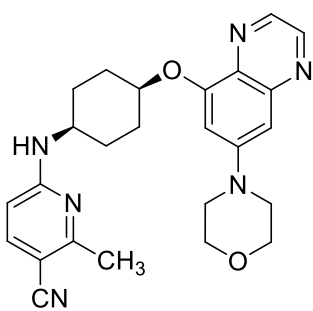
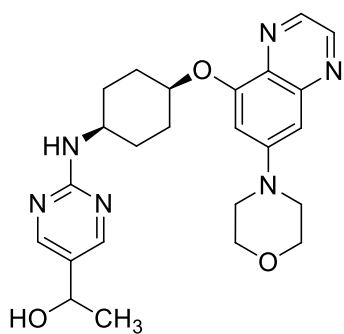
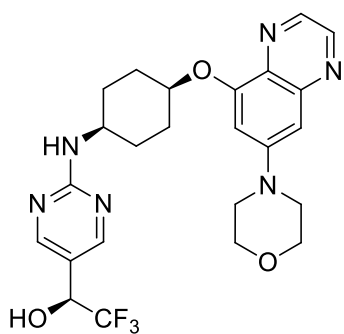


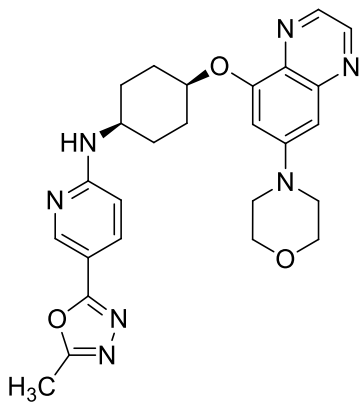
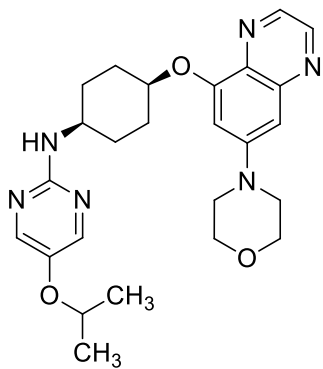
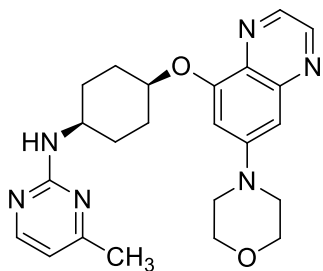
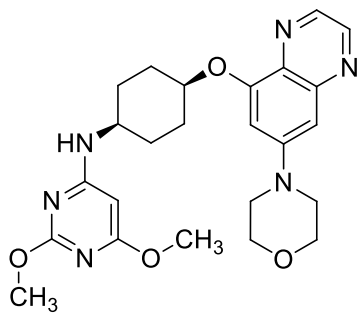
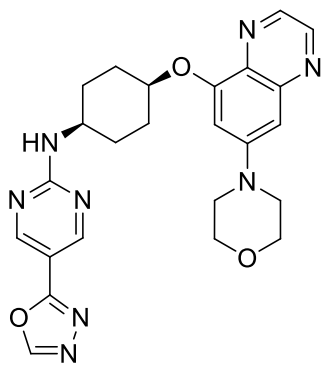


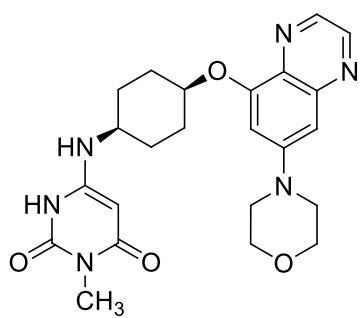
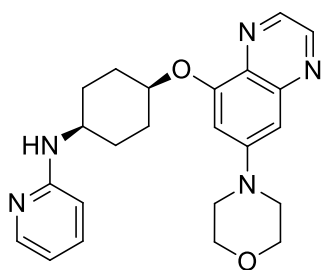
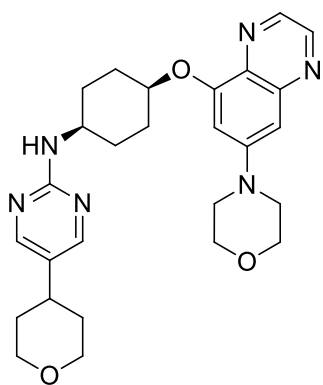
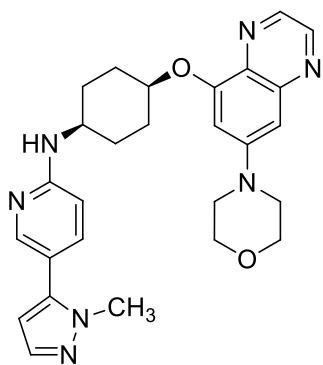
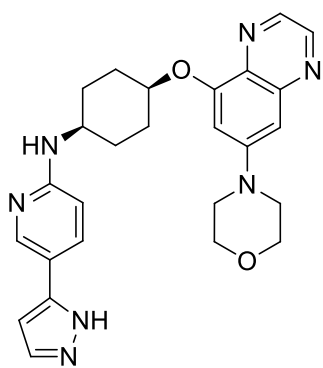


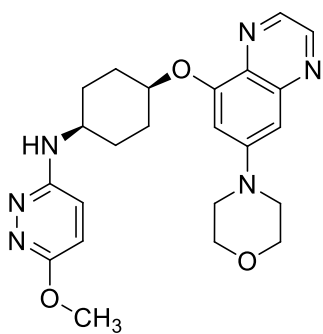
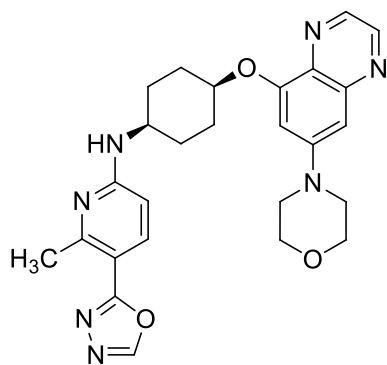
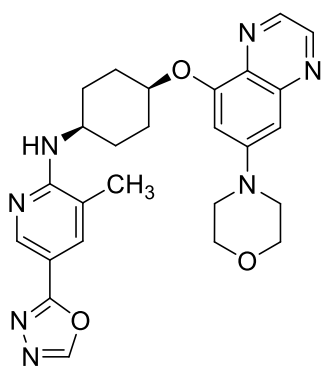
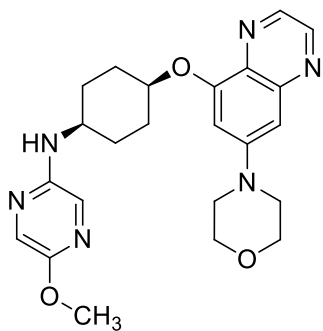
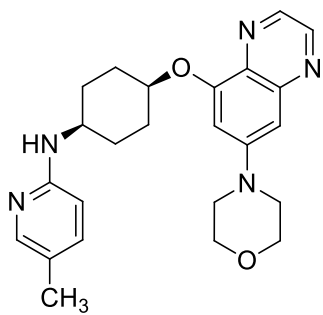


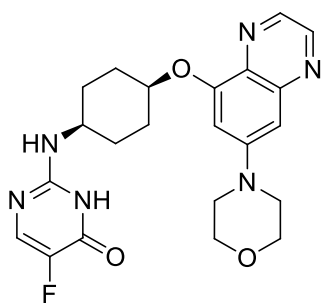
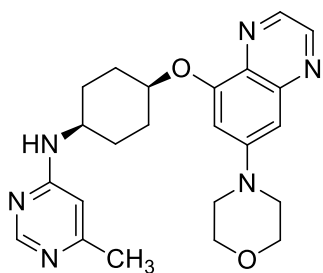
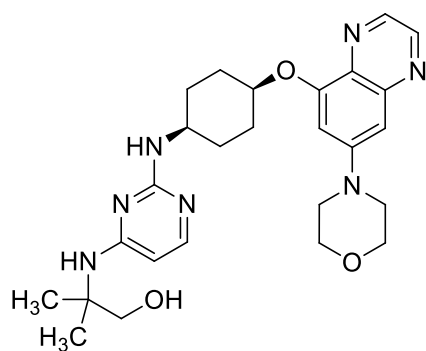
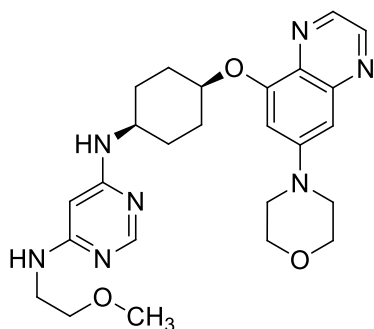
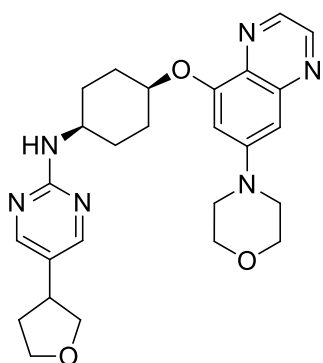


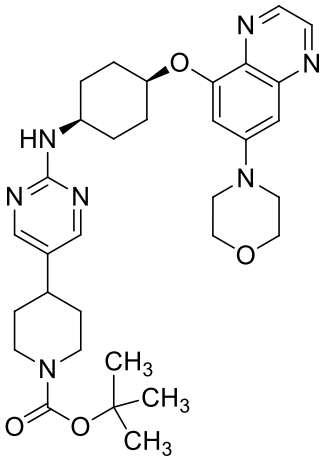
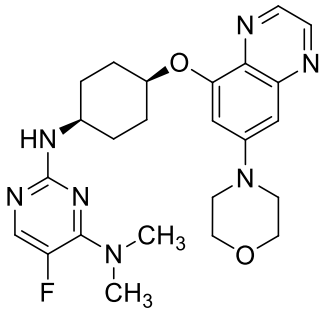
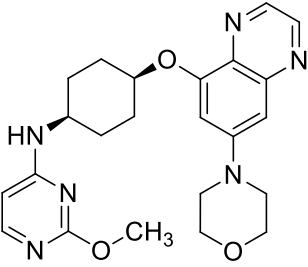
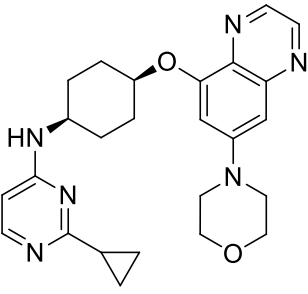


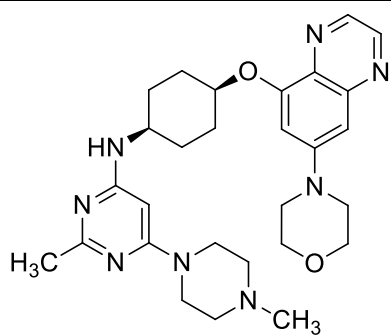
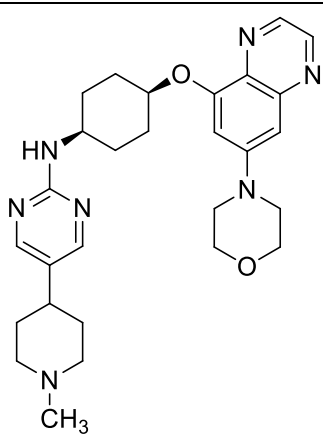
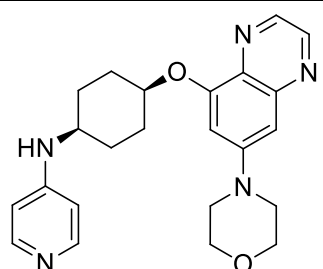
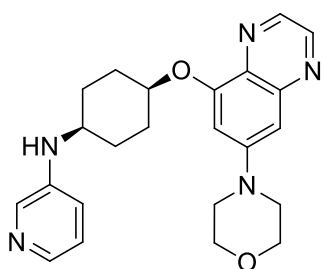
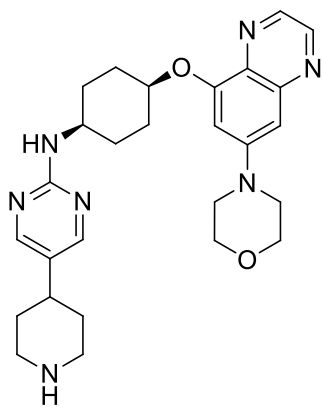


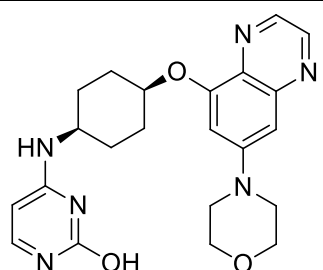
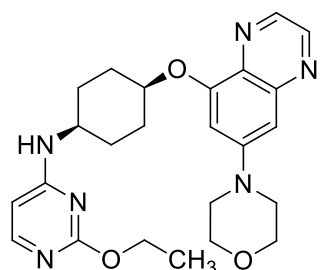
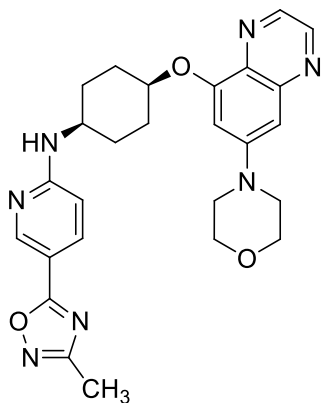
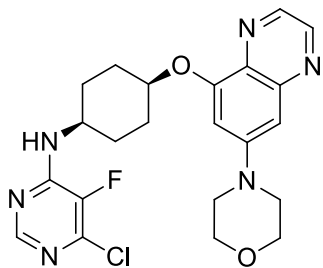
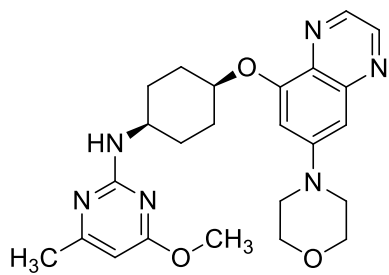


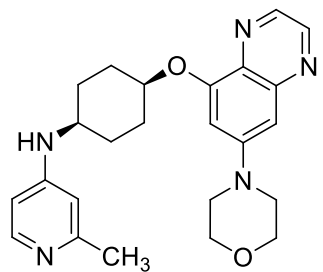
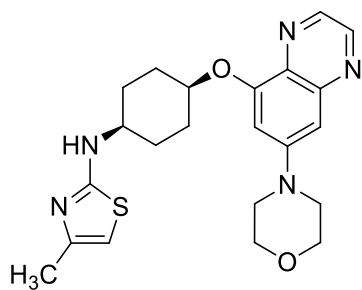
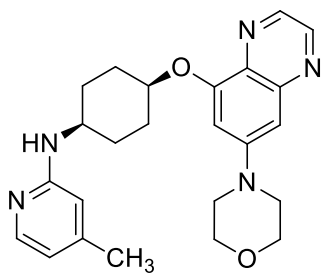
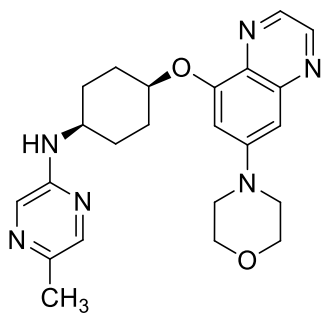
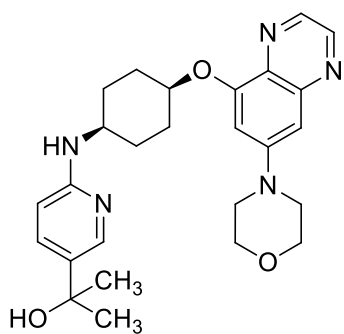


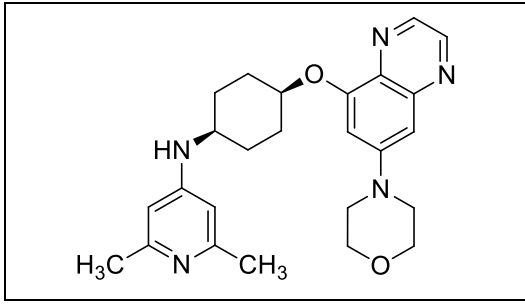


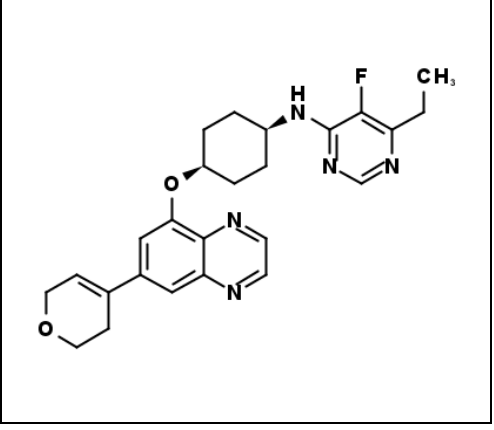
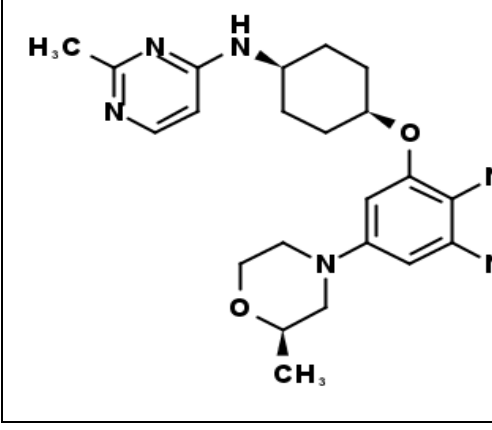
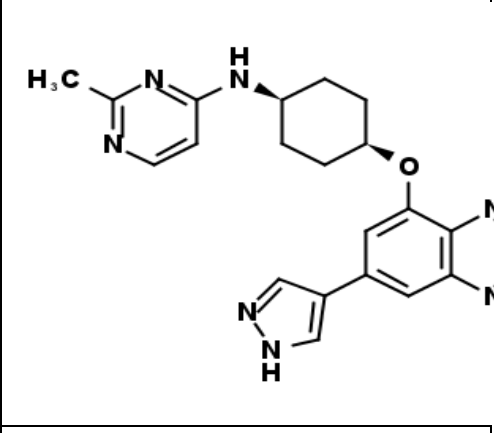
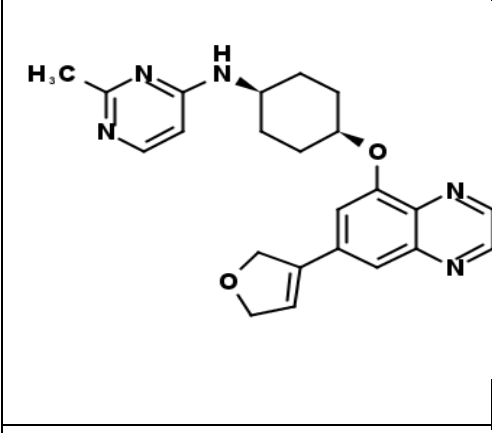
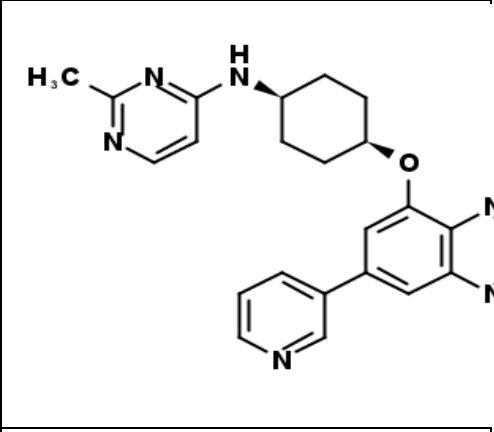
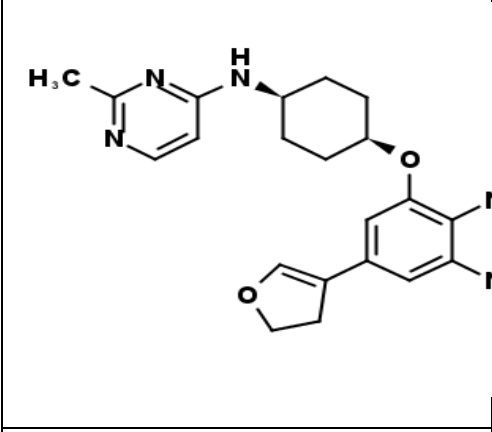
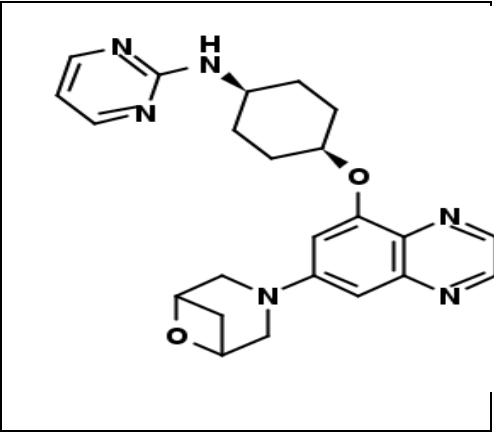
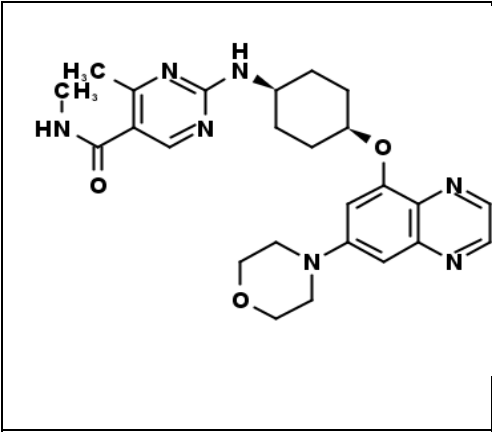


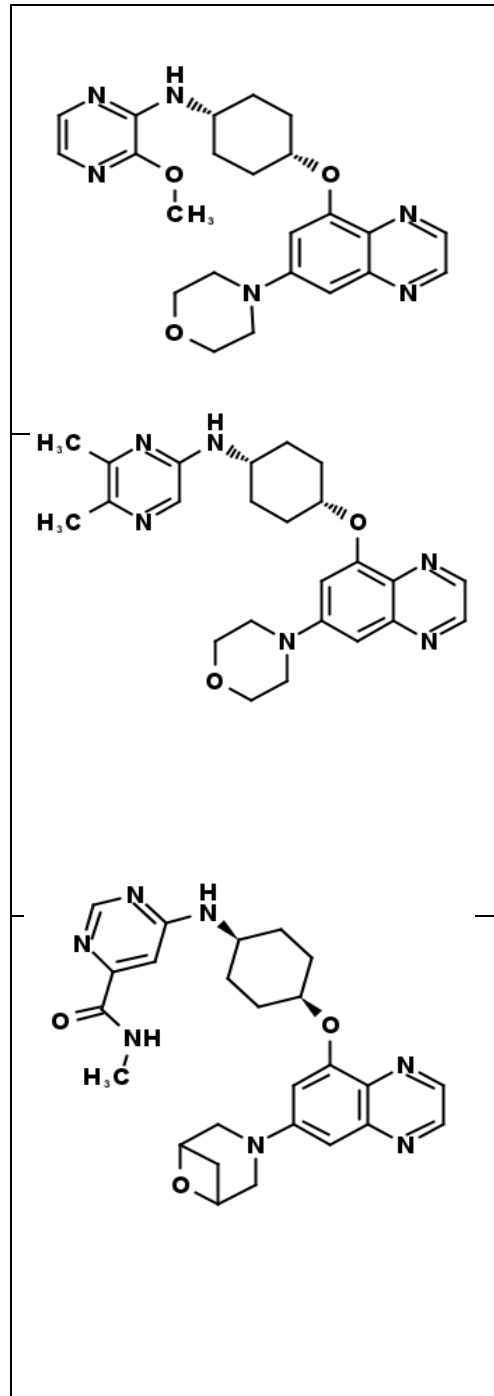
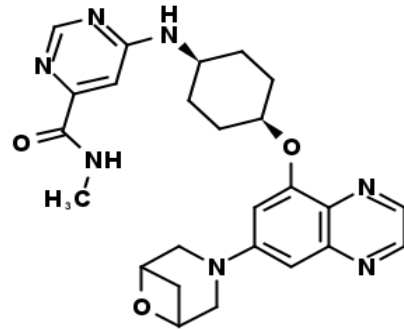
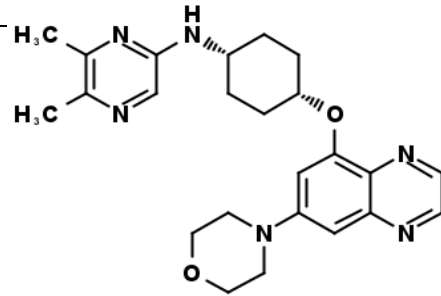
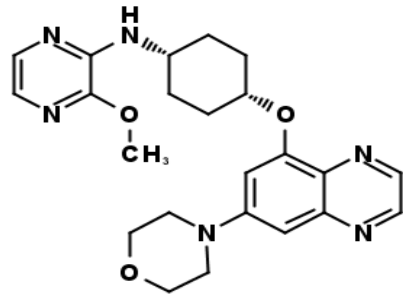
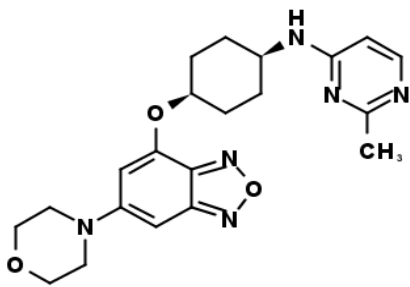
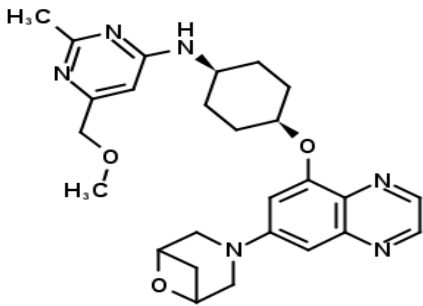
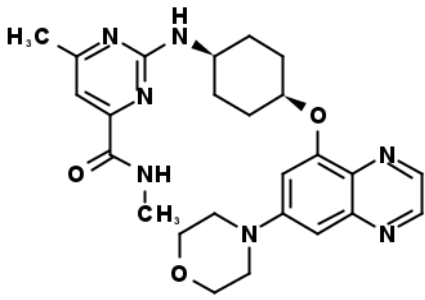
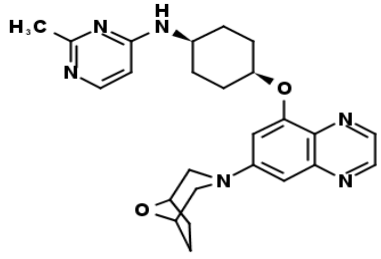


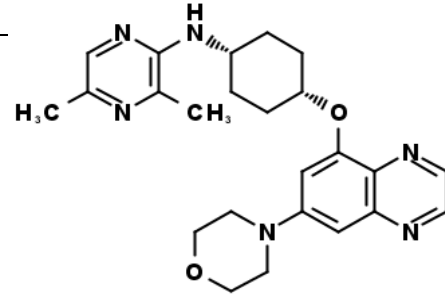
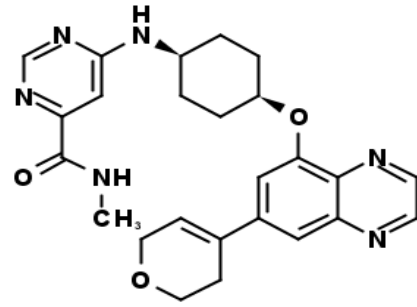
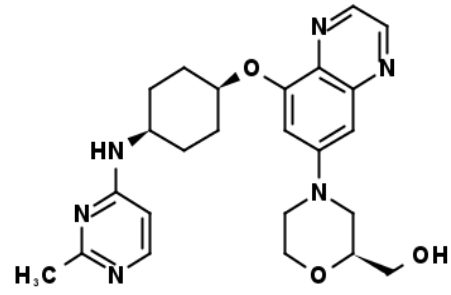
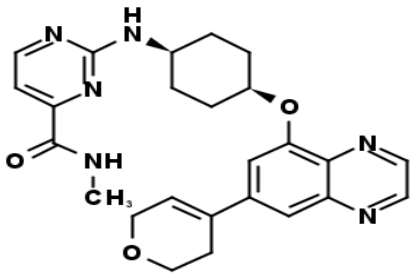
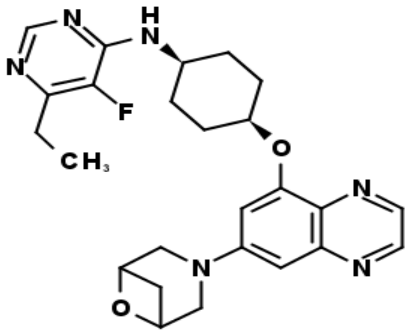
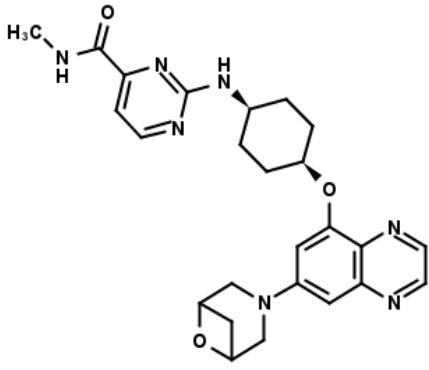


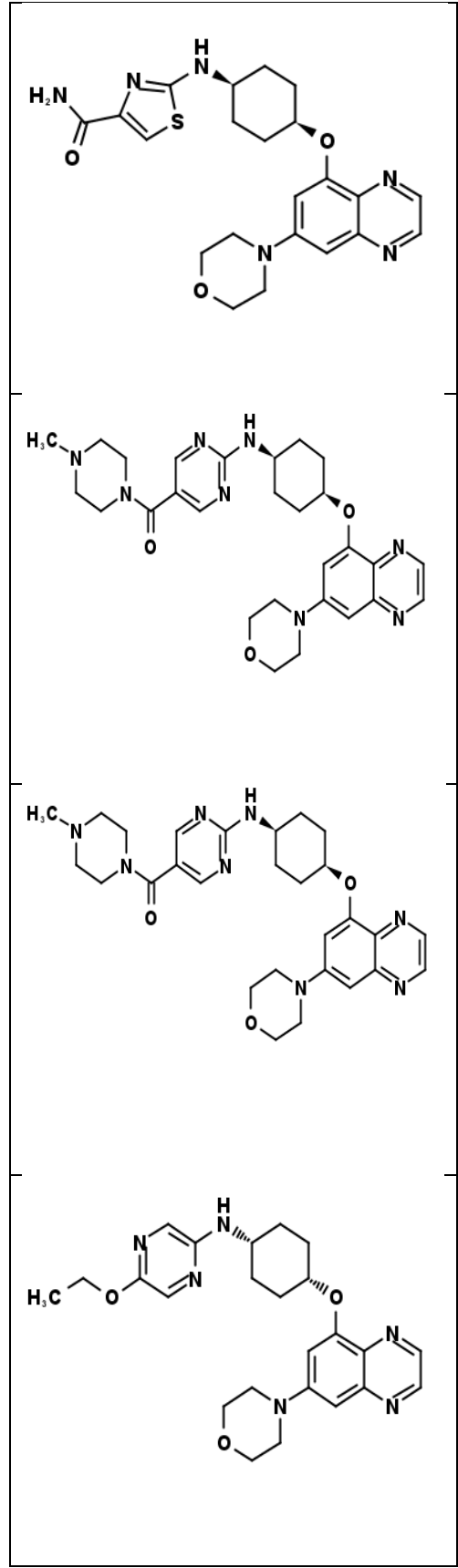
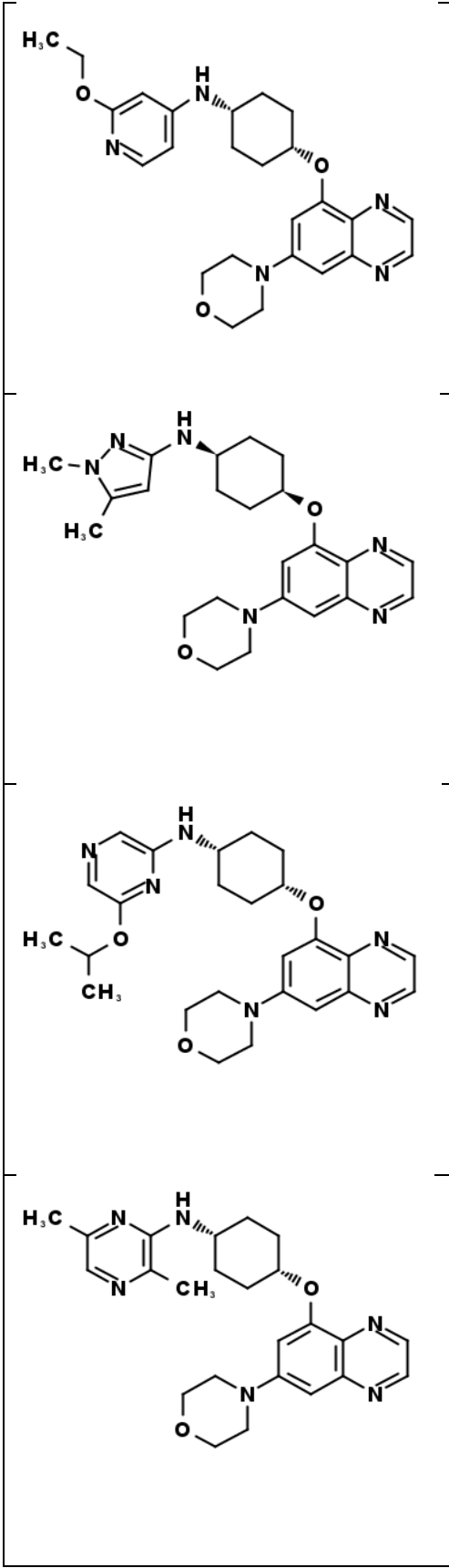


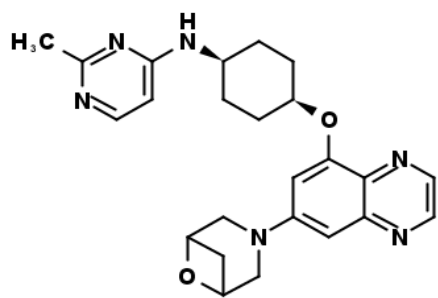
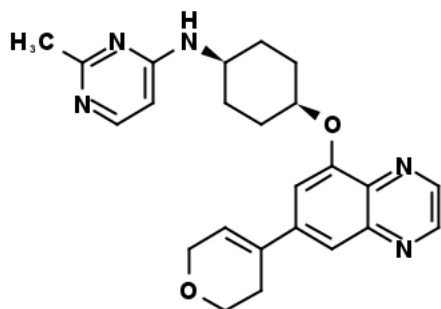
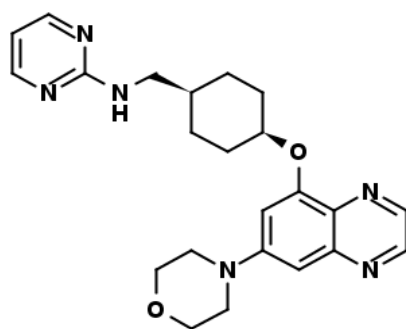
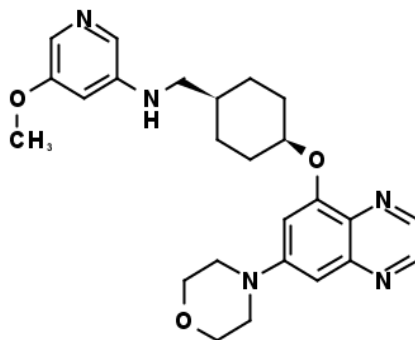
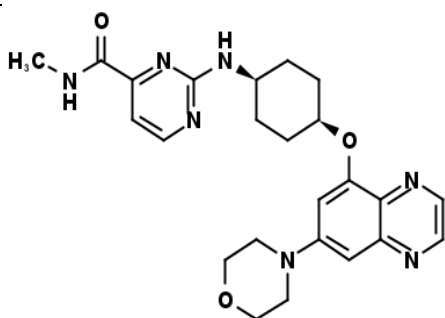
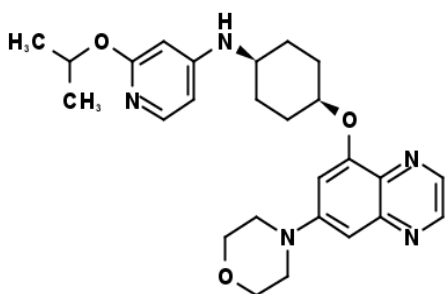
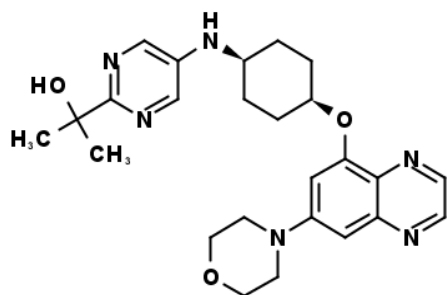
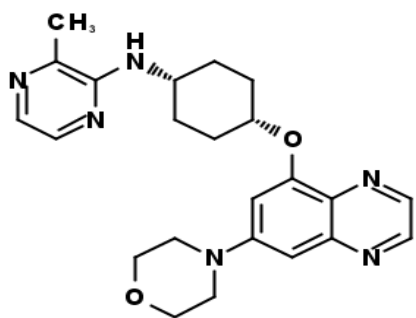


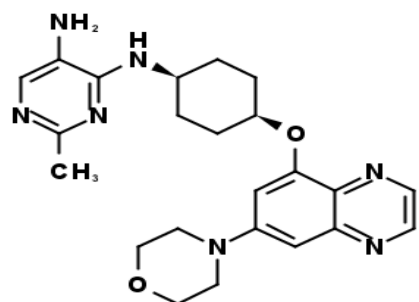
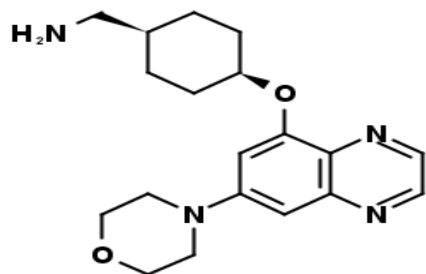
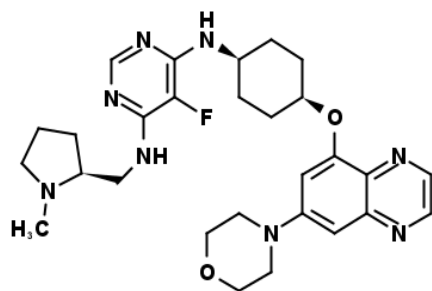
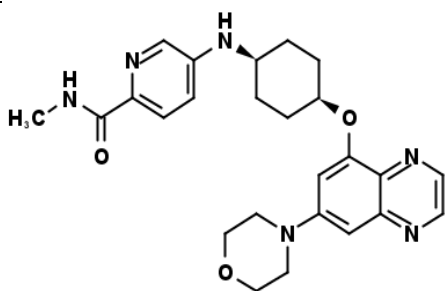
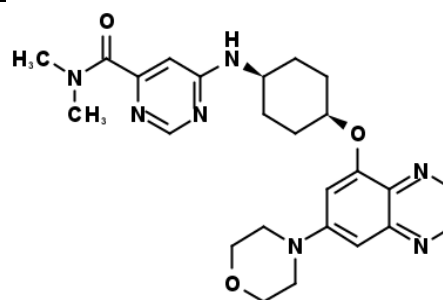
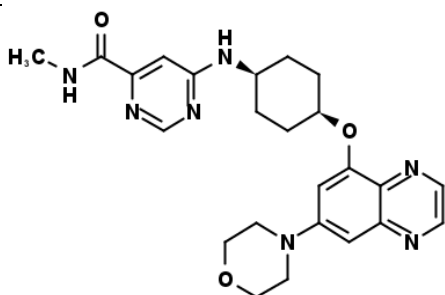
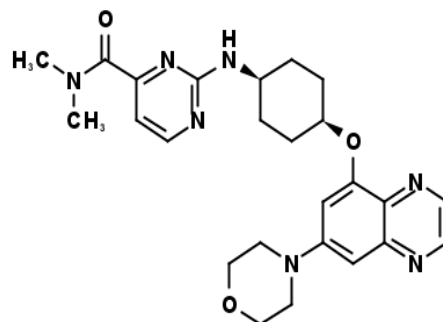
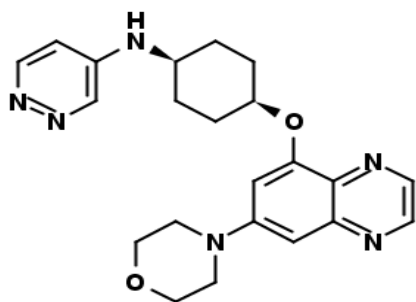


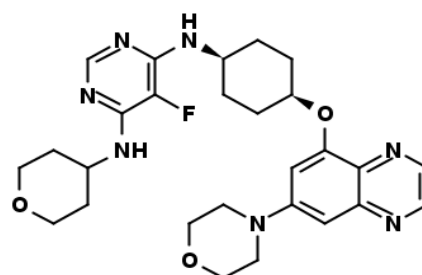
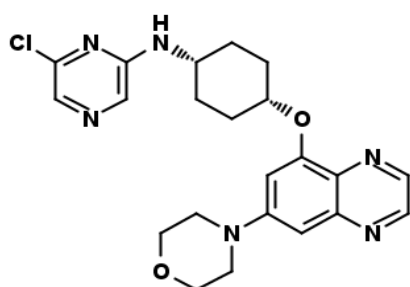
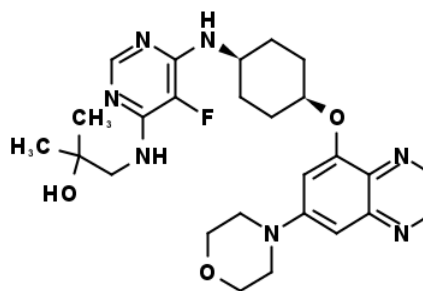
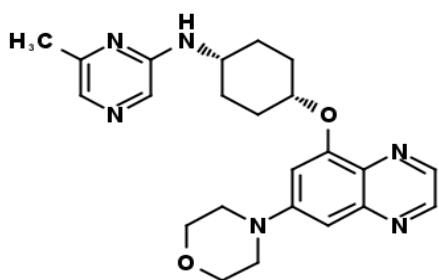
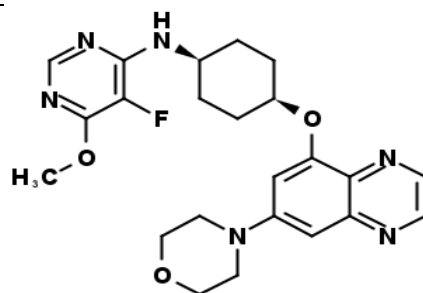
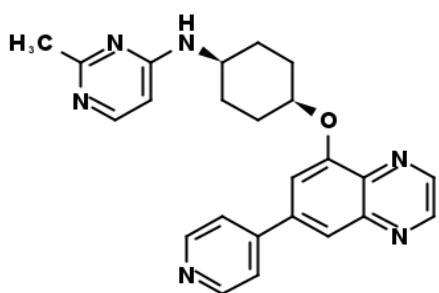
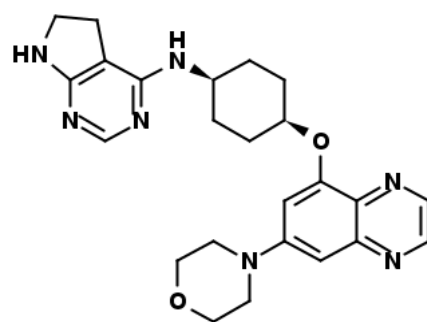
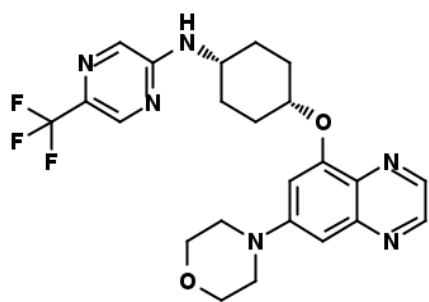


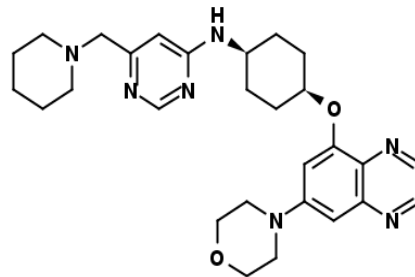
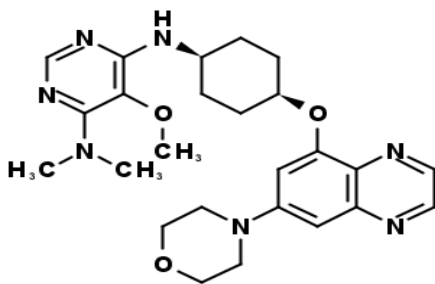
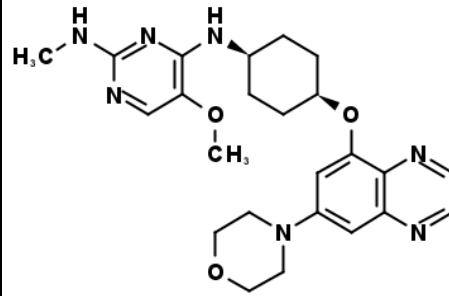
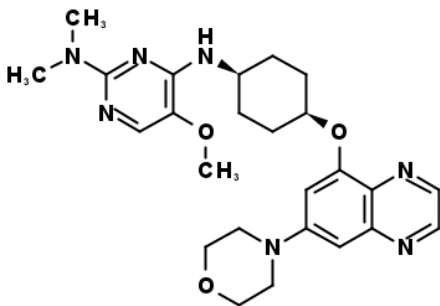
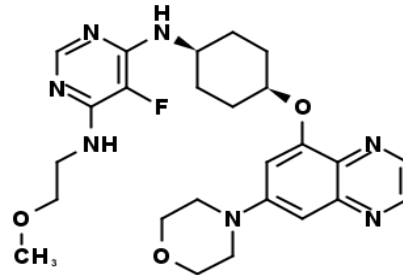
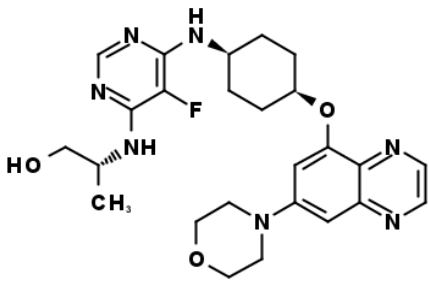
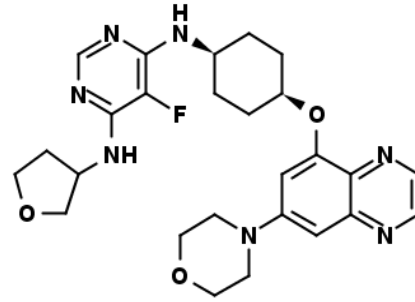
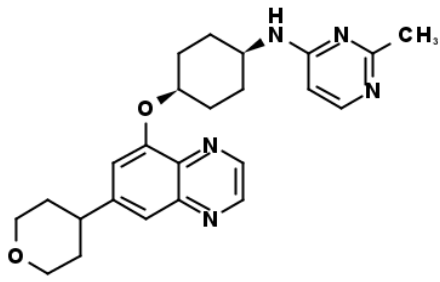


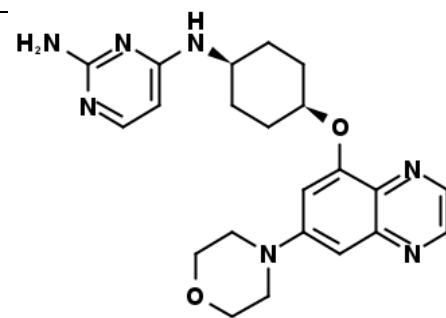
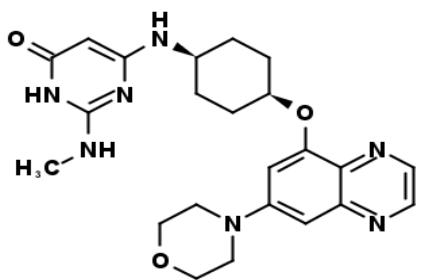
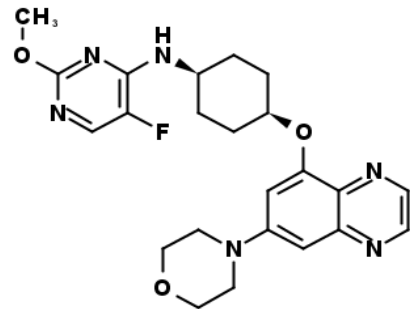
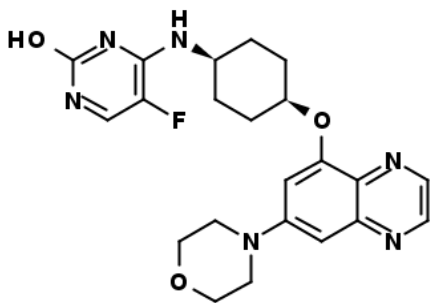
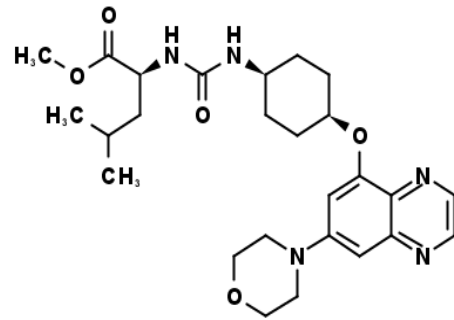
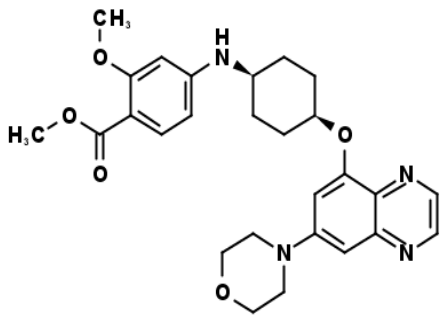
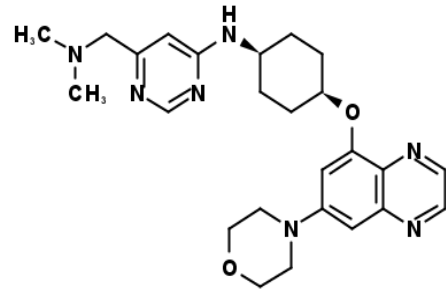
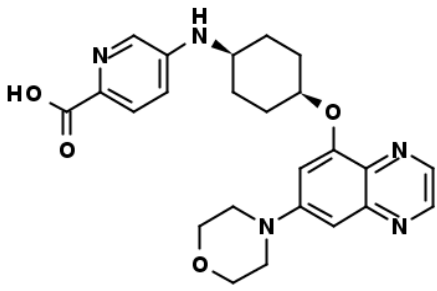


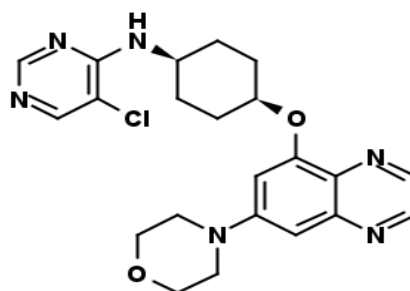
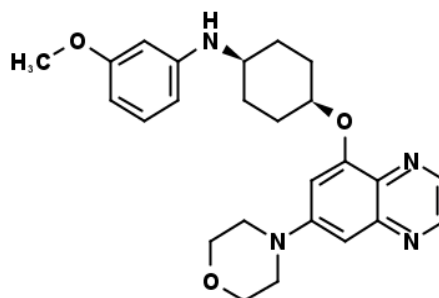
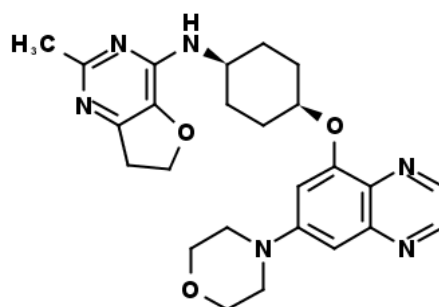
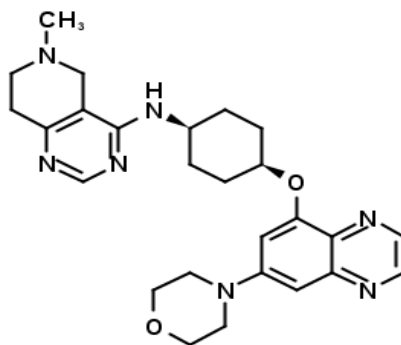
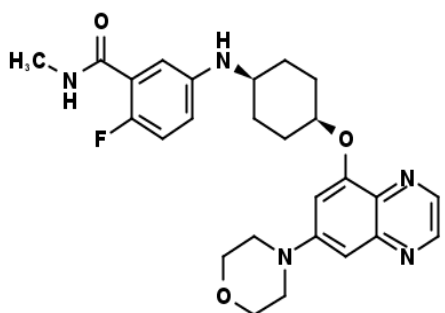
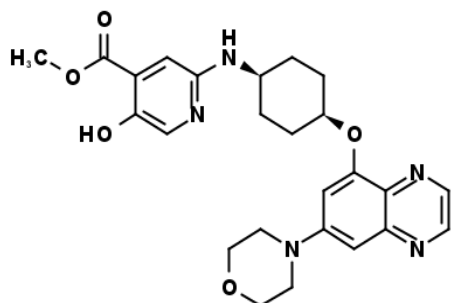
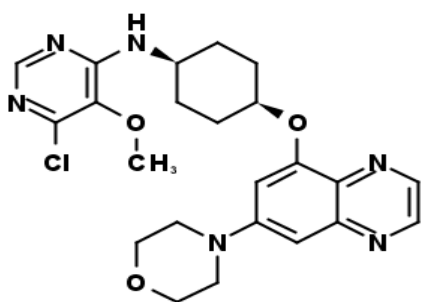
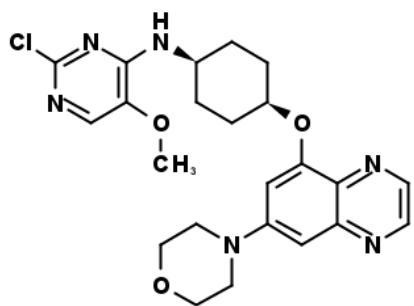


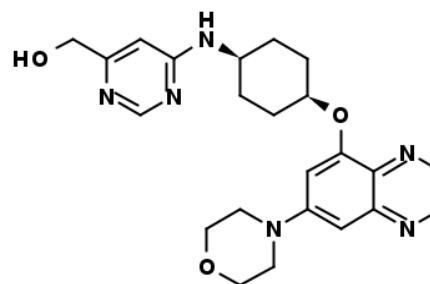
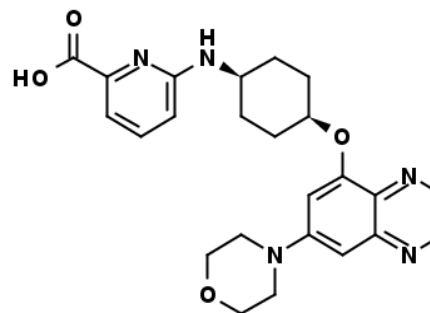
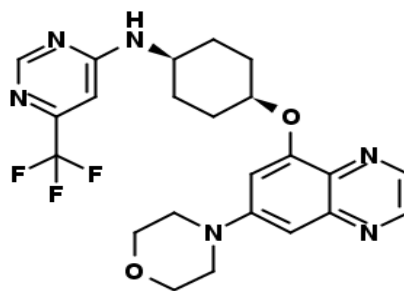
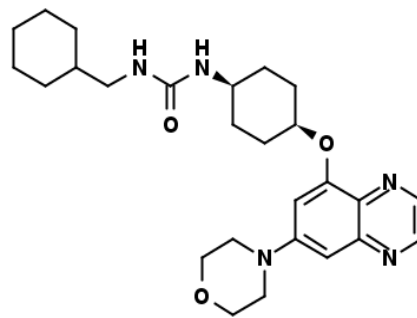
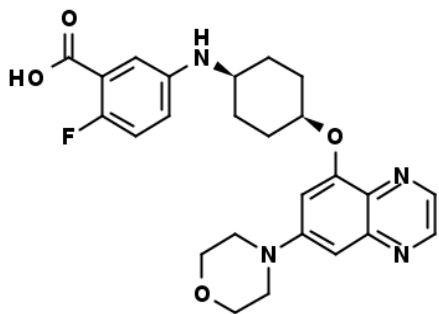
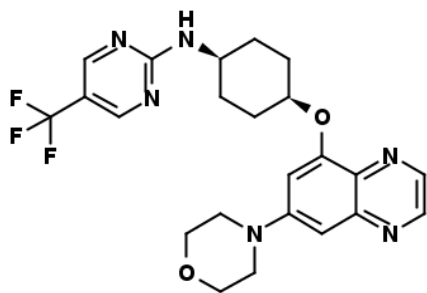
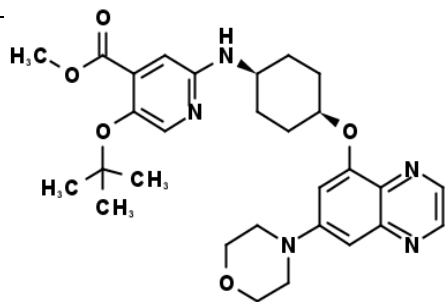
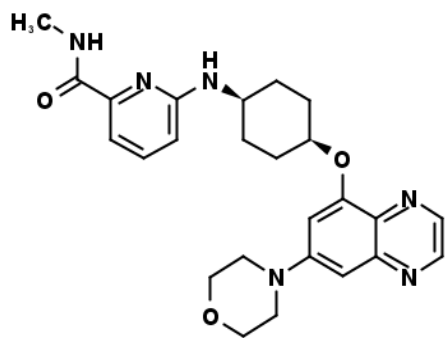


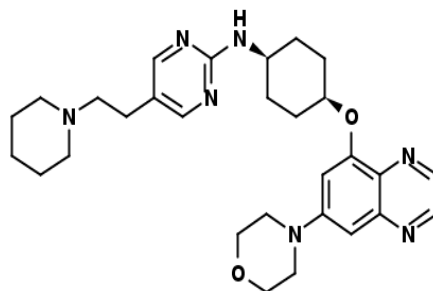
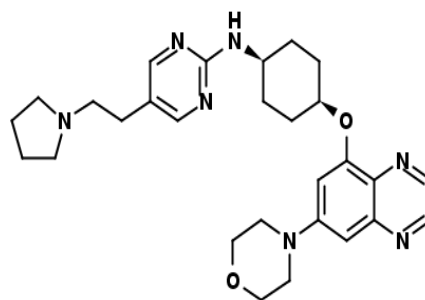
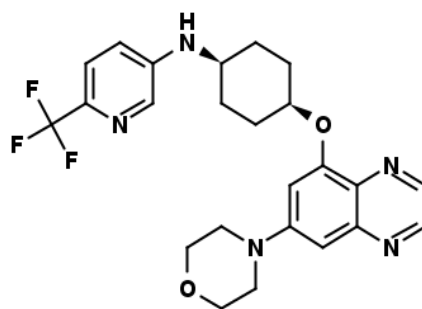
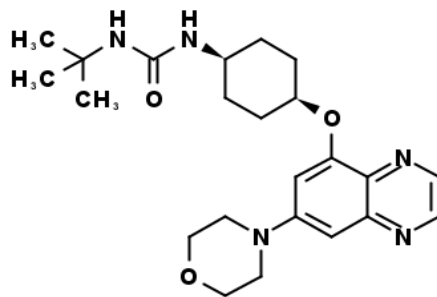
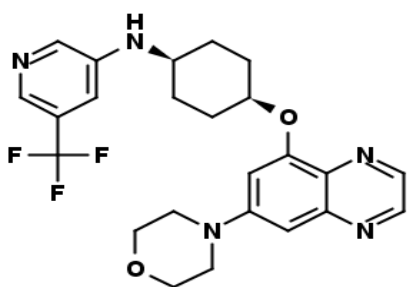
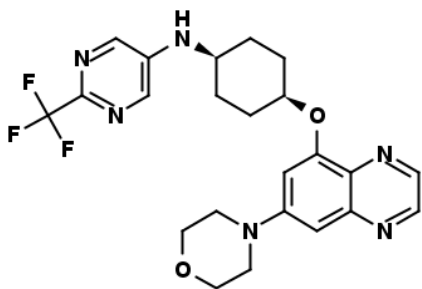
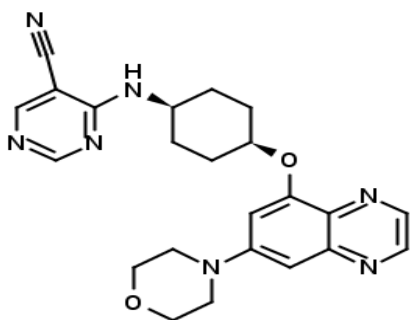
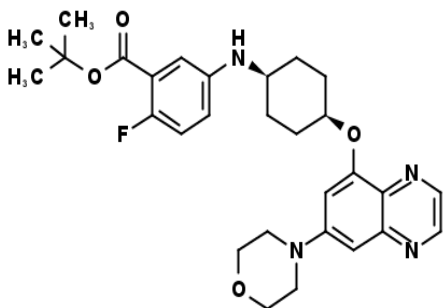


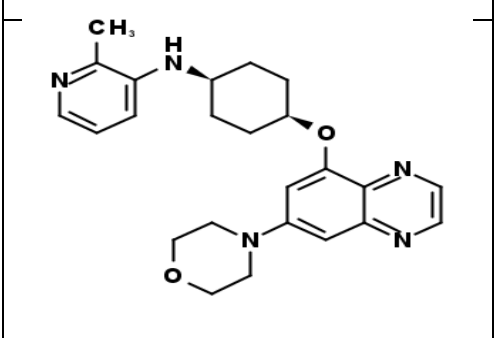
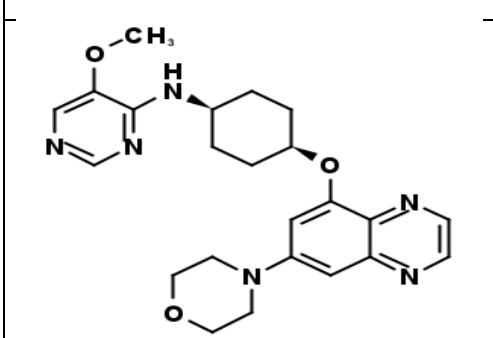
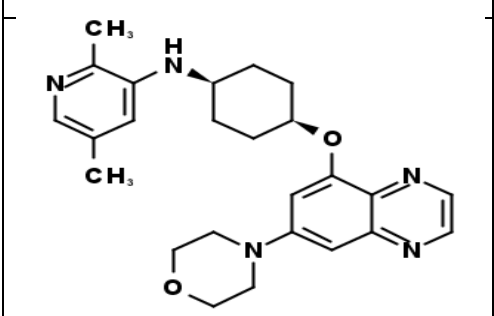
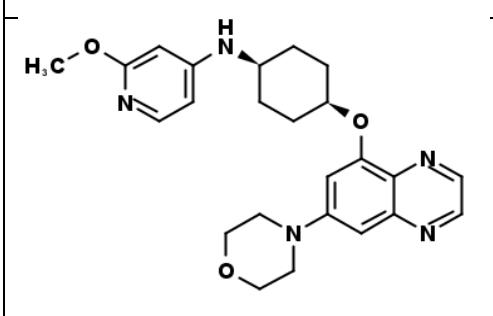
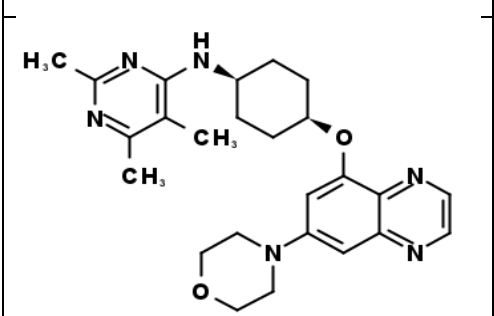
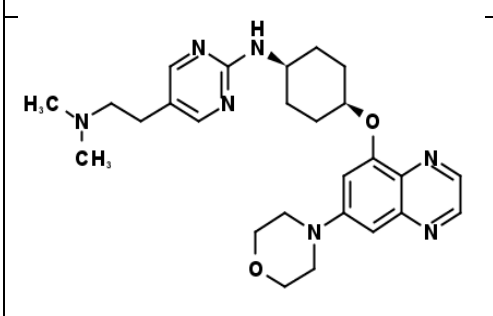
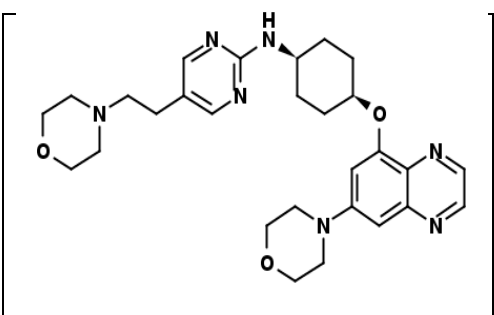
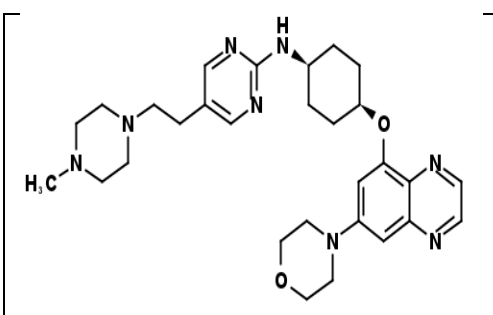


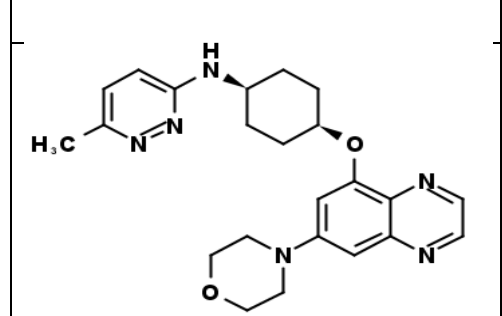
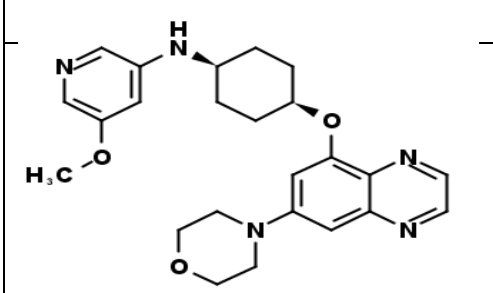
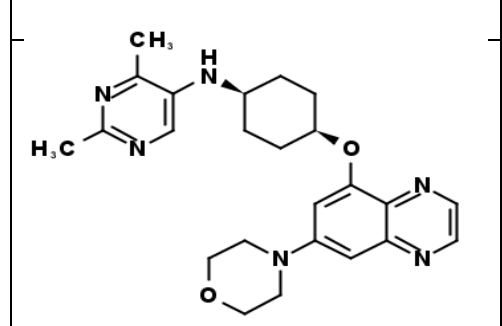
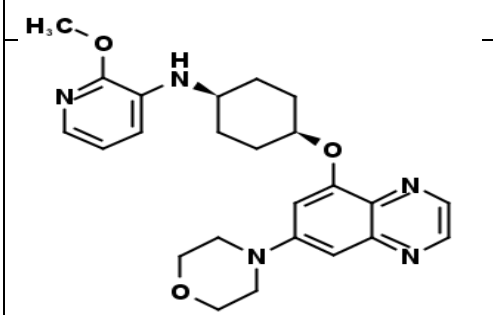
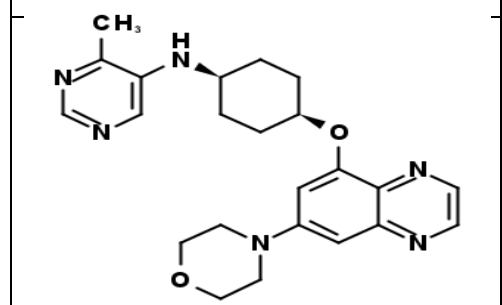
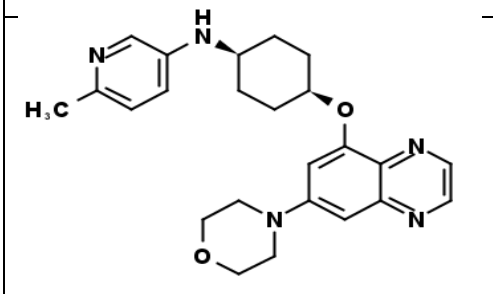
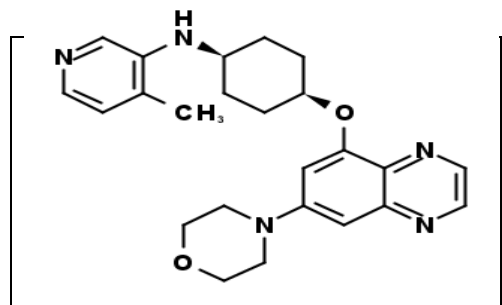
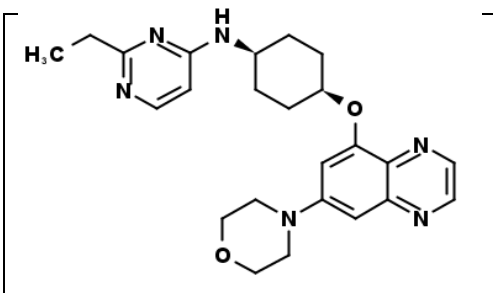


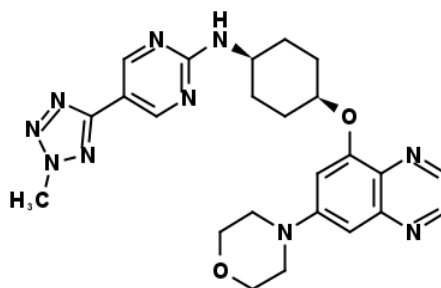
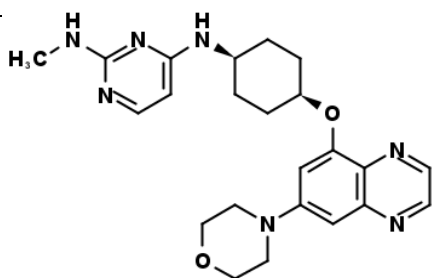
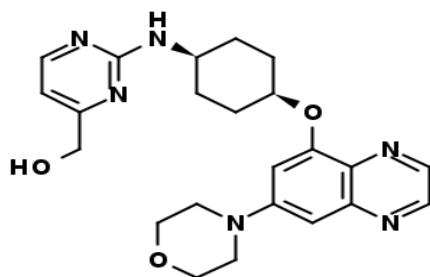
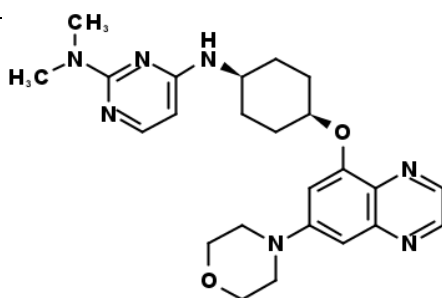
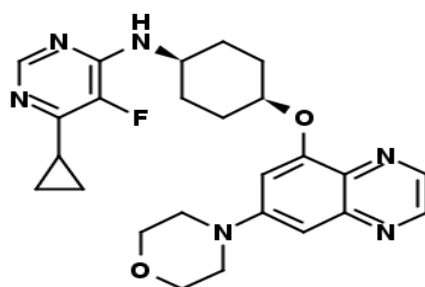
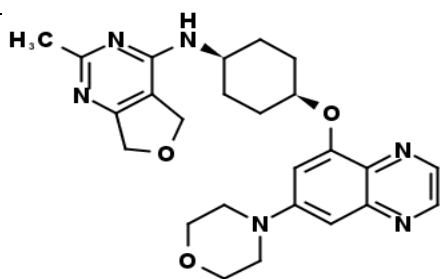
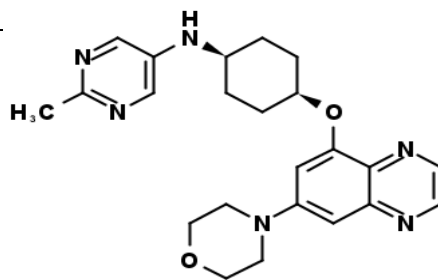
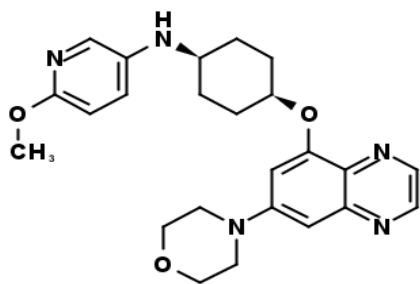


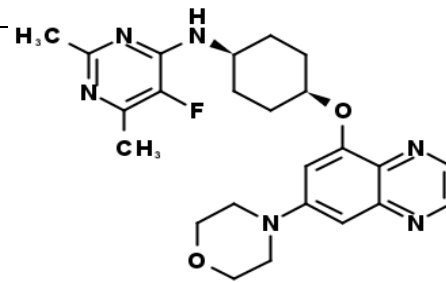
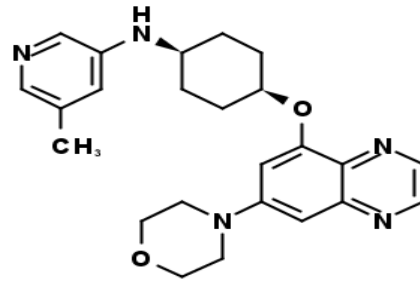
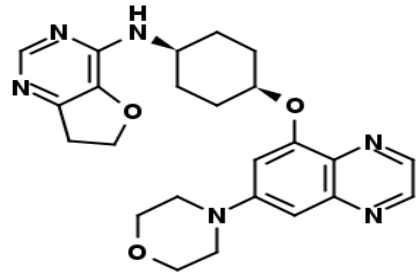
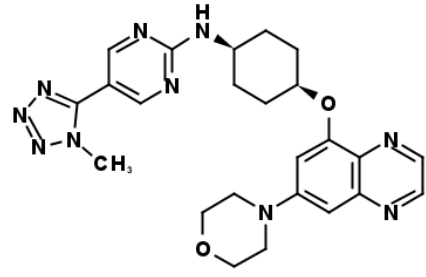
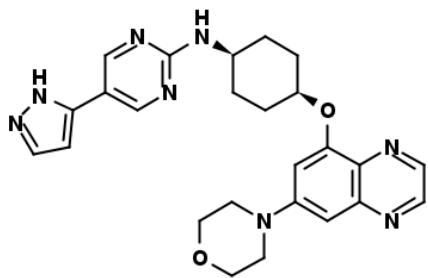
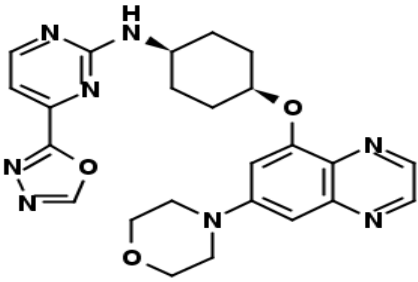
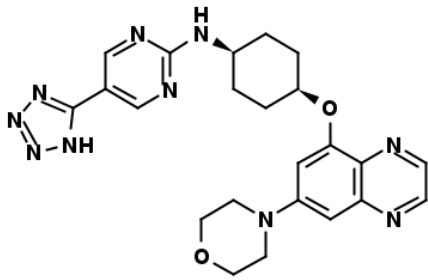
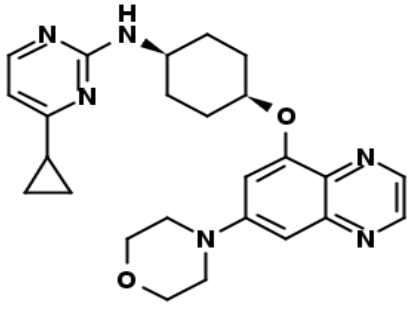


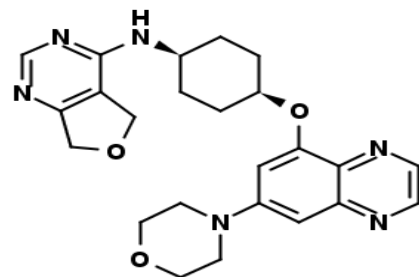
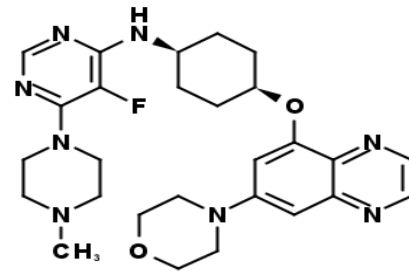
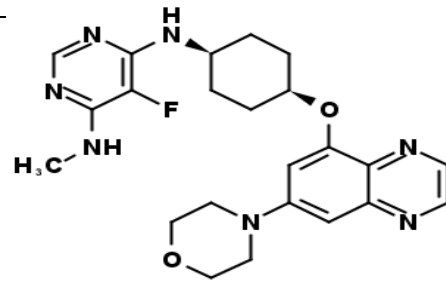
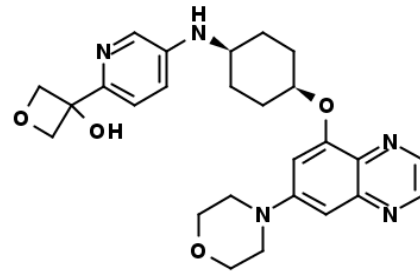
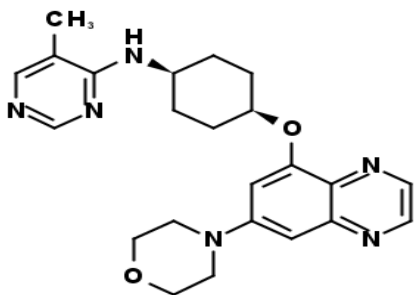
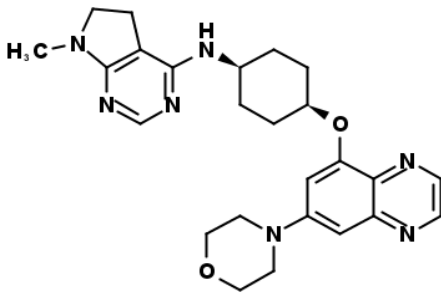
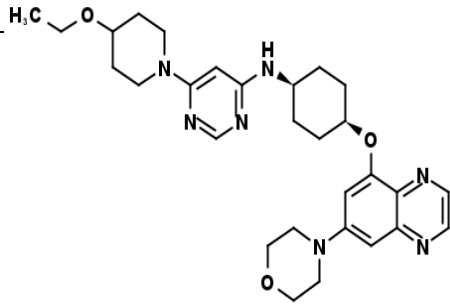
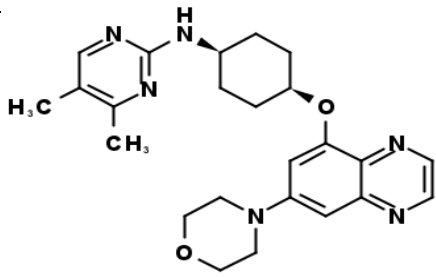


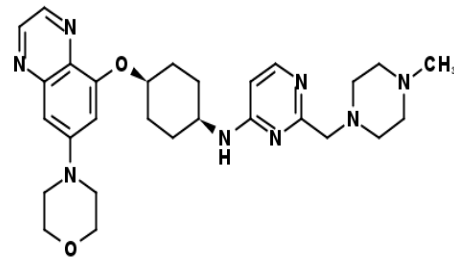
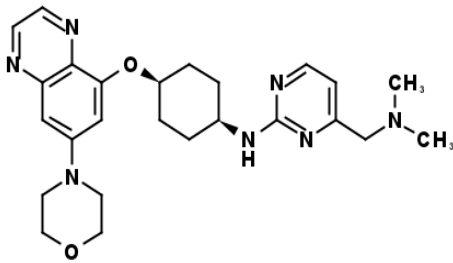
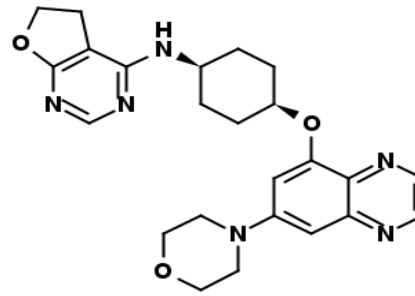
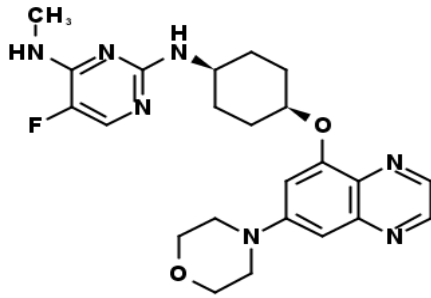
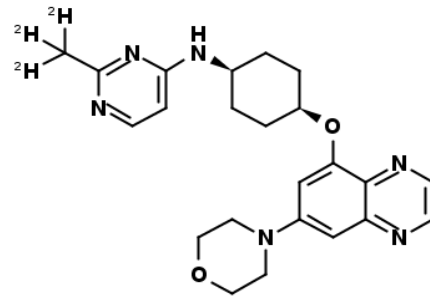
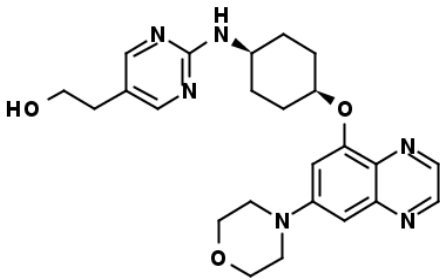
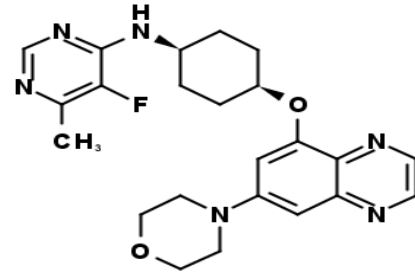
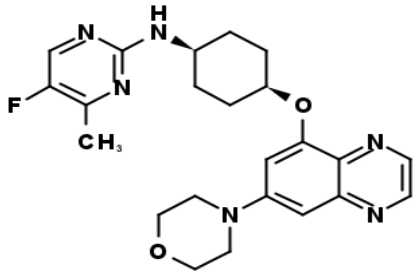


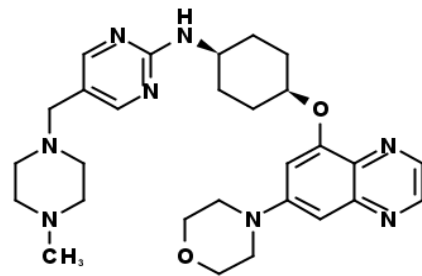
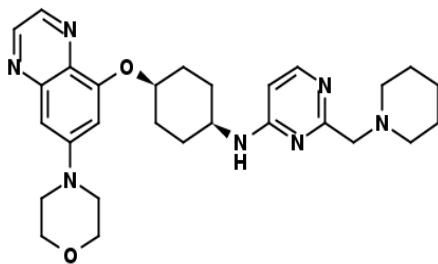
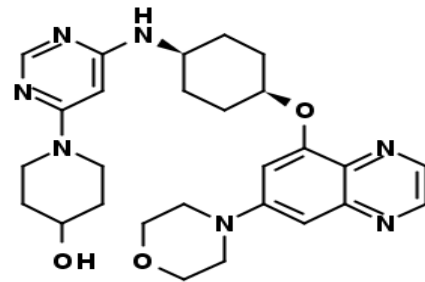
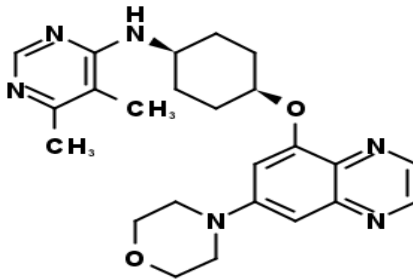
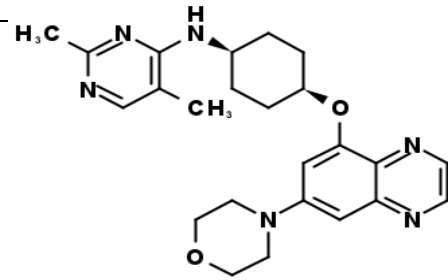
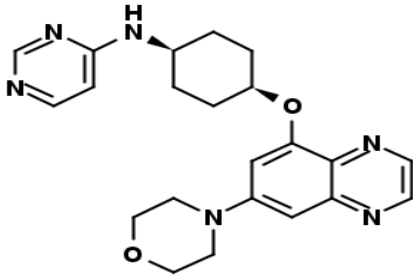
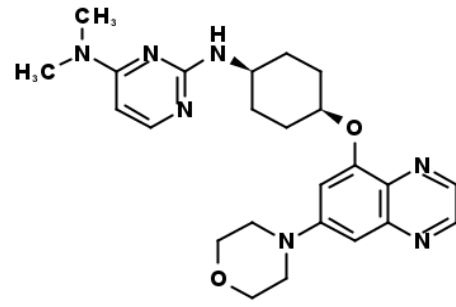
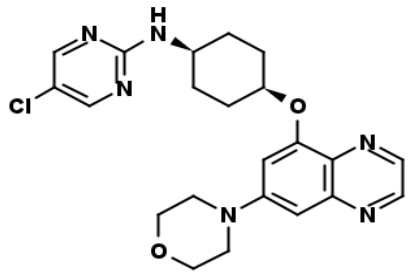


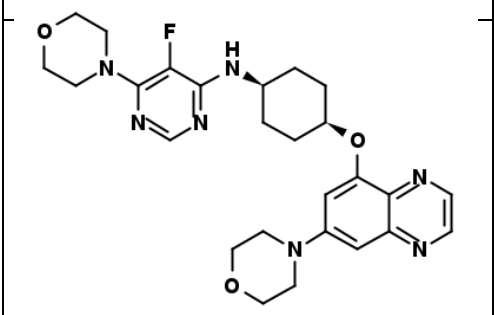
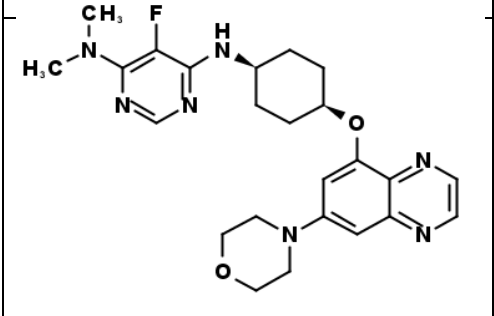
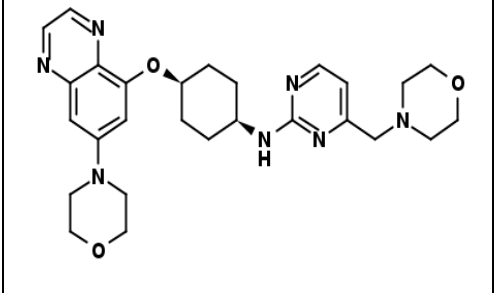
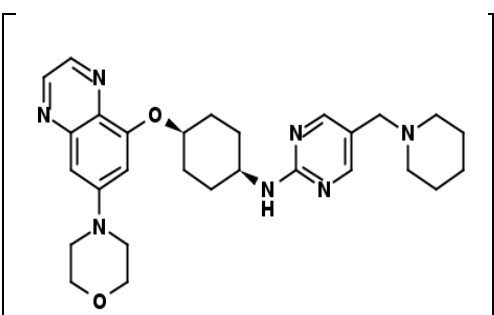
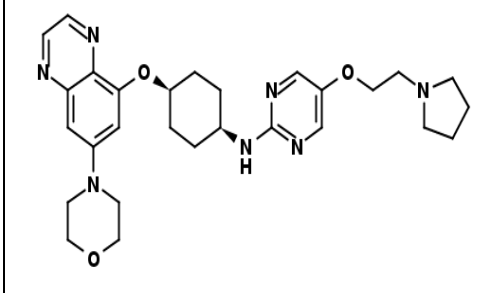
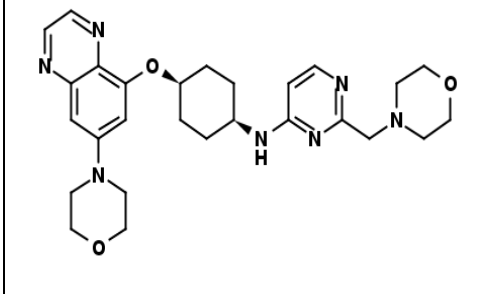
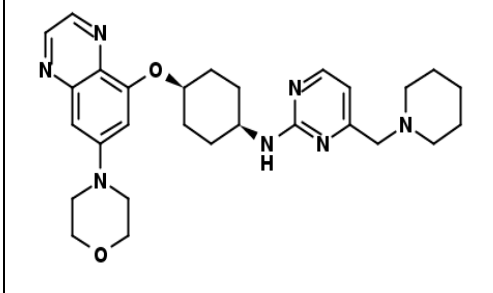
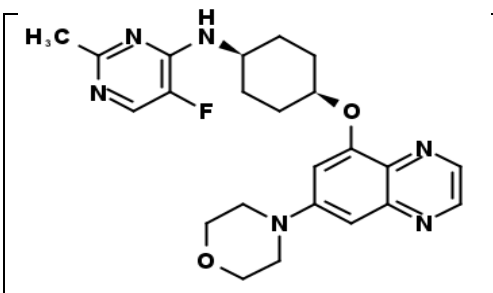


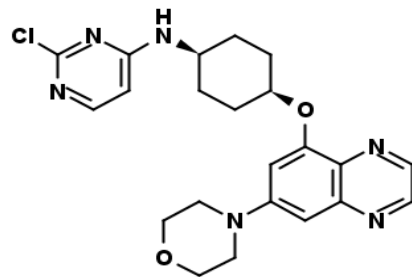
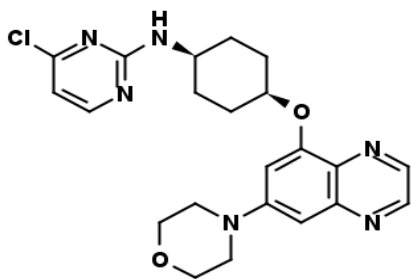
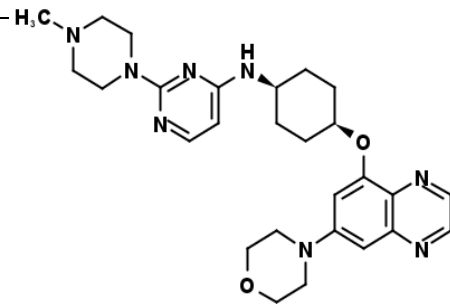
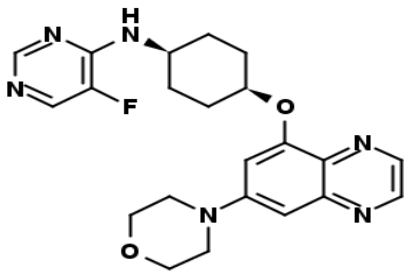
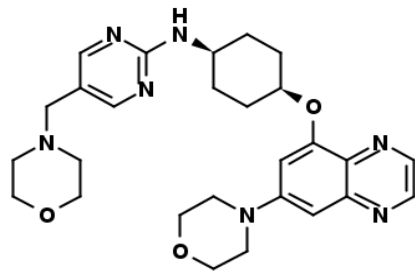
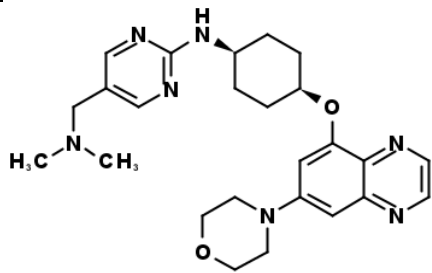
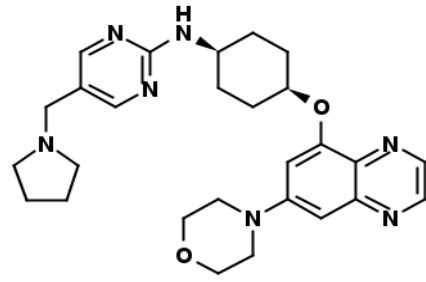
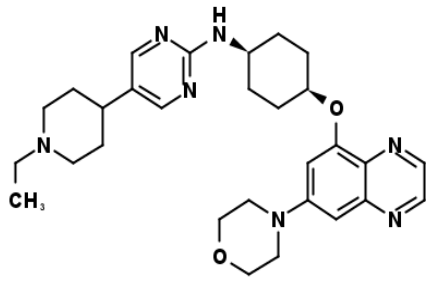


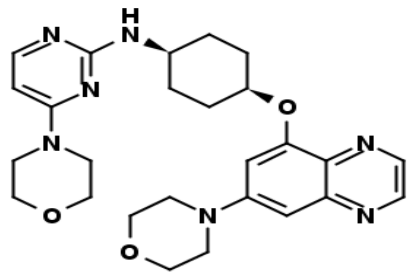
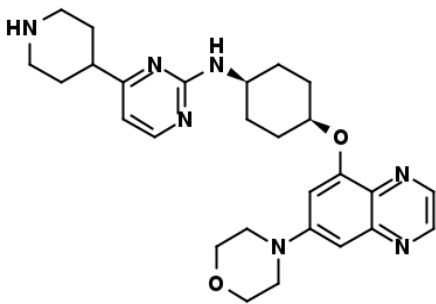
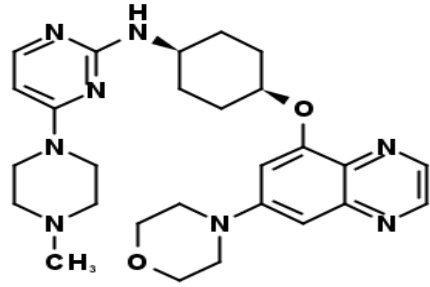
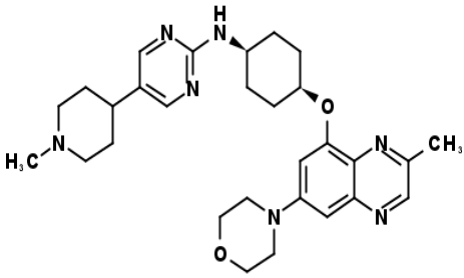
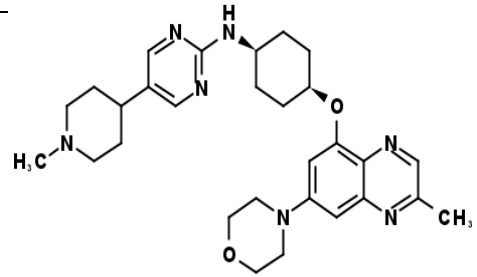
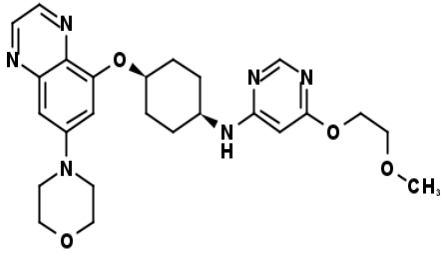
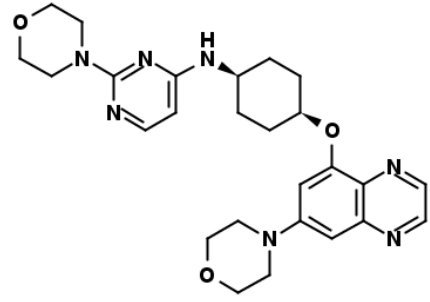
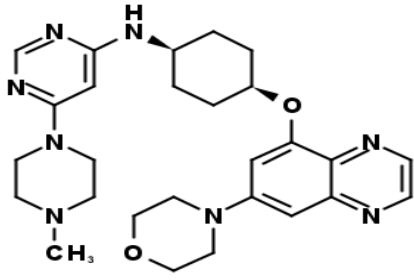


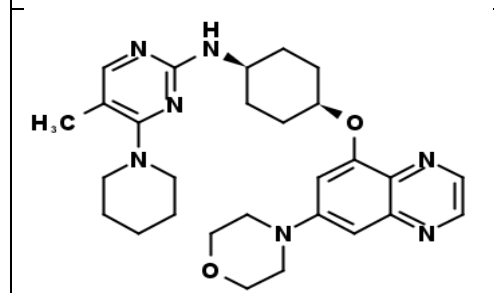
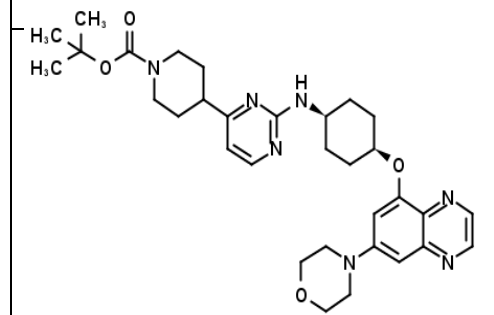
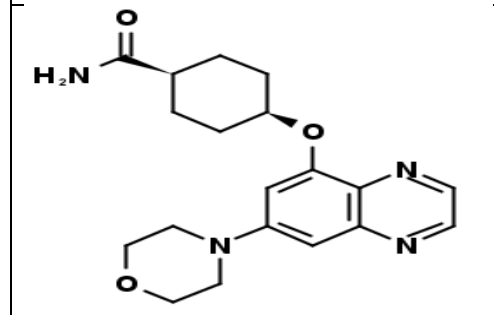
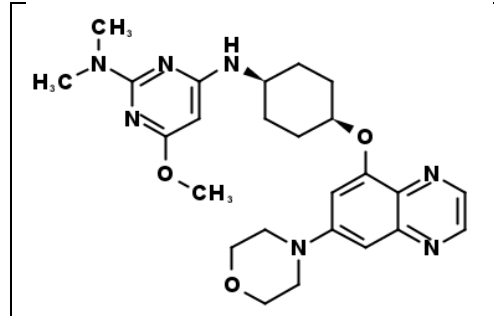
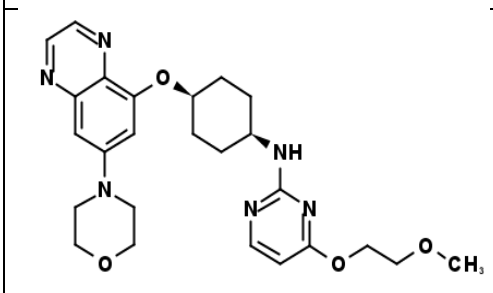
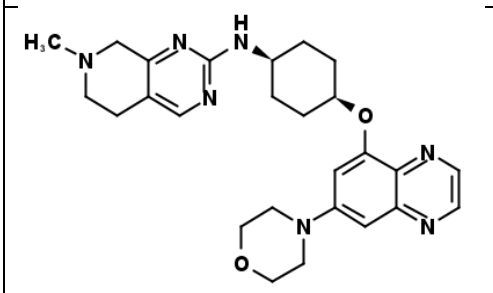
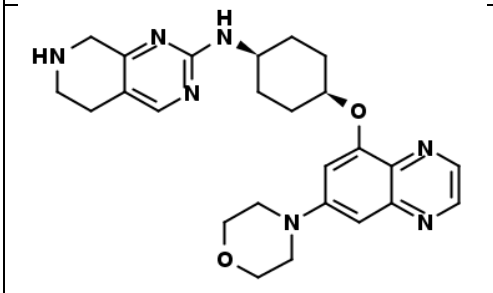
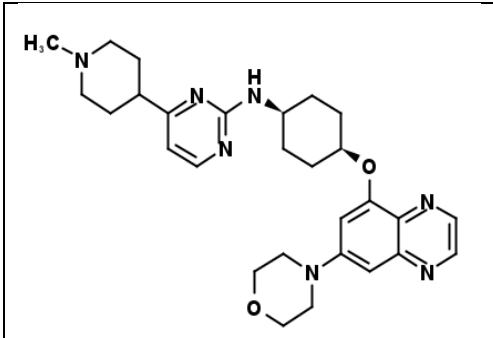


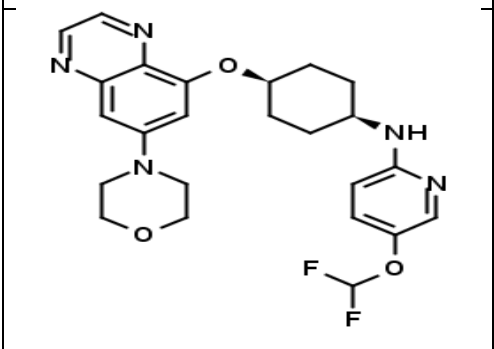
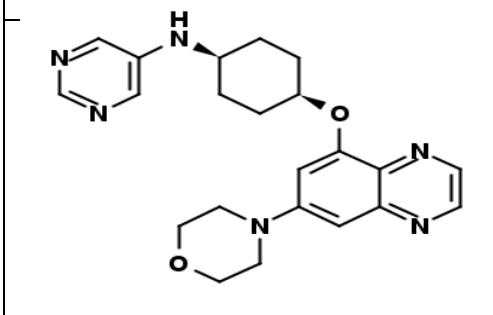
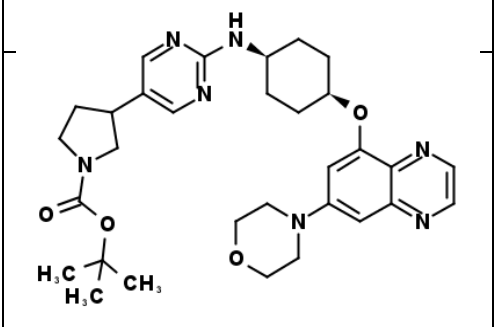
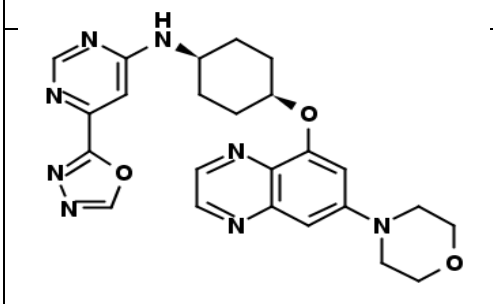
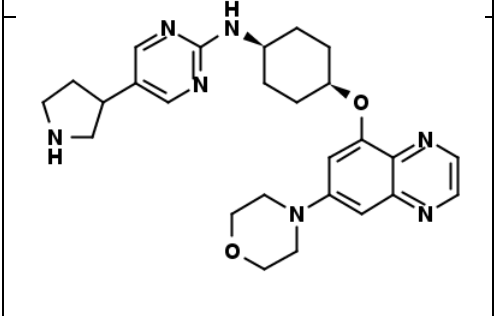
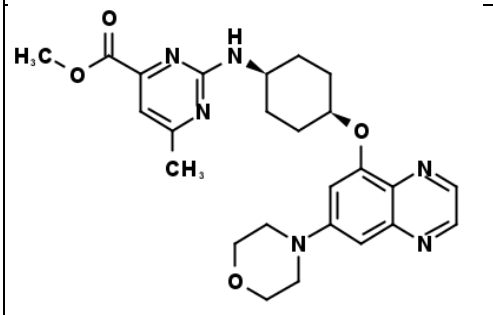
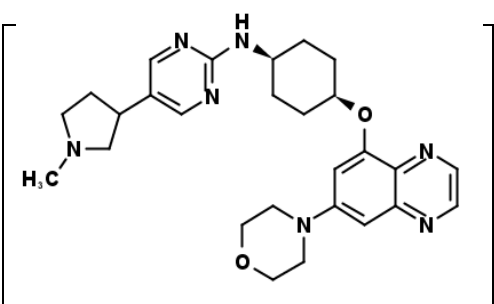
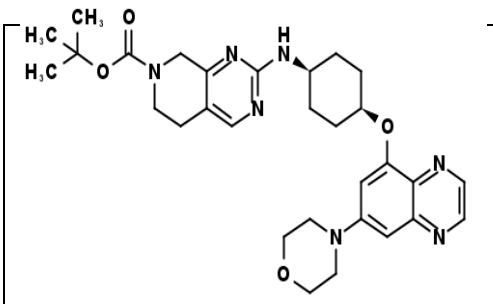


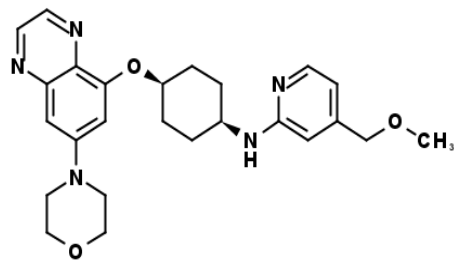
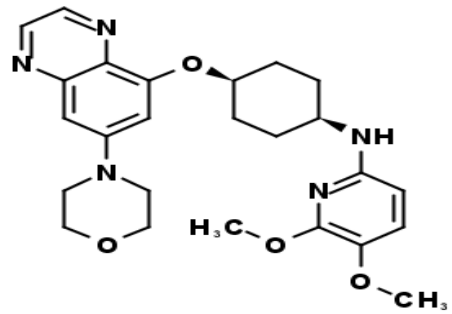
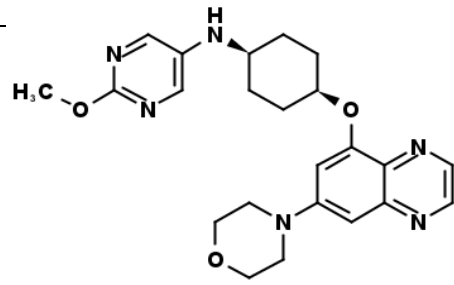
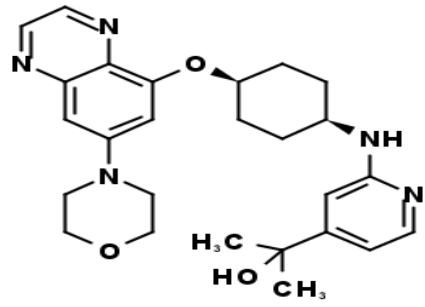
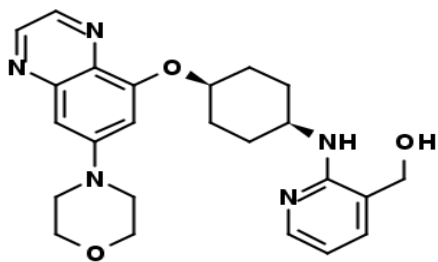
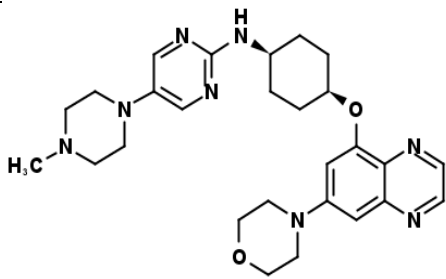
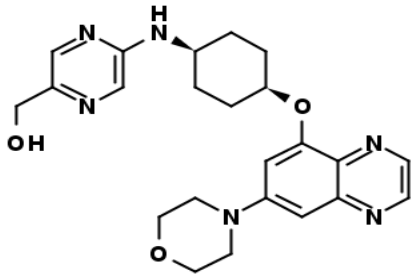
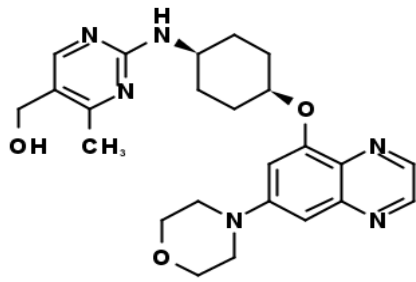


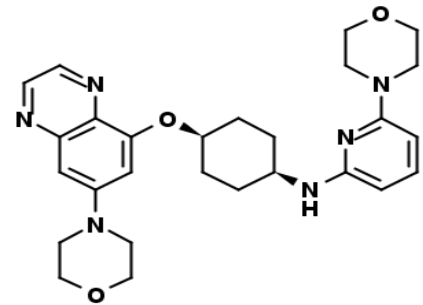
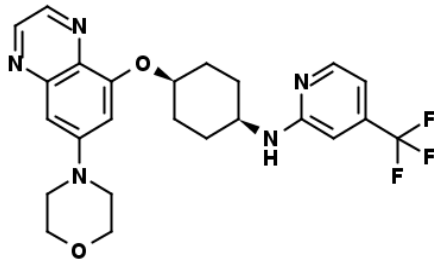
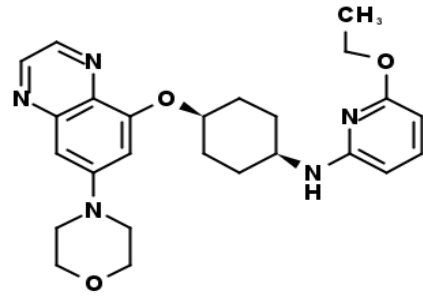
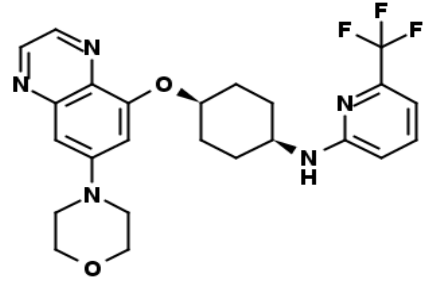
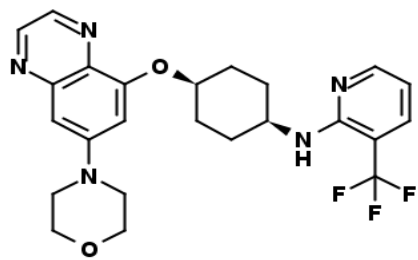
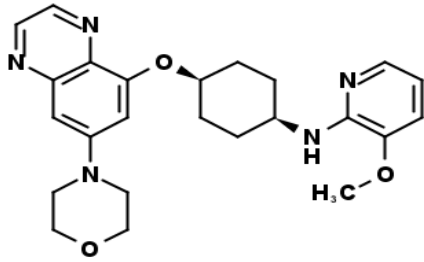
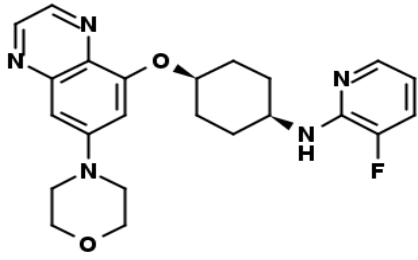
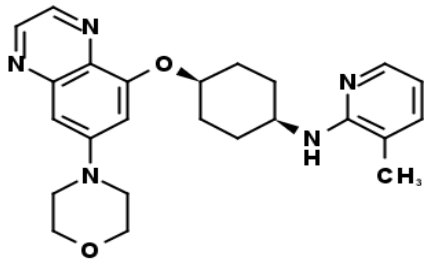


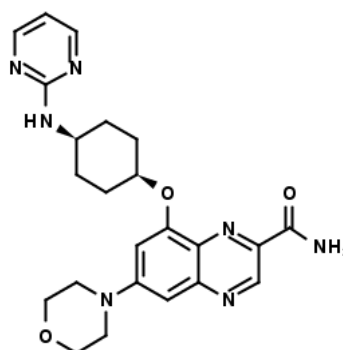
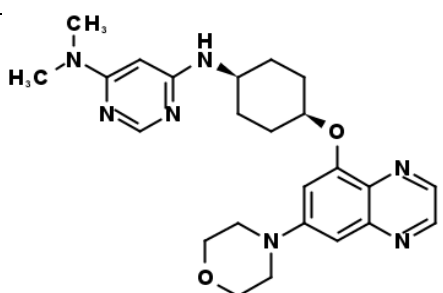
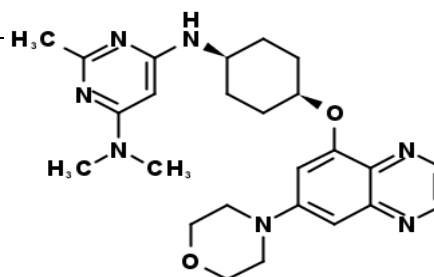
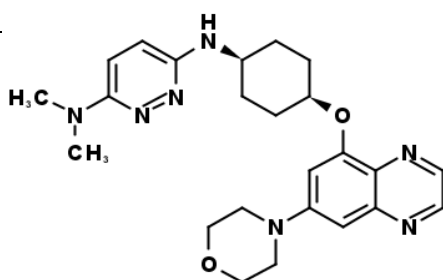
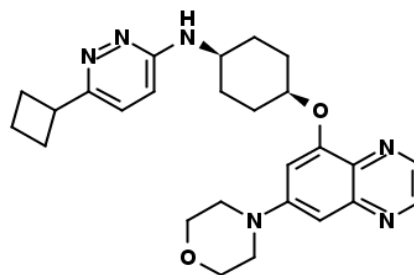
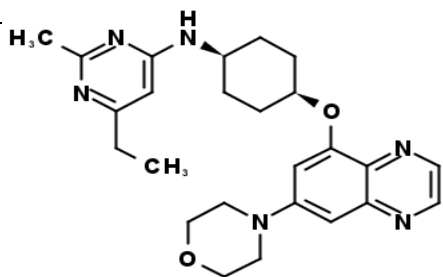
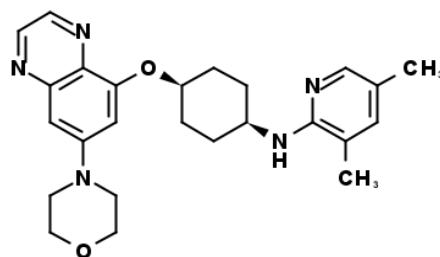
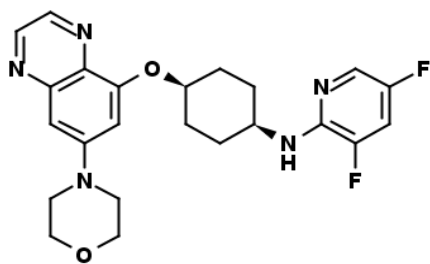


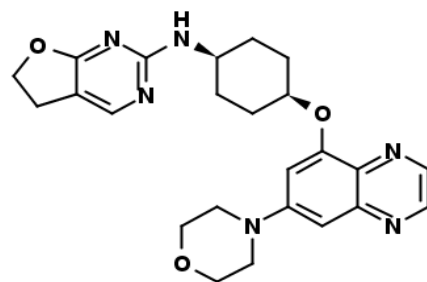
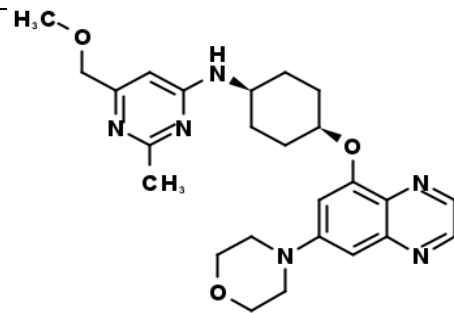
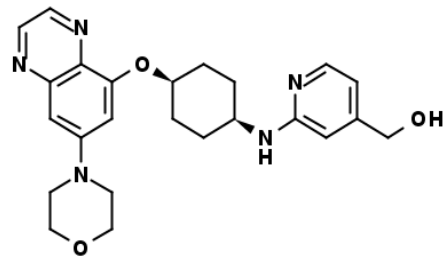
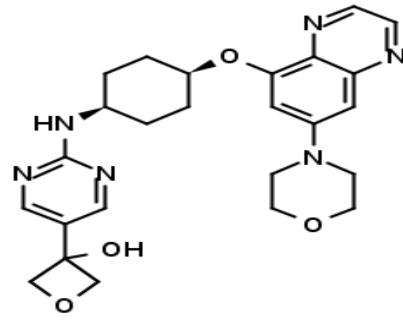
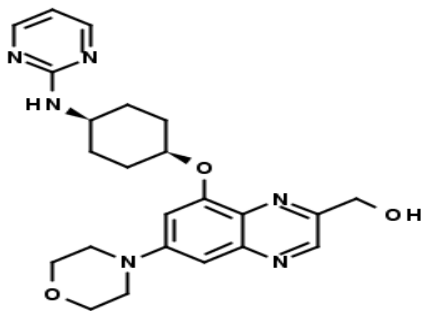
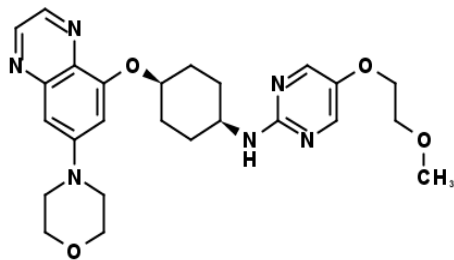
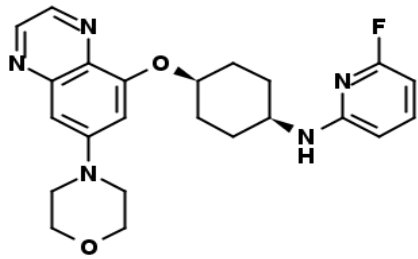
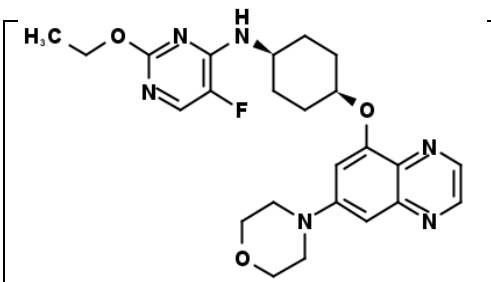


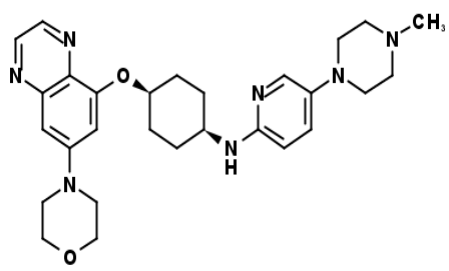
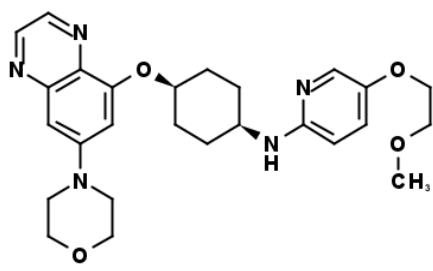
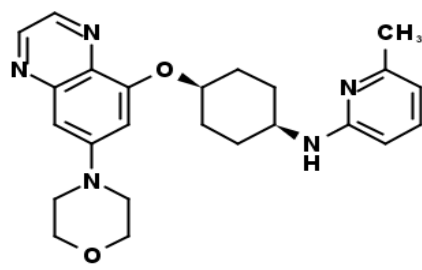
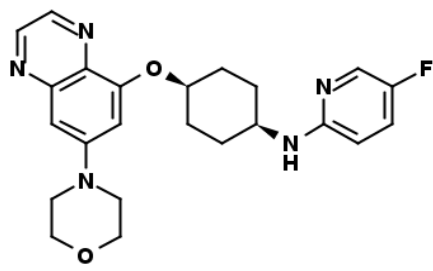
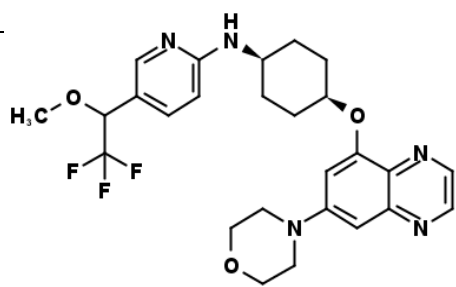
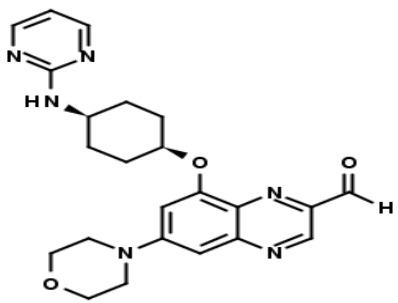
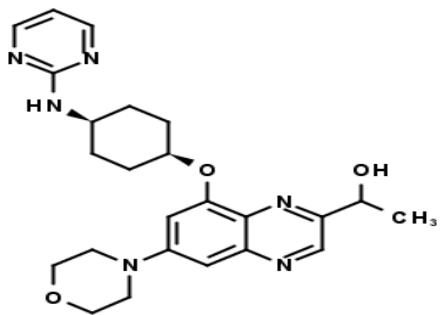
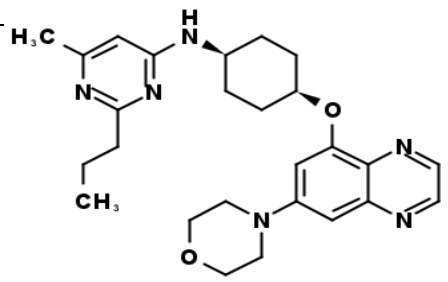


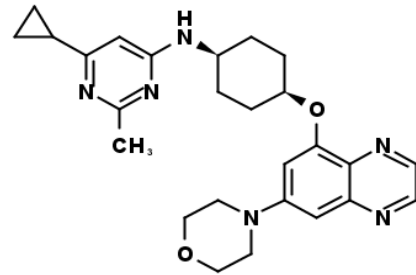
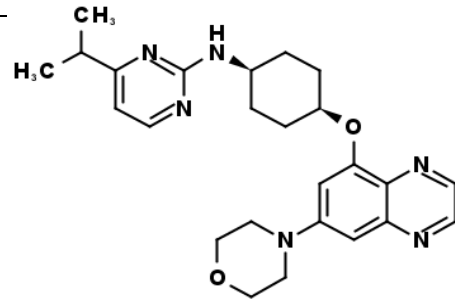
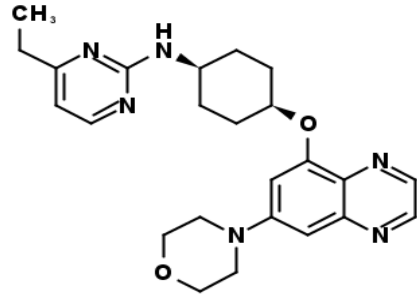
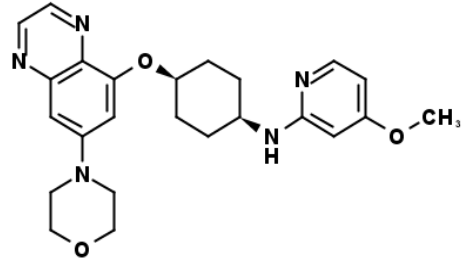
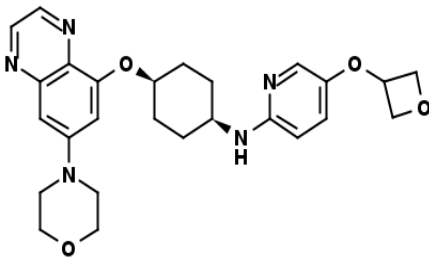
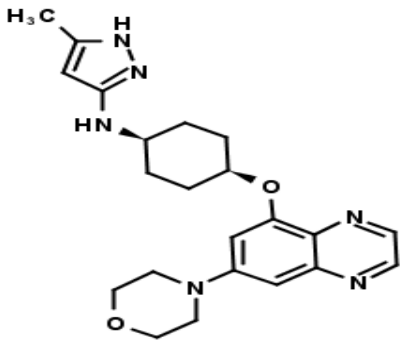
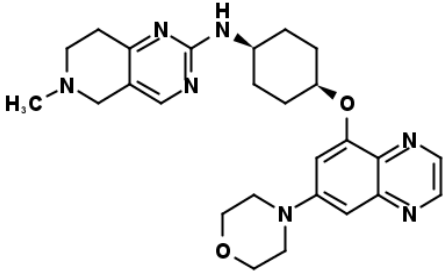
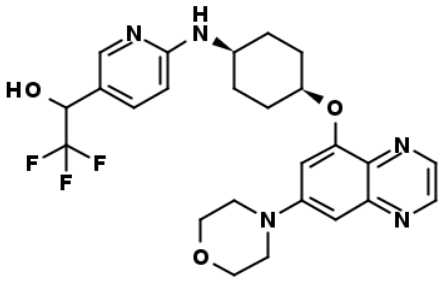


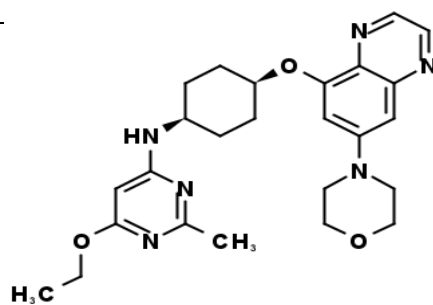
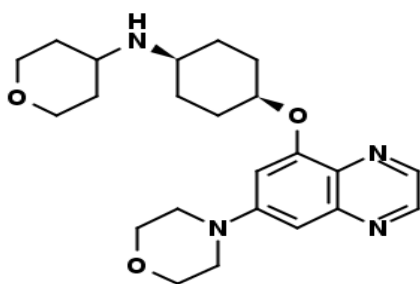
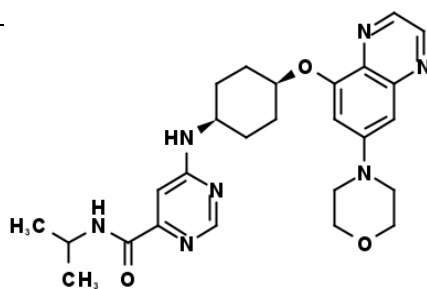
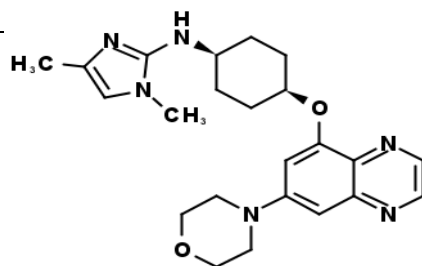
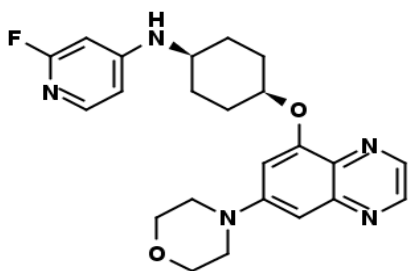
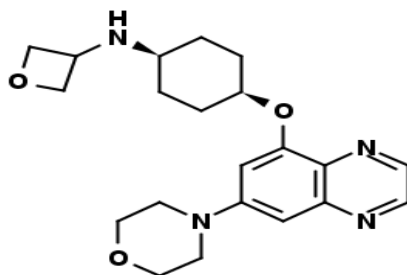
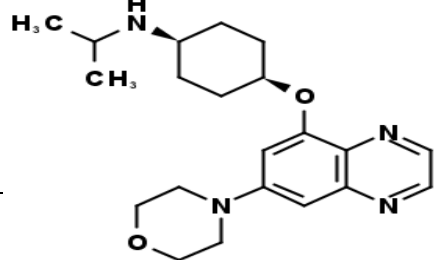


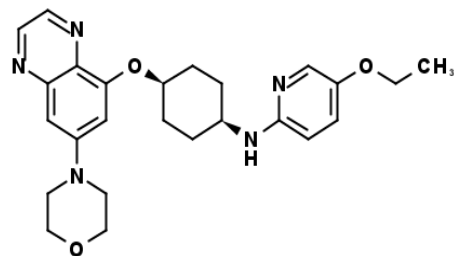
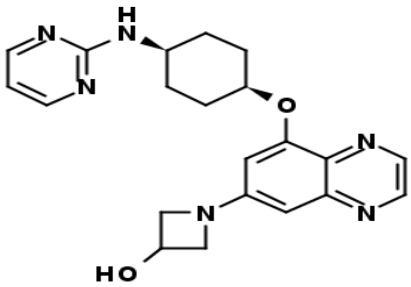
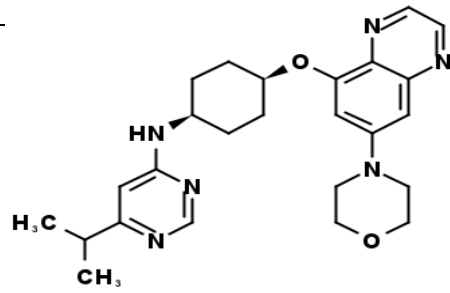
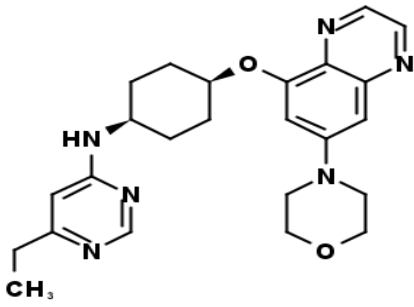
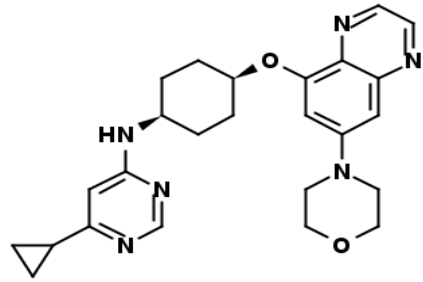
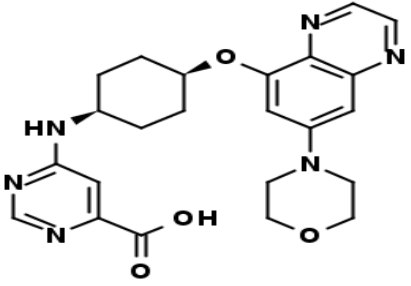
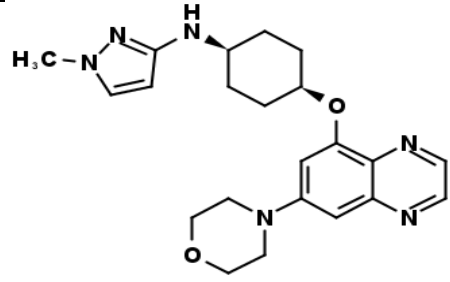
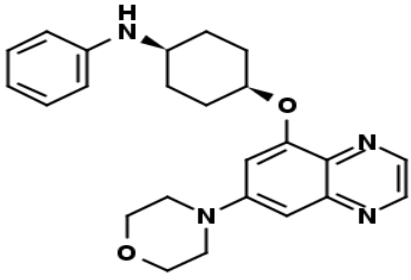


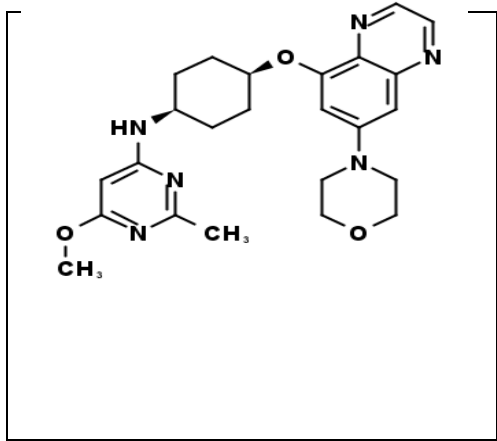




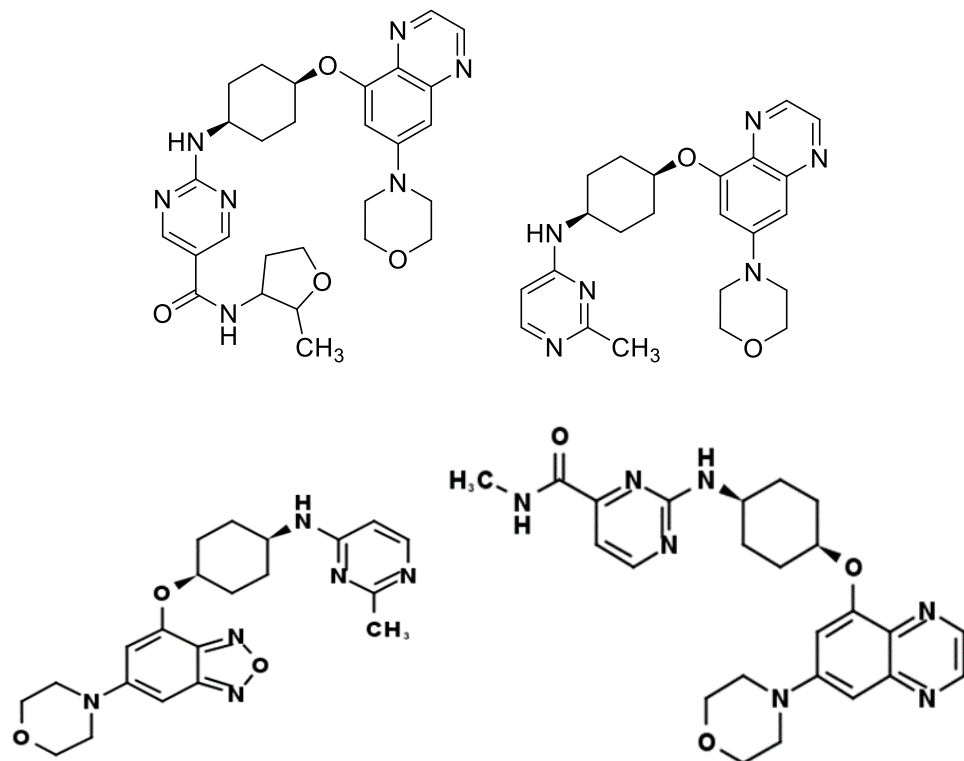






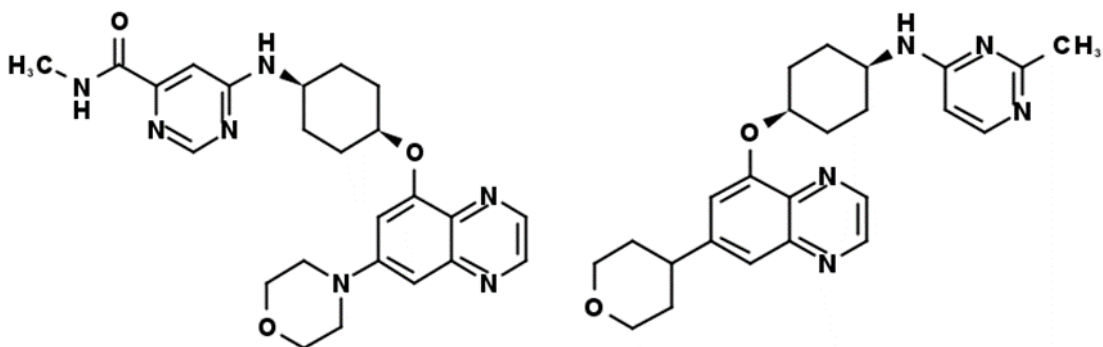


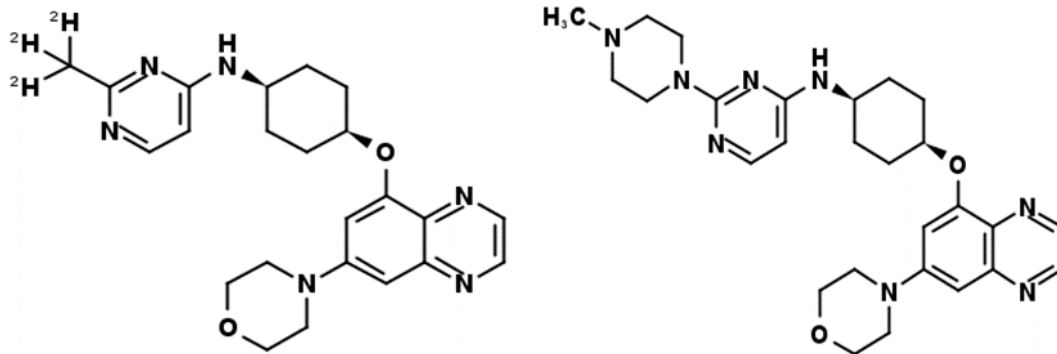
12. Një përbërje e pretendimit 1, e zgjedhur nga të mëposhtmet:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

13. Një përbërje e pretendimit 1, e zgjedhur nga të mëposhtmet:





ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

14. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të çdonjërit prej pretendimeve 1-13 dhe një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Një përbërje e çdonjërit prej pretendimeve 1-13, ose një kompozim farmaceutik i pretendimit 14, për përdorim në

a) sensibilizimin e një qelize të një agjent terapeutik ose një gjendje sëmundje që shkakton një plagë të ADN-së, që përfshin hapin e kontaktimit të qelizës me përbërjen ose kompozimin farmaceutik të sipërpërmendur; ose

b) forcimin e një regjimi terapeutik për trajtimin e kancerit në një pacient.

16. Një përbërje e çdonjërit prej pretendimeve 1-13, ose një kompozim farmaceutik i pretendimit 14, qoftë vetëm ose në kombinim me një ose më shumë agjentë terapeutikë shtesë, për përdorim në trajtimin e kancerit ose frenimin e rritjes së qelizave të kancerit në një pacient.

(11) **10666**

(97) EP3456339 / 20/10/2021

(96) 18201334.2 / 04/08/2014

(22) 26/11/2021

(21) AL/P/ 2021/879

(54) **IMUNOTERAPI E RE KUNDËR DISA TUMOREVE, TË TILLË SI KANCERI I MUSHKËRIVE DUKE PËRFSHIRË NSCLC**

25/02/2022

(30) 201313987 05/08/2013 GB; 201403297 25/02/2014 GB and 201361862213 P 05/08/2013 US

(71) immatics biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tübingen, DE

(72) WEINSCHENK, Toni (Im Morgenrain 15, 73773 Aichwald); FRITSCHE, Jens (Lärchenweg 11, 72144 Dusslingen); SINGH, Harpreet (Heckscherstraße 25a, 80804 München); WALTER, Steffen (2901 Wroxtton Road, Houston, TX Texas 77005); SONG, Colette (Willi-Baumeister-Weg 21, 73760 Ostfildern)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD, Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57) 1. Një peptid, a) që konsiston në sekuencën aminoacide të përzgjedhur nga grupi që konsiston në SEQ ID No. 2 ose b) që konsiston në sekuencën aminoacide që përmban një sekuencë aminoacide sipas SEQ ID No. 2 dhe që ka një gjatësi të përgjithshme prej deri në 14 aminoacide, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e a) ose b).

2. Peptidi sipas Pretendimit 1, ku peptidi i përmendur përfshin lidhje jo-peptide.
3. Peptidi sipas Pretendimit 1 ose 2, ku peptidi i përmendur është pjesë e një proteine ndërfutëse të ndërfutur në aminoacidet N-fundore të zinxhirit të pandryshueshëm të shoqëruar me antigjen HLA-DR (Ii), ose është ndërfutur tek një antitруп.
4. Një acid nukleik që kodon për një peptid sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 3, i cili është ADN, cADN, ANP (*Acid Nukleik Peptid*), ARN ose kombinime të tyre, ose një vektor shprehës që shpreh acidin nukleik të përmendur.
5. Peptidi sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 3, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas Pretendimit 4, për tu përdorur në mjekësi.
6. Një qelizë pritëse, që përmban acidin nukleik ose vektorin shprehës sipas Pretendimit 4.
7. Një antitруп ose fragment i tij, ose një receptor i qelizës-T (RQT) ose një receptor i qelizës-T i tretshëm (RQTt) ose fragment i tij, ku antitrupi i përmendur ose fragmenti i tij ose RQT, RQTt ose fragmenti i tij bashkohen specifikisht tek peptidi sipas Pretendimit 1 të ndodhur në një kompleks me një molekulë-KHM (*Kompleksi i Histoperputhshmërisë Madhore*).
8. Një përbërje farmaceutike që përmban peptidin sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 3, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas Pretendimit 4, ose agjenti bashkues i izoluar sipas pretendimit 7, dhe të paktën një komponent tjetër i përzgjedhur nga grupi i mbartësve dhe/ose mbushësve farmaceutikisht të pranueshëm, preferueshëm ujorë.
9. Një metodë *in vitro* për të prodhuar një limfocit T citotoksik të aktivizuar (LTC) ose qelizë ndihmëse T (qelizë Tn), ku metoda përmban kontaktimin *in vitro* të një LTC

ose qelize Tn me molekula KHM njerëzore të klasës I të ngarkuara me antigjen të shprehura në sipërfaqen e një qelize antigjen-paraqitëse të përshtatshme për një periudhë kohore të mjaftueshme për të aktivizuar LTC e përmendur në një mënyrë specifike antigjenike, ku antigjeni i përmendur është peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3.

- 10.** Metoda sipas Pretendimit 9, ku antigjeni i përmendur është ngarkuar në molekula KHM të klasës I të shprehura në sipërfaqen e një qelize antigjen-paraqitëse të përshtatshme duke kontaktuar një sasi të mjaftueshme të antigjenit të përmendur me qelizën antigjen-paraqitëse të përmendur.
- 11.** Një limfocit T citotoksik i aktivizuar (LTC) ose qelizë ndihmëse (qelizë Tn), i prodhuar nëpërmjet metodës sipas Pretendimit 9 ose 10, ku LTC e përmendur ose qeliza Tn njihet në mënyrë selektive një qelizë e cila shpreh një polipeptid që përmban një sekuencë aminoacide siç është dhënë në Pretendimin 1 ose 2.
- 12.** Një qelizë T citotoksike (LTC) njerëzore autologe ose alogjenike ose qelizë ndihmëse T (qelizë Tn), e transfektuar në mënyrë rikombinuuese me një receptor të qelizës-T sipas pretendimit 7.
- 13.** Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 4, qeliza sipas pretendimit 6, limfociti T citotoksik i aktivizuar sipas pretendimit 11 ose antitropi ose RQT ose RQTt sipas pretendimit 7 për tu përdorur si një medikament që është aktiv kundër kancerit.
- 14.** Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 4, qeliza sipas pretendimit 6, limfociti T citotoksik i aktivizuar sipas pretendimit 11, ose antitropi ose RQT ose RQTt sipas pretendimit 7 për tu përdorur sipas pretendimit 13, ku medikamenti i përmendur është një vaksinë.

TRANSFERIMI I PRONËSISË

(11) 5025

(21) AL/P/ 2014/272

(54) FORMULIMET PANKRELIPAZË ME FORCË TE ULET, TË VESHURA ENTERIKE

(97) EP2621476 / 30/07/2014

(73)

Allergan

Therapeutics

LLC

5 Giralda Farms Madison, New Jersey, 07940, US

(74) Krenar LOLOÇI

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

(11) 5911

(21) AL/P/ 2016/301

(54) KRIPËRA BESILATE DHE TOSILATE TË NJË DERIVATI DIHIDROKUINAZOLINE DHE PËRDORIMI I TYRE SI AGJENTË ANTIVIRALË

(97) EP2820000 / 20/04/2016

(73) AIC246 GmbH & Co.KG

Friedrich-Ebert-Strasse 475, 42117 Wuppertal, DE

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(11) 5908

(21) AL/P/ 2016/328

(54) KRIPËRA KALCIUMI DHE NATRIUMI TË NJË DERIVATI DHE PËRDORIMI I TYRE SI
AGJENJTË ANTIVIRALË

(97) EP2820001 / 20/04/2016

(73) AIC246 GmgH & Co. KG

Friedrich-Ebert-Strasse 475, 42117 Wuppertal, DE

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(11) 7479

(21) AL/P/ 2018/193

(54) FRENUESIT E SYK

(97) EP3087075 / 14/02/0218

(73) Kronos Bio. Inc

1300 S. El Camino Real, Suite 400, San Mateo, CA 94402, US

(74) Irma Cami

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

NDRYSHIMI I ADRESËS TË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 5025

(21) AL/P/ 2014/272

(54) FORMULIMET PANKRELIPAZË ME FORCË TE ULET, TË VESHURA ENTERIKE

(97) EP2621476 / 30/07/2014

(73) Allergan Therapeutics LLC

5 Giralda Farms Madison, New Jersey, 07940, US

(74) Krenar LOLOÇI

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

NDRYSHIMI I EMRIT TË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 5025

(21) AL/P/ 2014/272

(54) FORMULIMET PANKRELIPAZË ME FORCË TE ULET, TË VESHURA ENTERIKE

(97) EP2621476 / 30/07/2014

(73) Allergan Therapeutics LLC

5 Giralda Farms Madison, New Jersey, 07940, US

(74) Krenar LOLOÇI

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

KORRIGJIME

(11) 4069

(21) AL/P/ 2012/4024

(54) 1- Ý [- (2, 4-DIMETILFENILSULFANIL)-FENIL] PIPERAZINE HIDROBROMIDE SI NJE PERBERJE ME AKTIVITET TE KOMBINUAR TE RIKAPJES SE SEROTONINES, 5-HT3 DHE 5-HT1A PER TRAJTIMIN E DEMTIMIT KONJUKTIV

(97) EP2044043 / 22/02/2012

(73) H. Lundbeck A/S

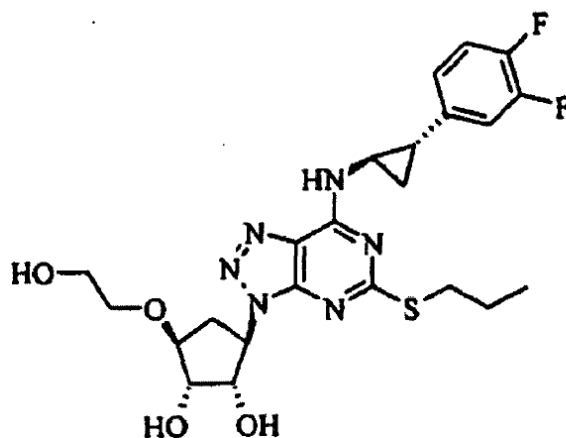
Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Komponim me formulë (I):



(I)

me formë substancialisht kristallore të **karakterizuar nga** një diagramë difraksioni pluhuri me rreze X që përmban kulme specifike me intensitet të lartë në $5.5^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $13.5^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $18.3^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $22.7^\circ (\pm 0.1^\circ)$ dhe $24.3^\circ (\pm 0.1^\circ)$ 2θ .

2. Komponim me formulë (I) siç pretendohet në pretendimin 1 që ekziston në një formë kryesisht anhidrike.

3. Komponim me formulë (I) siç pretendohet në pretendimin 1 ose 2, **karakterizuar nga** një diagramë difraksioni pluhuri me rreze X që përmban kulme specifike në $5.5^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $6.8^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $10.6^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $13.5^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $14.9^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $18.3^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $19.2^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $22.7^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $24.3^\circ (\pm 0.1^\circ)$ dhe $27.1^\circ (\pm 0.1^\circ)$ 2θ .

4. Komponim me formulë (I) siç pretendohet në secilin nga pretendimet 1 deri në 3 i **karakterizuar nga** një kurbë kalorimetrike me skanim diferencial për të pasur një fillim të shkrirjes në intervalin $136-139^\circ\text{C}$.

5. Përzierje e komponimit me formulë (I) siç pretendohet në secilin nga pretendimet 1 deri në 4 dhe një komponimi me formulë (I) **karakterizuar nga** një digramë difraksioni pluhuri me rreze X që përmban kulme specifike me intensitet të lartë në $14.0^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $17.4^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $18.4^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $21.4^\circ (\pm 0.1^\circ)$ dhe $24.1^\circ (\pm 0.1^\circ)$ 2θ , ose **karakterizuar nga** një diagramë difraksioni pluhuri me rreze X që përmban kulmet specifike në $5.6^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $12.5^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $14.0^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $17.4^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $18.4^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $21.4^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $22.2^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $22.9^\circ (\pm 0.1^\circ)$, $24.1^\circ (\pm 0.1^\circ)$ dhe $24.5^\circ (\pm 0.1^\circ)$ 2θ ; ose **karakterizuar nga** një kurbë kalorimetrike me skanim diferencial për të pasur një fillim të shkrirjes në intervalin $127-132^\circ\text{C}$.

6. Një proces për përgatitjen e një komponimi siç pretendohet në pretendimin 1, ku komponim me formulë (I) kristalizon nga një tretës i zgjedhur nga grupi: acetate alkile më të ulëta, alkoole alkile më të ulëta, hidrokarbure alifatike dhe aromatike, eter dialkil, ketone dialkil, acetonitrile, ujë, ose një përzierje e tyre.
7. Proces siç pretendohet në pretendimin 6, ku tretësi zgjidhet nga grupi: etanol, acetat etil, izo-propanol, izo-oktan, acetonitril, ujë ose një përzierje e tyre.
8. Proces siç pretendohet në pretendimin 7, ku tretësi zgjidhet nga grupi: një përzierje e metanolit dhe ujit, etanolit, acetat etilit, një përzierje e etanolit dhe ujit, një përzierje e izo-propanolit dhe ujit, një përzierje e acetat etil dhe izo-oktan dhe acetonitril.
9. Proces për prodhimin e një komponimi siç pretendohet në secilin nga pretendimet 1 deri në 4 sipas secilit nga pretendimet \pm deri në 8, në të cilin tretësi është acetat etilik.
10. Komponim siç pretendohet në secilin nga pretendimet 1 deri në 4 për përdorim si medikament.
11. Komponim siç pretendohet në secilin nga pretendimet 1 deri në 4 për përdorim në parandalimin e ndërlikimeve arteriale trombotike në pacientët me arterie koronare, sëmundje vaskulare cerebrovaskulare ose periferike.
12. Përdorimi i një komponimi siç pretendohet në secilin nga pretendimet 1 deri në 4 në prodhimin e një medikamenti për përdorim në parandalimin e komplikimeve trombotike arteriale në pacientët me arterie koronare, sëmundje të enëve të gjakut cerebrovaskular ose periferik.
13. Përbërje farmaceutike që përfshin një komponim siç pretendohet në secilin nga pretendimet 1 deri në 4 në përzierje me një ndihmës, hollues ose bartës të pranueshëm farmaceutikisht.
14. Përbërje farmaceutike siç pretendohet në pretendimin 13 për përdorim në parandalimin e komplikimeve trombotike arteriale në pacientë me arterie koronare, sëmundje vaskulare cerebrovaskulare ose periferike