



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr 9/2022

Tiranë më, 28 Mars 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	215
Change of Ownership	
Ndryshimi i emrit të pronarit/aplikantit.....	217
Change of name	
Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....	219
Change of address	

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

Patentat.

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

Kodet e shteteve

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

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

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

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

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **10730**

(97) EP3533792 / 05/05/2021

(96) 19169275.5 / 04/06/2013

(22) 18/05/2021

(21) AL/P/ 2021/377

(54) **FORMAT KRISTALINE TË NJË MODULATORI TË RECEPTORIT ANDROGJEN**

15/03/2022

(30) 201261656888 P 07/06/2012 US

(71) Aragon Pharmaceuticals, Inc. and Sloan Kettering Institute For Cancer Research

10990 Wilshire Blvd. Suite 300, Los Angeles, CA 90024, US ;1275 York Avenue, New York, NY 10065, US

(72) OUFERELLI, Ouathak (2077 Center Avenue, Apt. 3J, Fort Lee, NJ 07024); HERBERT, Mark R.

(4180 Amoroso Street, San Diego, CA 92111); SMITH, Nicholas D. (1204 Beryl Street, San Diego, CA

92109) ;DILHAS, Anna (Häsingerstr. 32, 4055 Basel)

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Një përbërje farmaceutike që përfshin 4-[7-(6-cian-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspir[3.4] okt-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamid; ku 4-[7-(6-cian-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspir[3.4] okt-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamid është kristalin Formë B; dhe ku kristalina Formë B karakterizohet nga të paturit të paktën një prej:

a) një model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) të njëjtë si tregohet në **Figurën 2**;

b) një model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) me kulme tipike në $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

c) parametrat e qelizës njësi të njëjtë si më poshtë në -173°C :

Sistemi kristalor	Monoklinik				
Grupi hapsinor	$P2_1/c$	a	$17.7796(4)\text{\AA}$	α	90°
		b	$12.9832(3)\text{\AA}$	β	$100.897(2)^\circ$
		c	$18.4740(4)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4187.57(16)\text{\AA}^3$				
Z	8				
Dc	1.515g.cm^{-1}				

d) i njëjti model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) si a) ose b) magazinohet në 40°C dhe 75% LR për të paktën 1 javë; ose

e) i njëjti model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) si a) ose b) magazinohet në 25°C dhe 92% LR për 12 ditë.

2. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku forma kristaline karakterizohet nga të paturit të paktën një prej:

f) një termogram DSC si përcaktohen në **Figurën 11**;

g) një termogram të analizës termo-gravimentrike (TGA) si përcaktohen në **Figurën 11**; ose

h) një termogram DSC me një endoterm që ka një temperaturë fillestare 194°C .

3. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1 ose 2, ku forma kristaline ka një model të difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) me kulme tipike në $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.
4. Përbërja farmaceutike sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku forma kristaline ka një model të difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) të njëjtë si tregohet në **figurën 2**.
5. Përbërja farmaceutike sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku forma kristaline ka parametrat e qelizës njësi të njëjtë si më poshtë në -173°C :

Sistemi kristalor	Monoklinik				
Grupi hapsinor	$P2_1/c$	a	$17.7796(4)\text{\AA}$	α	90°
		b	$12.9832(3)\text{\AA}$	β	$100.897(2)^\circ$
		c	$18.4740(4)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4187.57(16)\text{\AA}^3$				
Z	8				
Dc	1.515g.cm^{-1}				

6. Përbërja farmaceutike sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja farmaceutike në fjalë përmban nga 0.3 mg në 1.5 g të 4-[7-(6-cian-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspir[3.4]okt-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamid për dozë.
7. Përbërja farmaceutike sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, akoma përfshin një mbartës të pranueshëm farmaceutikish.
8. Një proces përfshin përgatitjen e kristalinës Formë B të 4-[7-(6-cian-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspir[3.4]okt-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamid; ku kristalina Formë B karakterizohet nga të paturit të paktën një prej:
 - a) një model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) të njëjtë si tregohet në **Figurën 2**;
 - b) një model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) me kulme tipike në $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;
 - c) parametrat e qelizës njësi të njëjtë si më poshtë në -173°C :

Sistemi kristalor	Monoklinik				
Grupi hapsinor	$P2_1/c$	a	$17.7796(4)\text{\AA}$	α	90°
		b	$12.9832(3)\text{\AA}$	β	$100.897(2)^\circ$
		c	$18.4740(4)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4187.57(16)\text{\AA}^3$				
Z	8				
Dc	1.515g.cm^{-1}				

- d) i njëjti model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) si a) ose b) magazinohet në 40°C dhe 75% LR për të paktën 1 javë; ose
- e) i njëjti model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) si a) ose b) magazinohet në 25°C dhe 92% LR për 12 ditë

ku Forma B përfitohet nga uji, acetat etili, eter metil tert-butil (MTBE), tolueni, isopropilacetati, ose metil etil ketoni (MEK).

9. Një proces sipas pretendimit 8, që përfshin përgatitjen e fazës amorge 4-[7-(6-cian-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspir[3.4]okt-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamid.
10. Përdorimi i 4-[7-(6-cian-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspir[3.4]okt-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamid Forma B në prodhimin e një ilaçi për trajtimin ose parandalimin e një sëmundjeje, çrregullimi ose gjendje e lidhur me aktivitetin e receptorit të androgjenit; ku kristalina Formë B karakterizohet nga të paturit të paktën një prej:

- a) një model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) të njëjtë si tregohet në **Figurën 2**;
- b) një model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) me kulme tipike në $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;
- c) parametrat e qelizës njësi të njëjtë si më poshtë në -173°C :

Sistemi kristalor	Monoklinik					
Grupi hapsinor	$P2_1/c$	a	$17.7796(4)\text{\AA}$	α	90°	
		b	$12.9832(3)\text{\AA}$	β	$100.897(2)^\circ$	
		c	$18.4740(4)\text{\AA}$	γ	90°	
V	$4187.57(16)\text{\AA}^3$					
Z	8					
Dc	$1.515\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$					

- d) i njëjti model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) si a) ose b) magazinohet në 40°C dhe 75% LR për të paktën 1 javë; ose
- e) i njëjti model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) si a) ose b) magazinohet në 25°C dhe 92% LR për 12 ditë
11. Përdorimi sipas pretendimit 10 për trajtimin e një sëmundjeje, çrregullimi ose gjendje e lidhur me aktivitetin e receptorit të androgjenit, ku sëmundja çrregullimi ose gjendje e lidhur me aktivitetin e receptorit të androgjenit është kanceri i prostatës.
12. Një proces përfshin përgatitjen e kristalinës Formë B të 4-[7-(6-cian-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspir[3.4]okt-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamid për administrimin nga goja të një sasive terapeutikisht efektive të 4-[7-(6-cian-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspir[3.4]okt-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamid; ku kristalina Formë B karakterizohet nga të paturit të paktën një prej:

- a) një model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) të njëjtë si tregohet në **Figurën 2**;
- b) një model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRPD) me kulme tipike në $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;
- c) parametrat e qelizës njësi të njëjtë si më poshtë në -173°C :

Sistemi kristalor	Monoklinik					
Grupi hapsinor	$P2_1/c$	a	$17.7796(4)\text{\AA}$	α	90°	
		b	$12.9832(3)\text{\AA}$	β	$100.897(2)^\circ$	
		c	$18.4740(4)\text{\AA}$	γ	90°	

V	4187.57(16)Å ³
Z	8
D _c	1.515g.cm ⁻¹

d) i njëjti model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRDP) si a) ose b) magazinohet në 40°C dhe 75% LR për të paktën 1 javë; ose

e) i njëjti model i difraksionit të rrezeve X me pluhur (XRDP) si a) ose b) magazinohet në 25°C dhe 92% LR për 12 ditë

dhe ku kristalina Forme B e 4-[7-(6-cian-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspir[3.4]okt-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamid është formuluar në një formë dozimi oral.

13. Proçesi i pretendimit 12, ku Forma B e 4-[7-(6-cian-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspir[3.4] okt-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamid është formuluar në një tabletë, pluhur, pilulë, ose kapsulë.

14. Një tabletë, pilulë, ose kapsulë i përfitueshëm nga proçesi i pretendimit 13.

(11) **10731**

(97) EP3672483 / 26/05/2021

(96) 19723621.9 / 30/04/2019

(22) 02/07/2021

(21) AL/P/ 2021/498

(54) **SISTEM PER ZBULIMIN E KANCEREVE NE INDET NJEREZORE**

16/03/2022

(30) 18203207 29/10/2018 EP

(71) Paegasus Médical SA

Route des Jeunes, 41A, 1227 Carouge GE, CH

(72) CANEPA, Stefano Nicolò (Route des Jeunes 41Ac/o Michel Alberton GE, 1227 Carouge)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Sistem i përshtatur për zbulimin e kancerit, sistemi përmban:

a. një pajisje transmetimi (100) të strukturuar që të rrezatojë një sinjal radiofrekuence të ndodhur në shirit të ngushtë dhe të rrezatojë indin e pacientit, pajisja e transmetimit (100) që përmban të paktën një antenë transmetimi (101), një transmetues (102), dhe një furnizues korrenti (103);

b. një pajisje marrëse (200) që përmban më shumë se një antenë marrëse (201), një marrës (202), një modul para-procesues (204), dhe një furnizues korrenti (203); dhe

c. një njësi për përpunimin e të dhënave, e konfiguruar për të cuar algoritma të cilat përcaktojnë praninë e vlerave poshtë pragut në sinjalin e marrë të shoqëruar me praninë e një kanceri në ind sipas testit, që përmban një mikroprocesor (301; 104) dhe një ekran (302; 105);

karakterizuar në atë që pajisja transmetuese (100) dhe pajisja marrëse (200) janë konfiguruar që të funksionojnë në një frekuencë të përfshirë midis 2.3 GHz dhe 2.5 GHz.

2. Sistem sipas pretendimit 1 në të cilin njësia e përpunimit të të dhënave, që përmban mikroprocesor (104) dhe ekran (105), është integruar në pajisjen transmetuese (100) së bashku me një transmetues/marrës

Bluetoothi (106), dhe në të cilin pajisja marrëse (200) përmban gjithashtu një transmetues/marrës Bluetoothi (206).

3. Sistem sipas pretendimeve 1-2, në të cilin frekuenca e funksionimit është përfshirë midis 2.35 GHz dhe 2.45 GHz.

4. Sistem sipas pretendimeve 1-3, në të cilin pajisja transmetuese përmban një antenë të vetme, dhe një oshilator kuarci për të fiksuar radio-frekuecën specifike të emetuar.

5. Sistem sipas pretendimeve 1-4, në të cilin antena transmetuese (101) është një antenë e drejtuar e cila rrezaton me një kënd që përfshihet midis 10° dhe 30°.

6. Sistem sipas pretendimit 5, në të cilin antena e drejtuar është një antenë Yagi.

7. Sistem sipas pretendimeve 1-6, në të cilin furnizuesi i korrentit (103, 203, 303) përmban një bateri të rikarikueshme.

8. Sistem sipas pretendimeve 1-7, në të cilin procesori përmban një softëare të përshtatur për ekzaminimin e të paktën një prej organeve të mëposhtme: prostatës, kollonës, gjirit dhe tiroides.

9. Sistem sipas pretendimeve 1-8, në të cilin mikroprocesori është përshtatur për të ruajtur rezultatet e një numri ekzaminimesh.

10. Sistemi i pretendimit 9, në të cilin mikroprocesori është përshtatur për të ruajtur të paktën 100 rezultate të ekzaminimeve.

11. Sistemi i pretendimeve 9-10, në të cilin sistemi është përshtatur për të transferuar të dhënat e ruajtura në një procesor të jashtëm.

(11) **10732**

(97) EP3784064 / 02/06/2021

(96) 20712501.4 / 16/03/2020

(22) 30/08/2021

(21) AL/P/ 2021/629

(54) **MATERIAL PAKETIMI DHE PRODUKT TABLET NIKOTINE NGA GOJA**

16/03/2022

(30) 1950331 18/03/2019 SE

(71) Swedish Match North Europe AB

, 118 85 Stockholm, SE

(72) BODIN, Cristian (Ekollonvägen 162, 443 50 Lerum)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Material paketimi për përdorim në një produkt tablete me bazë nikotine për marrje nga goja në mënyrë që të përmbyllë materialin mbushës, materiali mbushës në fjalë që përmban një material të vecantë jo-duhan dhe një burim nikotine, materiali paketues në fjalë është material fibroz i depërtueshëm nga pështyma që përmban fibra të copëtuara,

50%-100% e fibrave në fjalë janë fibra me fije me bazë celuloze, dhe

0%-50% e fibrave të copëtuara në fjalë janë fibra termoplastike, me numrat e % që janë bazuar në peshën totale të fibrave të copëtuara në 21°C dhe 50% RH, materiali i paketimit në fjalë përmban më tej një lidhës, lidhësi në fjalë përbëhet nga 20%-60% e një peshe totale të materialit të paketimit në fjalë, fijet e fibrave me bazë celuloze kanë një dendësi lineare më të vogël sesa 1.7 deciteks, dhe material ii paketimit në fjalë ka një peshë bazë mbi 30 g/m².

2. Materiali paketimi sipas pretendimit 1, në të cilin 55%-99% e fibrave të copëtuara në fjalë janë fije fibrash me bazë celuloze, preferueshëm 58%-95%, më preferueshëm 65%-85%, më e preferueshmja 70%-80%.
3. Materiali paketimi sipas pretendimit 1 ose 2, në të cilin 1%-45% e fibrave në fjalë të copëtuara janë fibra termoplastike, preferueshëm 5%-42%, më preferueshëm 15%-35%, më e preferueshmja 20%-30%.
4. Materiali paketimi sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin fibrat e copëtuara përbëhen nga fijet e fibrave në fjalë me bazë celuloze dhe fibrat termoplastike në fjalë.
5. Materiali paketimi sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin materiali paketues në fjalë përbëhet nga fijet e fibrave në fjalë me bazë celuloze, fibrat termoplastike në fjalë dhe lidhësi në fjalë.
6. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin pesha bazë në fjalë e materialit paketues në fjalë është ≥ 32 g/m², më preferueshëm ≥ 34 g/m², më e preferueshmja ≥ 36 g/m².
7. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin fijet e fibrave në fjalë me bazë celuloze janë fibra natyrore celuloze ose fibra me bazë celuloze të bëra nga njeriu, p.sh. fibra celuloze të rigjeneruara, si najlon, liocel ose viskoza.
8. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin fibrat me fije në fjalë me bazë celuloze kanë një dendësi linear ≤ 1.5 deciteks, preferueshëm ≤ 1.3 deciteks, më preferueshëm ≤ 1.1 deciteks, më e preferueshmja ≤ 0.9 deciteks.
9. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin fijet e fibrave në fjalë me bazë celuloze kanë një gjatësi brenda nivelit prej 30-80 mm, preferueshëm brenda nivelit prej 38-60 mm.
10. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin fibrat termoplastike në fjalë janë një ose më shumë prej PP, PLA, PET, PP/PE, PLA/bashkë-PLA.
11. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, brenda fibrave termoplastike në fjalë kanë një gjatësi brenda nivelit prej 30-80 mm, preferueshëm brenda nivelit prej 38-60 mm.
12. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin fibrat termoplastike kanë një dendësi lineare ≤ 4.4 deciteks, preferueshëm ≤ 2.2 deciteks, më preferueshëm ≤ 1.7 deciteks, më e preferueshmja ≤ 1.3 deciteks.
13. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin fibrat termoplastike në fjalë kanë një pikë shkrirjeje brenda nivelit prej 110-260°C, preferueshëm brenda nivelit prej 130-170°C, preferueshëm brenda nivelit prej 140-165°C.
14. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin lidhësi në fjalë përmban 25%-55% të peshës totale të materialit paketues në fjalë, më preferueshëm 30%-50% të peshës totale të materialit paketues në fjalë, më e preferueshmja 35%-45% e peshës totale të materialit paketues në fjalë.

15. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, materiali paketues në fjalë ka një fuqi vulosëse të thatë prej të paktën 0.2 N/mm, preferueshëm të paktën 0.25 N/mm, më preferueshëm të paktën 0.3 N/mm, më e preferueshmja të paktën 0.35 N/mm, duke marrë parasysh që vulosja në fjalë është bërë prej saldimi ultrasonik.

16. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, materiali paketues në fjalë ka një përshkueshmëri nga ajri ≤ 4000 l/m²/s, preferueshëm ≤ 3500 l/m²/s, më preferueshëm ≤ 3000 l/m²/s.

17. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, materiali paketues në fjalë ka një madhësi mesatare të pores ≤ 300 mm², preferueshëm ≤ 250 mm², më preferueshëm ≤ 200 mm², më e preferueshmja ≤ 150 mm².

18. Materiali paketues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, materiali paketues në fjalë ka një rrjedhje pluhuri ≤ 400 mg, preferueshëm ≤ 200 mg, më preferueshëm ≤ 100 mg, më e preferueshmja ≤ 50 mg ose edhe ≤ 20 mg, duke u matur me metodën për rrjedhjen e pluhurit nëpërmjet materialit paketues sic përshkruhet këtu.

19. Një produkt nikotine në formë tablete që merret nga goja, produkti në fjalë përmban një pjesë material mbushës dhe një tabletë që e përshkon pështymën, materiali mbushës në fjalë përmban një material të vecantë jo-duhan dhe një burim nikotine, mbushja në fjalë e tabletës përmbyll pjesën në fjalë, tableta në fjalë që përmban ose përbëhet nga një material paketues sic përcaktohet në cdonjërin prej pretendimet e mëparshme, në të cilin materiali paketues në fjalë është vulosur me të paktën një vulë për të përmbyllur pjesën në fjalë.

20. Produkti i tabletës me nikotinë që merret nga goja sipas pretendimit 19, në të cilin fibrat termoplastike në fjalë janë të paktën pjesërisht të shkrira, preferueshëm thelbësisht të shkrira, në vulën në fjalë.

21. Produkti i tabletës me nikotinë që merret nga goja sipas pretendimit 19 ose 20, ka një rrjedhje pluhuri ≤ 100 mg, preferueshëm ≤ 50 mg, më preferueshëm ≤ 25 mg, më e preferueshmja ≤ 10 mg ose ≤ 2 mg, sic matet me metodën e rrjedhjes së pluhurit nga tabletat sic përshkruhet këtu.

(11) **10728**

(97) EP3718420 / 23/06/2021

(96) 19177254.0 / 29/05/2019

(22) 21/09/2021

(21) AL/P/ 2021/690

(54) **PAJISJE ATOMIZUESE DHE CIGARE ELEKTRONIKE QË PËRMBAN NJËJTËN**

15/03/2022

(30) 201910272304 04/04/2019 CN

(71) MVH I, Inc.

90 State Street, Suite 700, Office 40, Albany, New York (NY) 12207, US

(72) CHEN, Jiatai (c/o SMISS TECHNOLOGY CO., LTD.5-7th Floor, Plant of Zhong Kono DigitalTechnology Industrial Park, No. 7 Road, GuangmingHi-tech Park, Tianliao Community, Yutang Stree, Guangdong, 518000); ZHAO, Chengzhi (c/o SMISS TECHNOLOGY CO., LTD.5-7th Floor, Plant of Zhong Kono DigitalTechnology Industrial Park, No. 7 Road, GuangmingHi-tech Park, Tianliao Community, Yutang Stree, Guangdong, 518000); DENG, Shuiming (c/o SMISS TECHNOLOGY CO., LTD.5-7th Floor, Plant of Zhong Kono DigitalTechnology Industrial Park, No. 7 Road, GuangmingHi-tech Park, Tianliao Community, Yutang Stree, Guangdong, 518000); QIU, Ningbo (c/o SMISS

TECHNOLOGY CO., LTD.5-7th Floor, Plant of Zhong Kono DigitalTechnology Industrial Park, No. 7 Road, GuangmingHi-tech Park, Tianliao Community, Yutang Stree, Guangdong, 518000); CHEN, Ming (c/o SMISS TECHNOLOGY CO., LTD.5-7th Floor, Plant of Zhong Kono DigitalTechnology Industrial Park, No. 7 Road, GuangmingHi-tech Park, Tianliao Community, Yutang Stree, Guangdong, 518000) ;ZOU, Wanxiang (c/o SMISS TECHNOLOGY CO., LTD.5-7th Floor, Plant of Zhong Kono DigitalTechnology Industrial Park, No. 7 Road, GuangmingHi-tech Park, Tianliao Community, Yutang Stree, Guangdong, 518000)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një pajisje atomizuese (100), që përmban:

një strehim depozitimi të lëngut (10) e pajisur me një dhomë depozitimi të lëngut (125) dhe të paktën dy kanale të injektimit të lëngut (1212) që vënë në komunikim dhomën e depozitimit të lëngjeve (125) me një mjedis të jashtëm; dhe
të paktën dy priza vulosëse (20), ku secila nga prizat e vulosjes të përmendur (20) futet në mënyrë të shkëputshme në një nga të paktën dy kanalet e injektimit të lëngut (1212) për të hapur ose mbyllur dhomën e depozitimit të lëngjeve (125);
ku një fund i secilës prizë vulosëse (20) larg dhomës së depozitimit të lëngjeve (125) është e pajisur me një sipërfaqe tërheqëse magnetike që ka magnetizëm.

2. Pajisja atomizuese (100) e pretendimit 1, ku priza e vulosjes (20) është bërë nga një magnet ose një material magnetik që gjeneron një tërheqje magnetike me një magnet.

3. Pajisja atomizuese (100) e pretendimit 1, ku strehimi i depozitimit të lëngjeve (10) përfshin një bobinë depozitimi të lëngjeve (12), bobina e depozitimit të lëngjeve (12) përfshin një mur të poshtëm të depozitimit të lëngut (121) dhe një mur anësor të depozitimit të lëngut (123) që shtrihet në të njëjtin drejtim nga një skaj i murit të poshtëm të depozitimit të lëngjeve (121), muri anësor i depozitimit të lëngjeve (123) rrethon murin e poshtëm të depozitimit të lëngjeve (123) dhe murin anësor të depozitimit të lëngjeve (123) dhe muri i poshtëm i depozitimit të lëngjeve (121) formon në mënyrë bashkëpunuese dhomën e depozitimit të lëngjeve (125) me një fund të hapur dhe kanali i injektimit të lëngut (1212) sigurohet në murin e poshtëm të depozitimit të lëngjeve (121).

4. Pajisja atomizuese (100) e pretendimit 3, ku strehimi i depozitimit të lëngjeve (10) përfshin më tej një mbulesë hunde (14) të vendosur në mënyrë të shkëputshme në një skaj të hapur të strehimit të depozitimit të lëngjeve (10) për të vulosur dhomën e depozitimit të lëngjeve (125).

5. Pajisja atomizuese (100) e pretendimit 3, që përfshin më tej një bërthamë atomizuese (40), ku një anë e murit të poshtëm të depozitimit të lëngjeve (121) ngjitur me dhomën e depozitimit të lëngjeve (125) është e pajisur me një të çarë montimi (1216) në komunikim me dhomën e depozitimit të lëngjeve (125), një fund i bërthamës atomizuese (40) futet në vendin e montimit (1216), dhe skaji tjetër i bërthamës atomizuese (40) ndodhet në dhomën e depozitimit të lëngjeve (125).

6. Pajisja atomizuese (100) e pretendimit 5, që përfshin më tej një tub ventilimi (50), ku një fund i tubit të ventilimit (50) është i lidhur me bërthamën atomizuese (40), dhe skaji tjetër i tubit të ventilimit (50) shtrihet në skajin e hapur të fishekut të depozitimit të lëngut (12), dhe bërthama atomizuese (40) përfshin një strehim bërthamë atomizues (41) dhe një trup bërthamor atomizues (43) të vendosur në strehimin e bërthamës atomizuese (41), strehimi i bërthamës atomizuese strehimi (41) është formuar në mënyrë integrale me tubin e ventilimit (50).

7. Pajisja atomizuese (100) e pretendimit 6, që përfshin më tej një copë guarnicioni vulosëse (60) të montuar në skajin e hapur të bobinës së depozitimit të lëngjeve (12), ku fundi i tubit të ventilimit (50) larg nga bërthama atomizuese (40) futet në guarnicionin e vulosjes (60).

8. Pajisja atomizuese (100) e pretendimit 3, që përfshin më tej një bazë atomizuese (30), ku një anë e murit të poshtëm të depozitimit të lëngjeve (121) larg dhomës së depozitimit të lëngjeve (125) është e pajisur me një vrimë montimi (1214), dhe baza atomizuese (30) është montuar në vrimën e montimit (1214).

9. Një cigare elektrike (300), që përmban:

një pajisje atomizuese (100) që përmban:

një strehim depozitimi i lëngut (10) e pajisur me një dhomë depozitimit të lëngut (125) dhe një kanal të injektimit të lëngut (1212) që komunikon dhomën e depozitimit të lëngjeve (125) me një mjedis të jashtëm; dhe
një prizë vulosëse (20) e futur në mënyrë të shkëputshme në kanalin e injektimit të lëngut (1212) për të hapur ose mbyllur dhomën e depozitimit të lëngjeve (125), ku një fund i prizës vulosëse (20) larg dhomës së depozitimit të lëngjeve (125) është i pajisur me një sipërfaqe tërheqëse magnetike që ka magnetizëm; dhe

një pajisje furnizimi me energji (200) e pajisur me një element magnetik (210), ku elementi magnetik dhe sipërfaqja tërheqëse magnetike janë të lidhura me njëra-tjetrën nën një tërheqje magnetike, e tillë që pajisja atomizuese (100) të lidhet me pajisjen e furnizimit me energji elektrike (200).

(11) **10734**

(97) EP3344259 / 01/09/2021

(96) 16794406.5 / 05/09/2016

(22) 22/10/2021

(21) AL/P/ 2021/781

(54) **KOMPOZIM DHE PAJISJE MJEKËSORE QË PËRFSHIN ACID ACETILSALICILIK PËR TRAJTIMIN E INFEKSIONEVE TË LËKURËS SË VIRUSIT TË PAPILOMËS NJERËZORE**
17/03/2022

(30) UB20153407 04/09/2015 IT and UB20163415 13/05/2016 IT

(71) Poli MD S.r.l. and Poli, Elena

Piazza di Spagna 31, 00187 Roma, IT ;Piazza Sant'Ignazio 170, 00186 Roma, IT

(72) POLI, Elena (Piazza Sant'Ignazio, 170, 00186 Roma)

(74) KRENAR LOLOCI

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

(57)

1. Acid acetilsalicilik për përdorim në trajtimin topik të infeksioneve të lëkurës HPV, ku acidi acetilsalicilik përmbahet në një pecetë ose leukoplast që përfshin një shtresë të materialit ngjitës që takon lëkurën për t'u trajtuar dhe një shtresë të papërshkrueshme nga jashtë.

2. Acid acetilsalicilik për përdorim sipas pretendimit 1, ku infeksionet e lëkurës HPV janë të tipit benign dhe zgjedhur nga papilomat, kondilomat, kondilomat e organeve gjenitale mashkullore ose femërore ose të zakonshëm, të shputës ose të sheshtë, lythar.

3. Acid acetilsalicilik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve nga 1 deri në 2, ku doza e acidit acetilsalicilik përfshihet ndërmjet 0.3 dhe 5 g/ditë ose ndërmjet 0.3 dhe 4 g/ditë, ose ndërmjet 0.3 dhe 1.2 g/ditë, ose ndërmjet 0.5 dhe 1 g/ditë.

4. Acid acetilsalicilik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve nga 1 deri në 3, ku shtresa e papërshkrueshme është zgjedhur në mënyrë të preferueshme nga:

- film polietileni tereftalat (PET)
- film polietileni - film poliuretani
- film poliamidi
- film kopolimer i alkoolit etilen vinil (EVA).
- petëzime që përfshijnë dy ose më shumë shtresa filmi zgjedhur nga ato të listuara më sipër.

5. Acid acetilsalicilik për përdorim sipas pretendimit 4, ku acidi acetilsalicilik përmbahet në një matricë polimeri dhe është në formën e xhelit hidrofilik ose hidrofobik, ku xheli hidrofilik përfshin një substancë xhelatinoze zgjedhur nga:

- kripërat e acidit poliakrilik të tij, p.sh. Carbopol934,
- celulozë karboksimetil,
- celulozë hidroksipropil,
- metilcelulozë 400 dhe 4000 cPs,
- hidroksietilcelulozë,
- hidroksipropilmetilcelulozë (HPMC) 25, 100, 4000 dhe 15000 cPs,
- rrëshirë xantan,
- akacia (rrëshirë arabike),
- agar-agar,
- rrëshirë guar,
- rrëshira e bishtajës lokust,
- alginatet,
- melaza,
- polisakaridet e manozës dhe galaktozës,
- kitosan,
- niseshte të modifikuara

ose përzierje të tyre, dhe në mënyrë opsionale ujë, dhe ku xheli hidrofobik përfshin një substancë xhelatinoze zgjedhur nga:

- silicë koloidale,
- kripërat e aluminit të acideve yndyrore,
- alkoolet yndyrore me peshë të lartë molekulare, në mënyrë të preferueshme përfshijnë ndërmjet 100 dhe 450 DA,
- ozokerite,
- dyllë vegjetal,
- dyllë nga kafshët,

dhe në mënyrë opsionale një fazë shpërndarëse zgjedhur nga vaji vegjetal (trigliceridet), dyllë vegjetal, për shembull vaj *Simmondsia chinensis*, parafinë e lëngshme, polimere të hidrogjenizuara të 1-decene, silikoni me peshë të lartë molekulare, për shembull dimetikon.

6. Acid acetilsalicilik për përdorim sipas pretendimit 5, ku acidi acetilsalicilik përmbahet në matrica hidrofilike, hidrofobike, lipide ose matrica që janë të thata të biodegradueshme nga kompresimi i drejtpërdrejtë ose pas copëtimit, ku matricat hidrofilike janë siç përcaktohen në pretendimin 5, matricat hidrofobike janë zgjedhur në mënyrë të preferueshme nga polietilene, klorid polivinil, celulozë etil, polimere akrilate ose kopolimerë të tyre dhe lipidi ose matricat e biodegradueshme janë zgjedhur, në mënyrë respektive, nga dyllërat ose lipidet dhe proteinat, polisakaridet, si të tilla ose të modifikuara, polimerë sintetik të tillë si poliesterë alifatikë dhe polianhidridet, dhe matricat e derivuara nga alga deti, të tilla si acidi algjinik.

7. Acid acetilsalicilik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve nga 1 deri në 6, në kombinim me përbërësit aktiv me anti-inflamatorë ose aktivitet lehtësues dhe zbutës, silvestris Malva, Melaleuca alternifolia, dhe Helianthus annuus.

8. Acidi acetilsalicilik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve nga 1 deri në 7, ku acidi acetilsalicilik është në formë të mikronizuar.

9. Acidi acetilsalicilik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve nga 1 deri në 8, ku acidi acetilsalicilik është në formë amorfoze ose kristaline, ose të hidratuar ose si një klatrat dhe është në mënyrë opsionale në formën e një kompleksi të inkluzionit ciklodekstrin, ku ciklodekstrina e sipërpërmendur është zgjedhur në mënyrë të preferueshme nga β -ciklodekstrin dhe hidroksipropil - β -ciklodekstrin.

10. Një pecetë ose leukoplast (1) për përdorim në trajtimin topical të infeksioneve të lëkurës sipas pretendimit 1, që përfshin:

- një dozë solide (2) të acidit acetilsalicilik, zgjedhur nga një tablet, një pluhur, një grimcimi dhe forma të tjera solide të përshtatshme, ku acidi acetilsalicilik është në formë të pastër ose është shtuar me ekscipientë, ku doza solide (2) përfshin në mënyrë të preferueshme acid acetilsalicilik në një matricë hidrofilike të tillë si për shembull hidroksietilcelulozë dhe/ose niseshte të modifikuara,
- një shtresë ngjitësi (3) që mbështjell dozën solide(2),
- një pjatë shtytëse e dozës (4) e pozicionuar poshtë dozës solide (2),
- një shtresë e papëshkrueshme e jashtme (5).

11. Një pecetë ose leukoplast (101) për përdorim në trajtimin topikal të infeksioneve të lëkurës HPV sipas pretendimit 1, që përfshin një matricë polimeri (102) që përmban acid acetilsalicilik, ku acidi acetilsalicilik është shpërndarë në një polimer ngjitës, polimeri që është shkruar nga mjetet e një tretësi ose nxehtësie në një shtresë të papëshkrueshme (105), ku faqja e pecetës (101) përballë sipërfaqes për t'u trajtuar përfshin një shtresë ngjitësi (103), ku matrica e polimerit (102) përfshin në mënyrë të preferueshme acid acetilsalicilik në parafinën e lëngshme-Vezelinë 7:3 dhe ure në 20% të peshës.

12. Një pecetë ose leukoplast (201) për përdorim në trajtimin topikal të infeksioneve të lëkurës HPV sipas pretendimit 1, që përfshin një matricë polimeri (202) që përmban acid acetilsalicilik në formën e mikrosferës, pasi është i arritshëm nga acidi acetilsalicilik i pezulluar në një tretësirë ujore të polimerit të tretshëm-në ujë dhe pastaj shpërndahet në mënyrë homogjene si një pezullim i tillë në një polimer lipofilik për të formuar mikrosferat (206) që përmban acid acetilsalicilik, ku faqja e jashtme e pecetës (201) përfshin një shtresë të papëshkrueshme (205) dhe faqja e pecetës (201) takon sipërfaqen që do të trajtohet ku përfshin një cep ngjitës (203) që mbështjell matricën e polimerit (202), ku matrica e polimerit (202) përfshin në mënyrë të preferueshme acid acetilsalicilik në karboksimetilcelulozë natriumi rreth 5% të peshës, rreth 12% të peshës etanol, rreth 20% të peshës glicerin, rreth 16% të peshës glikol propileni dhe ujë të distiluar mjaftueshëm deri në 100%.

(11) **10733**

(97) EP3677278 / 10/11/2021

(96) 19185896.8 / 11/07/2019

(22) 15/11/2021

(21) AL/P/ 2021/840

(54) **FRENUESIT PËRZGJEDHËS TGFBETA1 ISOFORM DHE PËRDORIMI I TYRE**
16/03/2022

(30) 201862696752 P 11/07/2018 US; 201862696774 P 11/07/2018 US; 201862718196 P 13/08/2018 US; 201862737534 P 27/09/2018 US; 201862757917 P 09/11/2019 US; 201862758180 P 09/11/2018 US; 201962810263 P 25/02/2019 US; 201962827552 P 01/04/2019 US and 231862722081 P 23/08/2018 US

(71) Scholar Rock, Inc.

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

(72) SCHURPF, Thomas (18 Cottage Park Avenue
Cambridge, MA 02140 / US); DATTA, Abhishek (48 Hemman Street
Boston, MA 02131 / US); CAPILI, Allan (12 Dimick Street 2
Sommerville, MA 02143 / US); MARTIN, Constance (19 Dartmouth Street

Arlington, MA 02474 / US); DAGBAY, Kevin B. (19 Bronsdon Street Apt. E Brighton, MA 02135 / US); CHAPRON, Christopher (72 Buick Street Watertown, MA 02472 / US); WAWERSIK, Stefan (3 Brickyard Lane Westborough, MA 01581 / US); LITTLEFIELD, Christopher (66 Lafayette Street Marblehead, MA 01945 / US); CARVEN, Gregory J. (89 Brooks Street Maynard, MA 01754 / US); BUCKLER, Alan (81 Highland Avenue Arlington, MA 02476 / US); LIN, Susan (6 Whittier Place 8J

Boston, MA 02114 / US); JACKSON, Justin W. (395 Broadway L3F Cambridge, MA 02139 / US); COOPER, Anthony (2092 Jericho St. White River Jct., VT 05001 / US); AVERY, Andrew (320 Poverty Lane Lebanon, NH 03766 / US); SALOTTO, Matthew (5 Gile Dr. Apr. 3B Hanover, NH 03755 / US); STEIN, Caitlin (7 Lucent Dr Lebanon, NH 03766 / US)

(74) Gentjan Hasa

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

(57)

1. Një antitруп ose një fragment antigjen-lidhës i tij që lidh secilin prej komplekseve të antigenit të mëposhtëm:

- i) LTBP1 njerëzore-proTGFβ1;
- ii) LTBP3 njerëzore-proTGFβ1;
- iii) GARP njerëzore-proTGFβ1; dhe,
- iv) LRRC33 njerëzore-proTGFβ1;

ku anitрупi ose fragmenti i tij përfshin një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rënd sipas SEQ ID NO: 13 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë sipas SEQ ID NO: 15.

- 2. Antitрупi ose fragmenti i pretendimit 1, i cili është i nëntipit njerëzor IgG4 ose IgG1.
- 3. Një përbërje farmaceutike përfshin antitрупin ose fragmentin e ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, dhe një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.
- 4. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 3, më tej përfshin një frenues i pikës së kontrollit në të njëjtin mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.
- 5. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 3 ose 4, për përdorim në trajtimin e kancerit.
- 6. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 3, për përdorim në trajtimin e mielofibrozës.
- 7. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 5 ku varet nga pretendimi 3, ku përbërja farmaceutike përdoret në kombinim me frenuesin e pikës së kontrollit.
- 8. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 5, ku subjekti ka rezistencë parësore ose të fituar ndaj një terapie të kancerit, ku sipas dëshirës terapia e kancerit është terapi e frenimit të pikës së kontrollit, kimioterapi dhe/ose terapi me rrezatim.
- 9. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 8, ku trajtimi përfshin administrimin e përbërjes, në lidhje me terapinë e kancerit shtesë të përzgjedhur nga grupi i përbër nga frenuesit e pikës së kontrollit, kimioterapia dhe terapia me rrezatim dhe/ose vaksina kundër kancerit.

10. Përbërja farmaceutike, ose përbërja farmaceutike për përdorim, sipas ndonjë prej pretendimeve 4, 7 ose 9, ku frenuesi i pikës së kontrollit është përzgjedhur prej grupit të përbër nga një antagonist PD-1, një antagonist PD-L1, një proteinë e shkrirjes PD-L1 or PD-L2, një antagonist CTLA4, një antagonist GITR, një antittrup anti-ICOS, një antittrup anti-ICOSL, një antittrup anti-B7H3, një antittrup anti-B7H4, një antittrup anti-TIM3, një antittrup anti-LAG3, një antittrup anti-OX40, një antittrup anti-CD27, një antittrup anti-CD70, një antittrup anti-CD47, një antittrup anti-41BB, një antittrup anti-PD-1, një virus onkologjik, një frenues PARP, Nivolumab, Pembrolizumab, BMS-936559, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Ipilimumab, Tremelimumab, IMP-321, BMS-986016 dhe Lirilumab.
11. Përbërja farmaceutike, ose përbërja farmaceutike për përdorim, sipas pretendimit 10 ku frenuesi i pikës së kontrollit është një antagonist PD-1 ose një antagonist PD-L1.
12. Përbërja farmaceutike, ose përbërja farmaceutike për përdorim, sipas pretendimit 11 ku frenuesi i pikës së kontrollit është një antittrup anti-PD-1.
13. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve 5 ose nga 7-12, ku kanceri përfshin një tumor solid.
14. Një metodë për prodhimin e një përbërjeje farmaceutike përfshin:
- i) sigurimi i një antittrupi ose fragmenti sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-2;
 - ii) formulimi i antittrupit ose fragmentit antigen-lidhës të tij brenda një përbërjeje farmaceutike me një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.

(11) **10707**

(97) EP3668513 / 10/11/2021

(96) 18779068.8 / 15/08/2018

(22) 15/11/2021

(21) AL/P/ 2021/842

(54) **AKTIVIZUESIT PIRUVAT KINAZA PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E ÇRREGULLIMEVE TË GJAKUT**

04/03/2022

(30) 2017/09746 15/08/2018 CN; 201862673526 18/05/2018 US and 201862673533 18/05/2018 US

(71) Agios Pharmaceuticals, Inc.

88 Sidney Street
Cambridge, MA 02139 / US, US

(72) CIANCHETTA, Giovanni (82 Herrick Road

Boxford, MA 01921 / US); CUI, Dawei (Room 9-1001

288 Yaxiang Road

Jiading District

Shanghai 201802 / CN); LIU, Tao (11 Frost Circle

Wellesley, MA 02482 / US); PADYANA, Anil, Kumar (20 Woodpark Circle

Lexington, MA 02421 / US); SUI, Zhihua (88 Sidney Street

Cambridge, MA 02139 / US); CAI, Zhenwei (No. 66 Qingli Road Lane 425

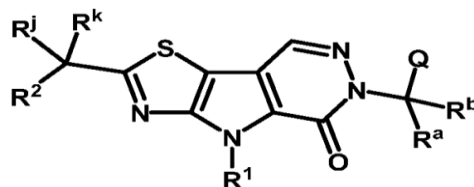
Room 1102

Heqing Zhen

Pudong

Shanghai 201201 / CN) ;JI, Jingjing (Room 401
 No. 79, Lane 2077, Guangfuxi Road
 Putuo District
 Shanghai, 200062 / CN)
 (74) Gentjan Hasa
 Rruga "Besim Alla", pallati "Dilo" , shkalla 5, apt.25, Tirane
 (57)

1. Një përbërje e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



(I)

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku:

R¹ është hidrogjen, një alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një haloalkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një alkenil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një alkinil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një cikloalkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një heterociklil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një aril i zëvendësueshëm sipas dëshirës, -OR⁰¹, -C(=O)R⁰¹ ose një grup mbrojtës azoti; ku:

R⁰¹ është hidrogjen, sipas dëshirës alkil i zëvendësueshëm, ose një grup mbrojtës oksigjeni;
 R⁰¹ është sipas dëshirës alkil i zëvendësueshëm ose -N(R⁰¹)₂, ku çdo rast i R⁰¹ është në mënyrë të pavarur hidrogjen, -C₁₋₆alkil, ose një grup mbrojtës azoti;

R² dhe Q janë secila në mënyrë të pavarur një heteroarilmonociklik 5- ose 6-anëtarësh sipas dëshirës i zëvendësueshëm;

R^a dhe R^b janë secila në mënyrë të pavarur hidrogjen, njëhalogjen, -CN, -NO₂, -N₃, njëalkil sipas dëshirës i zëvendësueshëm, -OR⁰³, -N(R⁰¹)₂, -C(=O)N(R⁰¹)₂, ose -C(=O)R⁰²; ose përndryshe R^a dhe R^b mund të merren së bashku me atominkarbonme të cilin ato janë lidhur për të formuar një cikloalkil të zëvendësueshëm sipas dëshirës ose një heterociklil të zëvendësueshëm sipas dëshirës; ku:

çdo rast i R⁰¹ është në mënyrë të pavarur hidrogjen, një -C₁₋₆alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës azoti;

R⁰³ është hidrogjen, një-C₁₋₆alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës oksigjeni; dhe R⁰² është një-C₁₋₆alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës; dhe

R^j dhe R^k janë secila në mënyrë të pavarur hidrogjen, njëhalogjen, -CN, -OR⁰⁷, -N(R⁰⁵)₂, -N(R⁰⁵)C(=O)R⁰⁵, -C(=O)N(R⁰⁵)₂, -C(=O)R⁰⁵, -C(=O)OR⁰⁷, -SR⁰⁵, -S(=O)₂R⁰⁵, -S(=O)R⁰⁵, ose një -C₁₋₆alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës; ose përndryshe R^j dhe R^k mund të merren së bashku me atomin karbon me të cilin ato janë lidhur për të formuar C=O, një unazë C₁₋₆monociklikcikloalkili zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një unazë C₃₋₆monociklikheterociklil i zëvendësueshëm sipas dëshirës; ku :

çdo rast i R⁰⁵ është në mënyrë të pavarur hidrogjen, një-C₁₋₆alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, -OR⁰⁸, ose një grup mbrojtës azoti, ku R⁰⁸ është hidrogjen, një-C₁₋₆alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës oksigjeni;

çdo rast i R⁰⁷ është në mënyrë të pavarur hidrogjen, një-C₁₋₆alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës oksigjeni;

çdo rast i R⁰⁵ është në mënyrë të pavarur një-C₁₋₆alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës; dhe

çdo rast i R^j është në mënyrë të pavarur një- C_1 - C_6 alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një- C_{6-12} aril i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një heteroaril i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose njëgrup mbrojtës sqfuri.

2. Përbërja sipas pretendimit 1 ose njëkripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku monociklikheteroaril 5- ose 6-anëtarësh i përfaqësuar nga R^2 është i zëvendësueshëm sipas dëshirës me çdo atom karboni të unazës së

zëvendësueshme nga R^p dhe i zëvendësueshëm sipas dëshirës me çdo atom azoti të unazës së zëvendësueshme nga R^{n6} ; ku:

çdo rast i R^p është në mënyrë të pavarurhidrogjen, njëhalogjen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, një alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, njëalkenil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, njëalkinil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, njëcikloalkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një aril i zëvendësueshëm sipas dëshirës, njëheterociklil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, njëheteroaril i zëvendësueshëm sipas dëshirës, $-OR^{o6}$, $-SR^{s2}$, $-N(R^{n3})_2$, $-C(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})C(=O)R^{c4}$, $-C(=O)R^{c4}$, $-C(=O)OR^{o6}$, $-OC(=O)R^{c4}$, $-S(=O)R^{s2}$, $-S(=O)_2R^{s2}$, $-S(=O)OR^{o6}$, $-OS(=O)R^{c4}$, $-S(=O)_2OR^{o6}$, $-OS(=O)_2R^{c4}$, $-S(=O)N(R^{n3})_2$, $-S(=O)_2N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)R^{s2}$, $-N(R^{n3})S(=O)_2R^{s2}$, $-N(R^{n3})C(=O)OR^{o6}$, $-OC(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})C(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)_2N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)OR^{o6}$, $-N(R^{n3})S(=O)_2OR^{o6}$, $-OS(=O)N(R^{n3})_2$, ose $-OS(=O)_2N(R^{n3})_2$; ose përndryshe dy raste të R^p të lidhur me atomet karbon të afërt ose të njëjtë, mund të merren së bashku me atomin(et) karbon te të cilët ato janë lidhur për të formuar njëheterocikloalkil ose cikloalkil të zëvendësueshëm sipas dëshirës; ku:

çdo rast i R^{n3} është në mënyrë të pavarurhidrogjen, një- C_1 - C_6 alkili zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës azoti;

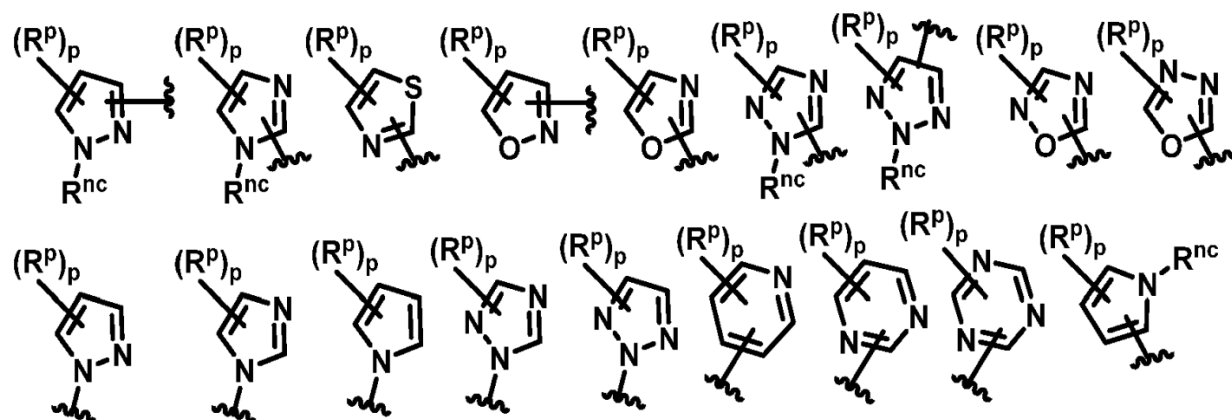
çdo rast i R^{o6} është në mënyrë të pavarurhidrogjen, një- C_1 - C_6 alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës oksigjeni; dhe

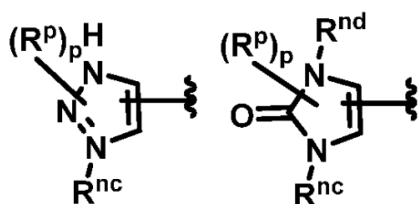
çdo rast i R^{c4} është një- C_1 - C_6 alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës;

çdo rast i R^{s2} është në mënyrë të pavarur një- C_1 - C_6 alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës ose një grup mbrojtës sqfuri; dhe

R^{n6} është hidrogjen, një- C_1 - C_6 alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës azoti.

3. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve 1 dhe 2 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku monociklikheteroaril 5- ose 6-anëtarësh i përfaqësuar nga R^2 përzgjidhet nga sa më posht:



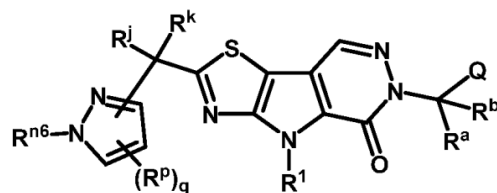


ku:

çdo rast i R^{nc} dhe R^{nd} është në mënyrë të pavarurhidrogjen, $-C_1-C_6$ alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës azoti; dhe p është 0, 1, 2, 3, ose 4, si valenca e lejon.

4. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku

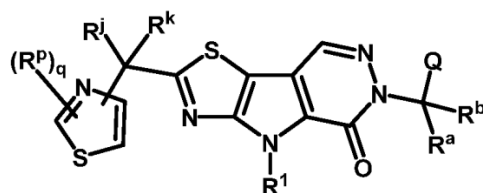
(a) përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



(II)

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku q është 0, 1, 2, ose 3;
ose

(b) përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:

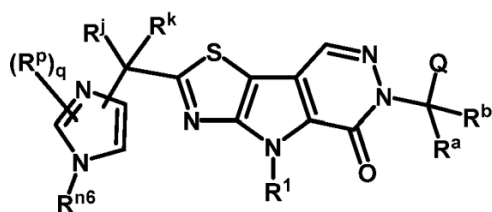


(III)

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku q është 0, 1, 2, ose 3.

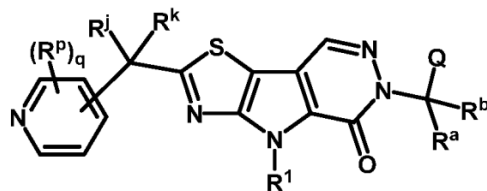
5. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-3, ku

(a) përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



(IV)

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku q është 0, 1, 2, ose 3;
ose
(b) përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:

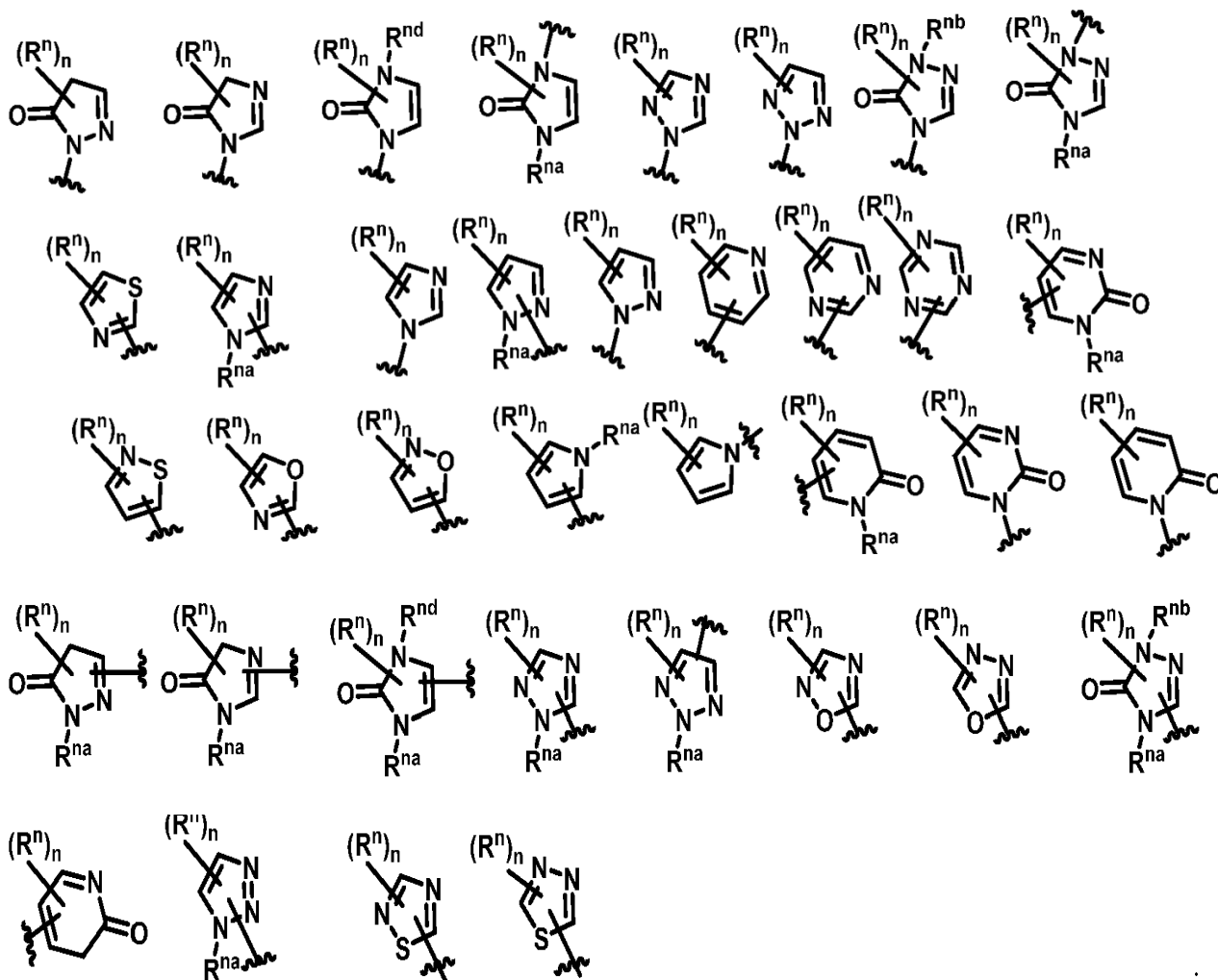


(V)

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku q është 0, 1, 2, ose 3.

6. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2-4 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku çdo rast i R^p është në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, C_{1-4} alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^{o6}$, $-N(R^{n3})_2$, $-C(=O)N(R^{n3})_2$, $-C(=O)R^{c4}$, ose $-C(=O)OR^{o6}$.
7. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku

(a) monociklikheteroaril5- ose 6-anëtarësh i përfaqësuar nga Q përzgjidhet nga sa më poshtë:



;

ku:

çdo rast i R^n është në mënyrë të pavarur hidrogjen, një halogjen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, një alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një alkenil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një alkinil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një cikloalkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një aril i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një heterociklil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, një heteroaril i zëvendësueshëm sipas dëshirës, $-OR^{04}$, $-SR^{s1}$, $-N(R^{n2})_2$, $-C(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})C(=O)R^{c3}$, $-C(=O)R^{c3}$, $-C(=O)OR^{04}$, $-OC(=O)R^{c3}$, $-S(=O)R^{s1}$, $-S(=O)_2R^{s1}$, $-S(=O)OR^{04}$, $-OS(=O)R^{c3}$, $-S(=O)_2OR^{04}$, $-OS(=O)_2R^{c3}$, $-S(=O)N(R^{n2})_2$, $-S(=O)_2N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})S(=O)R^{s1}$, $-N(R^{n2})S(=O)_2R^{s1}$, $-N(R^{n2})C(=O)OR^{04}$, $-OC(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})C(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})S(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})S(=O)_2N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})S(=O)OR^{04}$, $-N(R^{n2})S(=O)_2OR^{04}$, $-OS(=O)N(R^{n2})_2$, ose $-OS(=O)_2N(R^{n2})_2$; ose dy raste të R^n të lidhur me atomet karbon të afërt ose të njëjtë, të merren së bashku me atomet karbon të cilët ato janë lidhur për të formuar njëheterocikloalkil ose cikloalkil të zëvendësueshëm sipas dëshirës; ku:

çdo rast i R^{n2} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, një- C_1 - C_6 alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës azoti;

çdo rast i R^{04} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, një- C_1 - C_6 alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës oksigjeni;

çdo rast i R^{c3} është në mënyrë të pavarur një- C_1 - C_6 alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës;

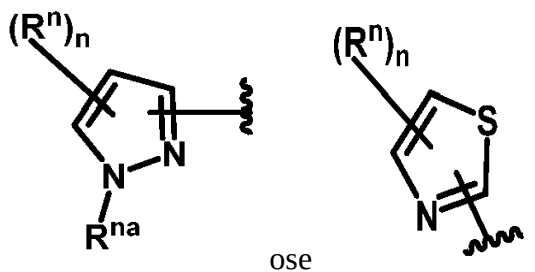
çdo rast i R^{s1} është në mënyrë të pavarur një- C_1 - C_6 alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës ose një grup mbrojtës sqfuri;

n është 0, 1, 2, ose 3, si valenca e lejon; dhe

secila prej R^{na} , R^{nb} , dhe R^{nd} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, një- C_1 - C_6 alkil i zëvendësueshëm sipas dëshirës, ose një grup mbrojtës azoti;

ose

(b) monociklikheteroaril 5- ose 6-anëtarësh i përfaqësuar nga Q është



8. Përbërja sipas pretendimit 7 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku çdo rast i R^n është në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, sipas dëshirës i zëvendësueshëm me C_{1-4} alkil, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^{04}$, $-N(R^{n2})_2$, $-C(=O)N(R^{n2})_2$, $-C(=O)R^{c3}$, ose $-C(=O)OR^{04}$.

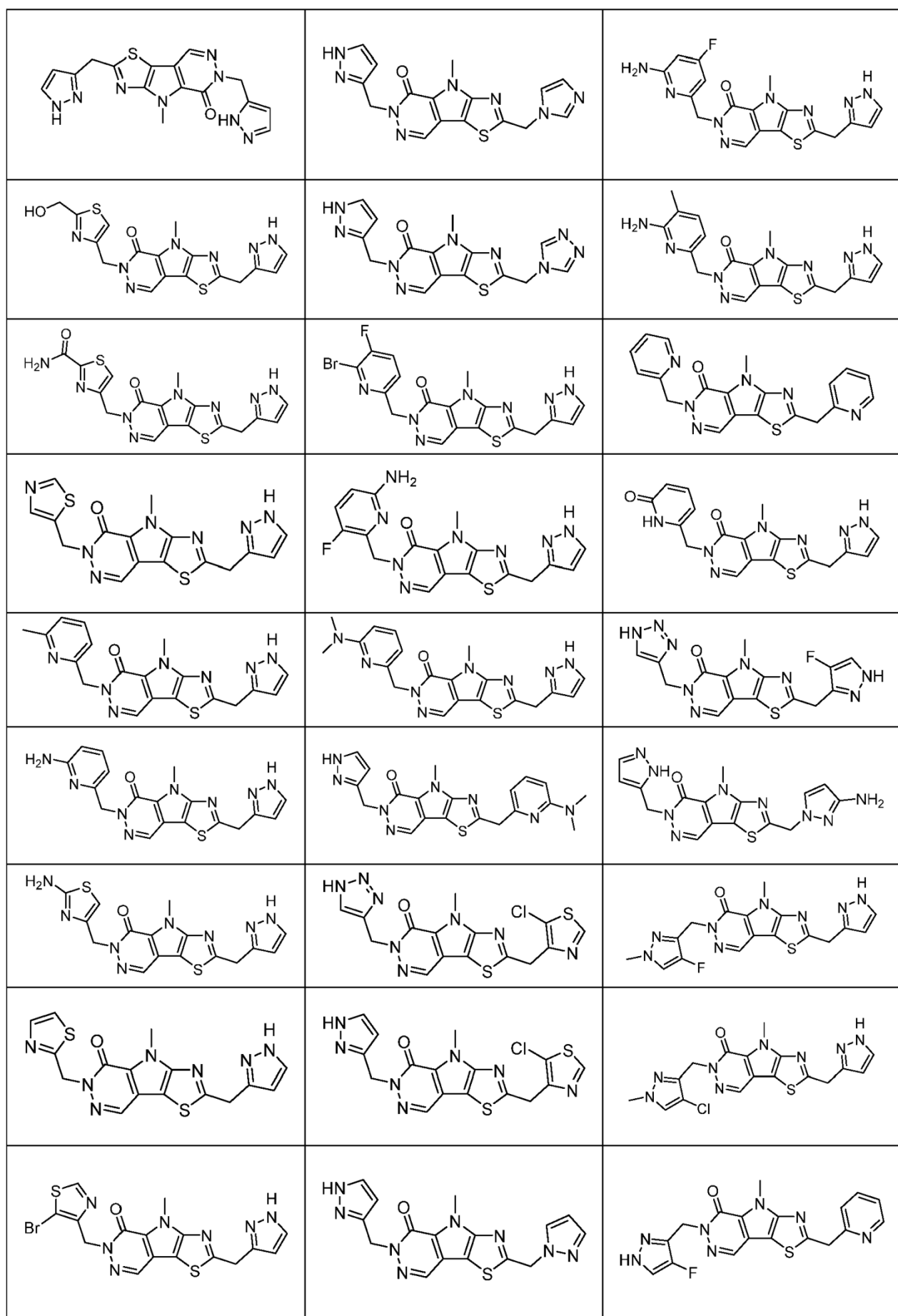
9. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R^1 është hidrogjen ose një $-C_1$ - C_4 alkil; dhe/ose

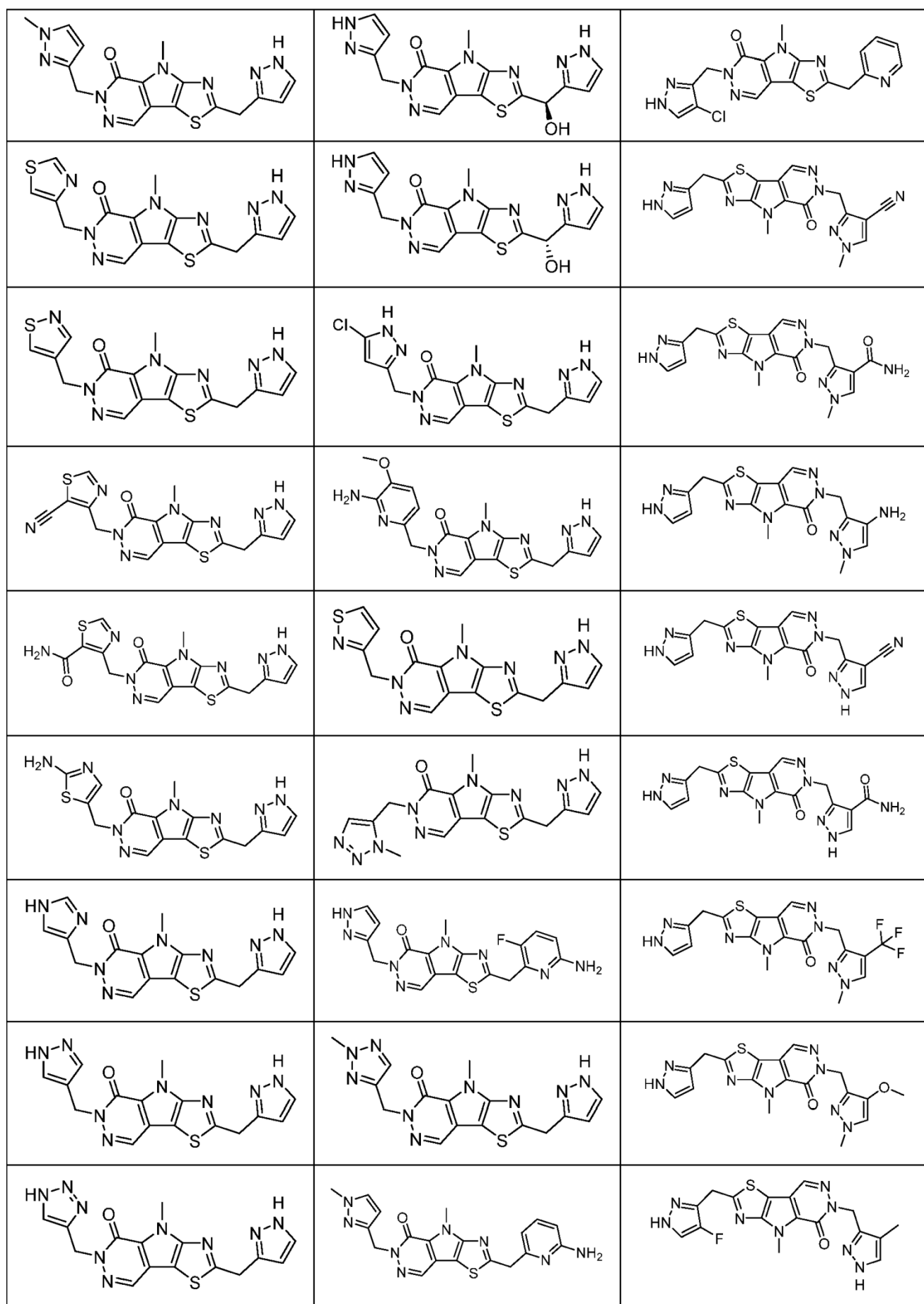
ku R^j dhe R^k janë secila hidrogjen; dhe/ose

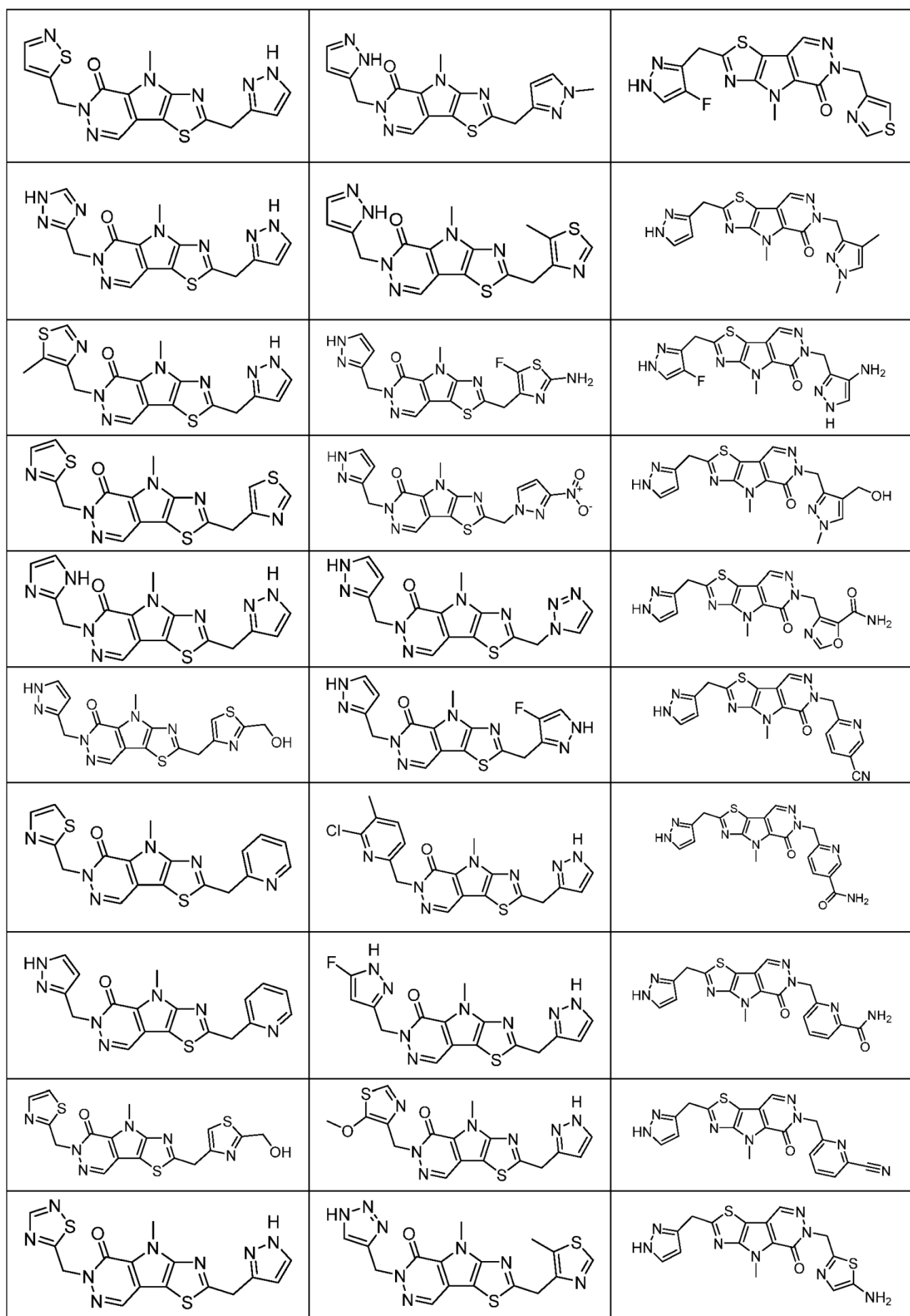
ku R^a dhe R^b janë secila hidrogjen.

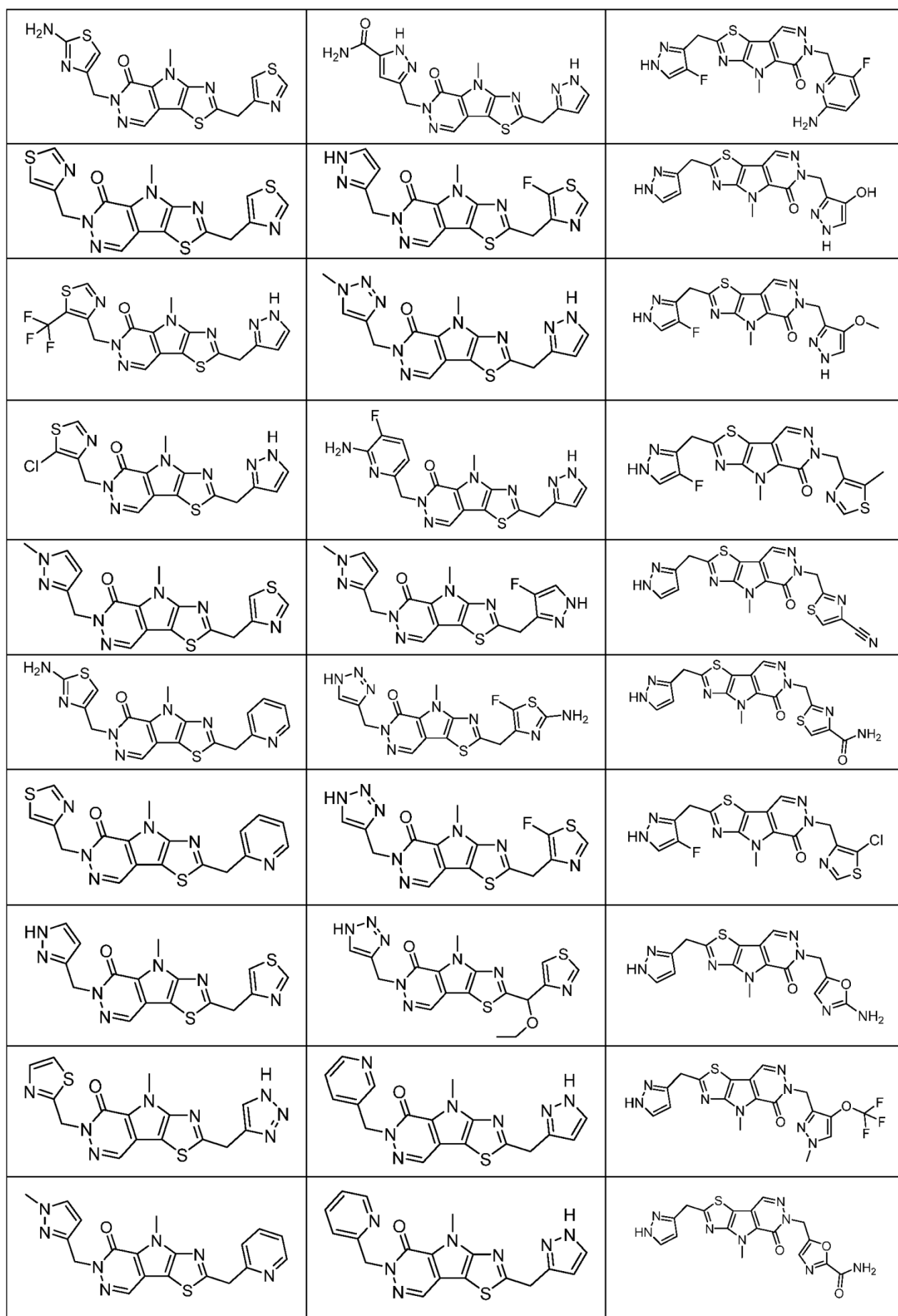
10. Përbërja sipas pretendimit 4 ose pretendimit 5 ose ndonjë prej pretendimeve nga 6-9 kur varen nga pretendimi 4 ose pretendimi 5, ku q është 0 ose 1.

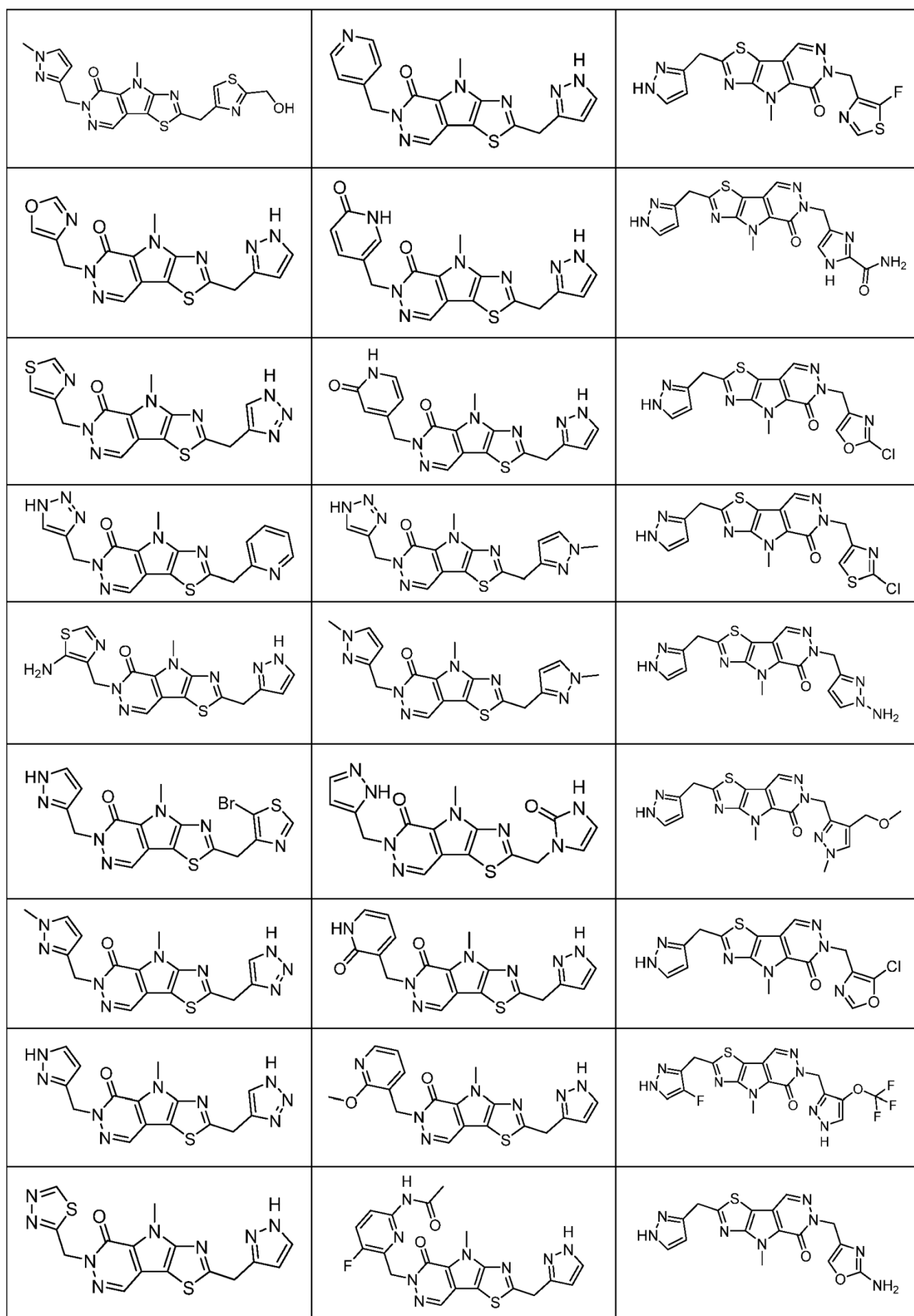
11. Përbërja sipas pretendimit 1 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përzgjidhet nga përbërjet e mëposhtme:

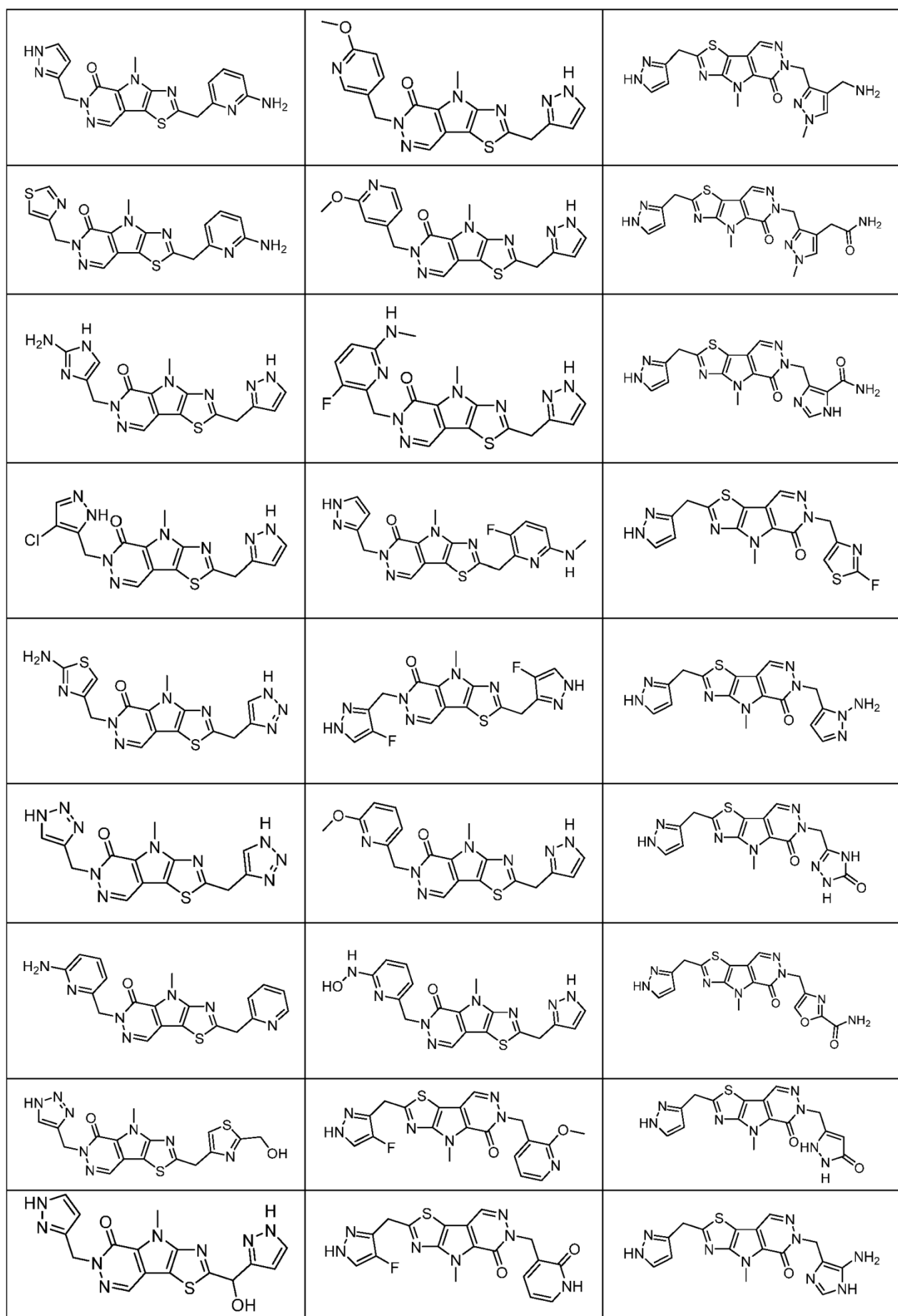




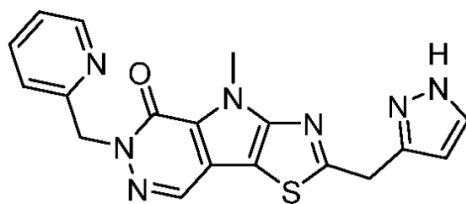




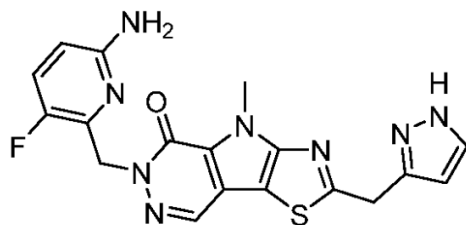




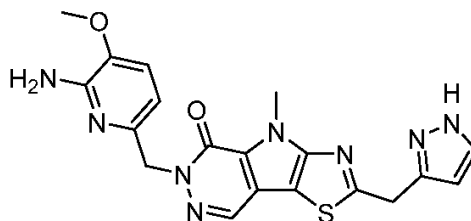
12. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



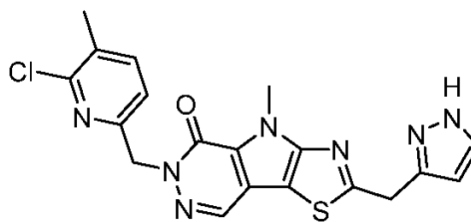
13. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



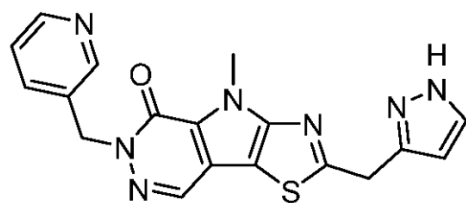
14. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



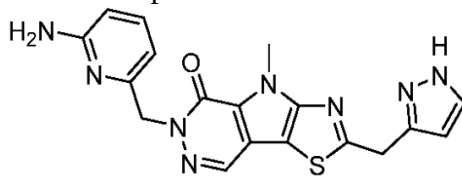
15. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



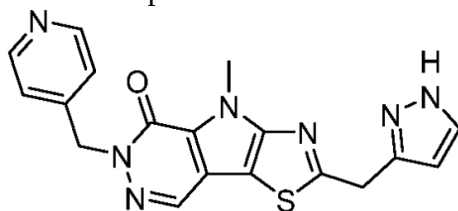
16. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



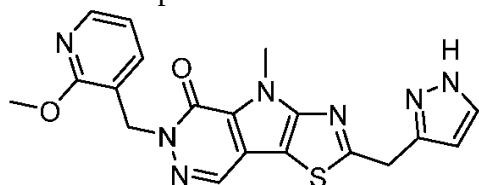
17. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



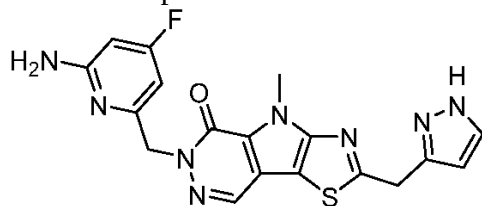
18. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



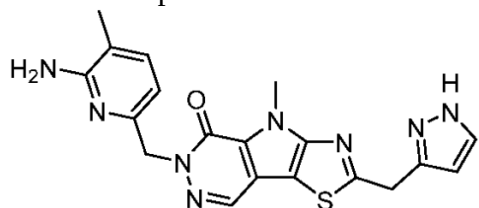
19. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



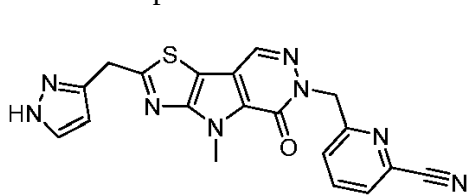
20. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



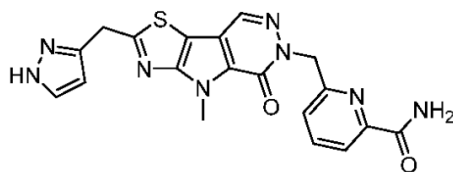
21. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



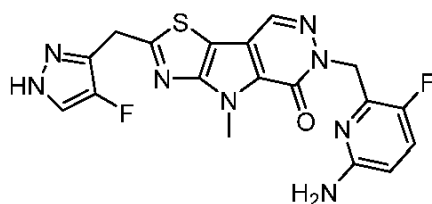
22. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



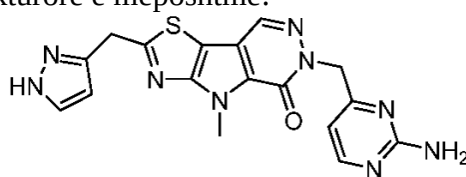
23. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



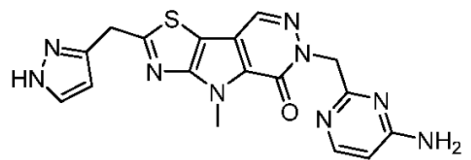
24. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



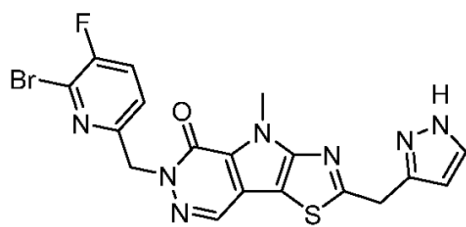
25. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



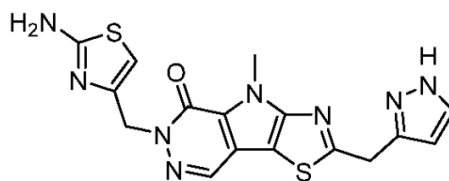
26. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



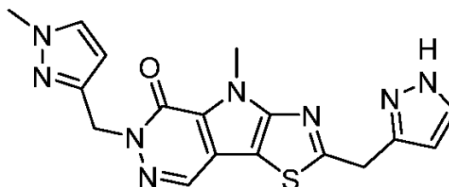
27. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



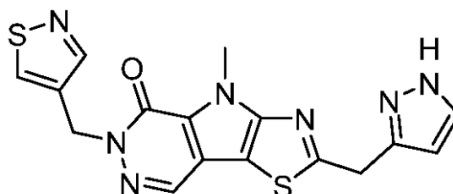
28. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



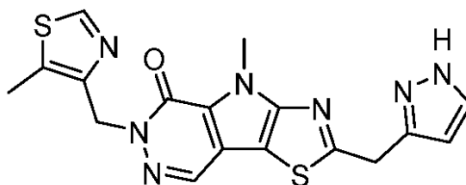
29. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



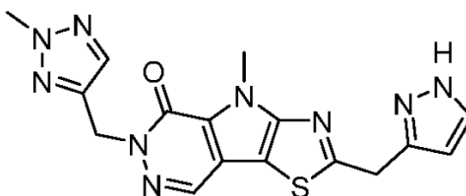
30. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



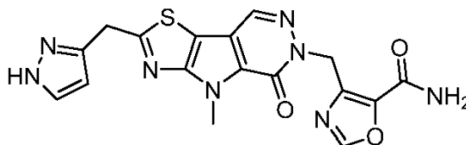
31. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



32. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



33. Një përbërje sipas pretendimit 11 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërja përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



34. Një përbërje farmaceutike përfshin një sasi të efektshme të përbërjes sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-33 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, dhe një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.
35. Njëpërbërje sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-33 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme; ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 34 për përdorim në një metodë për trajtimin e anemisë; ku metoda përfshin administrimin e një sasie të efektshme të përbërjes sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-33 ose një kripe të saj farmaceutikisht e pranueshme; ose përbërjes farmaceutike sipas pretendimit 34, te një subjekt.
36. Përbërja, kripa farmaceutikisht e pranueshme, ose përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 35, ku anemia ështëanemia diseritropoetike.
37. Përbërja, kripa farmaceutikisht e pranueshme, ose përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 35, ku anemia ështëanemi hemolitike; sipas dëshirës ku anemia hemolitike është anemi hemolitike e trashëguar dhe/ose e lindur, anemi hemolitike e fituar, ose anemi si pjesë e një sëmundjeje shumësistemike.
38. Një përbërje sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-33, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme; ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 34, për përdorim në një metodë të trajtimit të sëmundjes së qelizave drapër; ku metoda përfshin administrimin e një sasie të efektshme të përbërjes sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-33 ose një kripe të saj farmaceutikisht e pranueshme; ose përbërjes farmaceutike sipas pretendimit 34, te një subjekt.
39. Një përbërje sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-33, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme; ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 34, për përdorim në një metodë të trajtimit tëtalasemisë, preferohet beta-talasemia, sferocitoza e trashëguar, eliptocitoza e trashëguar, abetalipoproteinemia ose sindroma Bas-sen-Kornzweig, sëmundja e qelizave drapër, hemoglobinuria paroksizmale e natës, anemia hemolitike e fituar ose anemia e sëmundjeve kronike; ku metoda përfshin administrimin e një sasie të efektshme të përbërjes sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-33 ose një kripe të saj farmaceutikisht e pranueshme; ose përbërjes farmaceutike sipas pretendimit 34, te një subjekt.

(11) **10729**

(97) EP3386998 / 10/11/2021

(96) 16812797.5 / 09/12/2016

(22) 18/11/2021

(21) AL/P/ 2021/858

(54) **SINTEZA DIASTEREOSELEKTIVE E DERIVATEVE FOSFAT DHE E PROMEDIKAMENTIT GEMCITABINE NUC-1031**

15/03/2022

(30) 201602185 08/02/2016 GB and 6635CH2015 11/12/2015 IN

(71) NuCana plc and Laurus Labs Limited

3 Lochside Way, Edinburgh EH12 9DT, GB ;Plot No.21 Jawaharlal Nehru Pharma Cit, Parawada,, Visakhapatnam, 531021AP, IN

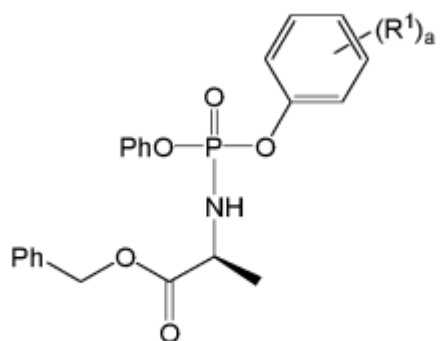
(72) KOTALA, Mani Bushan (, Hyderabad Telangana 500 078) ;DAMMALAPATI, Venkata Lakshmi Narasimha Rao (, Hyderabad Telangana 500 078)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

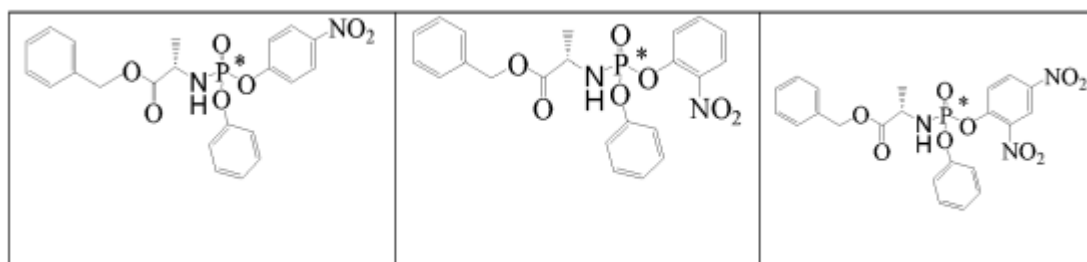
1. Një proces për pasurimin diastereoizomerik të një përbërje të Formulës II;

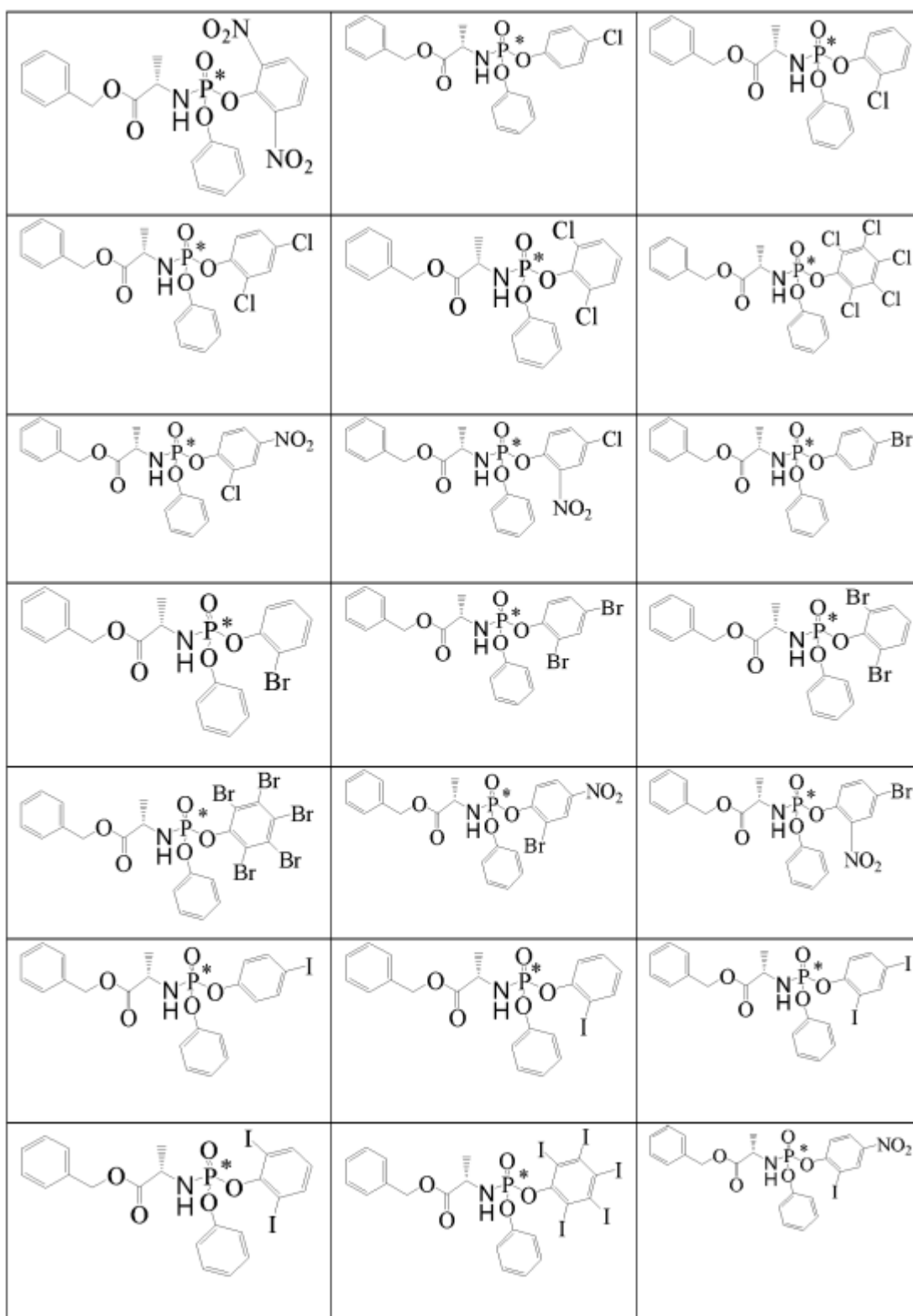


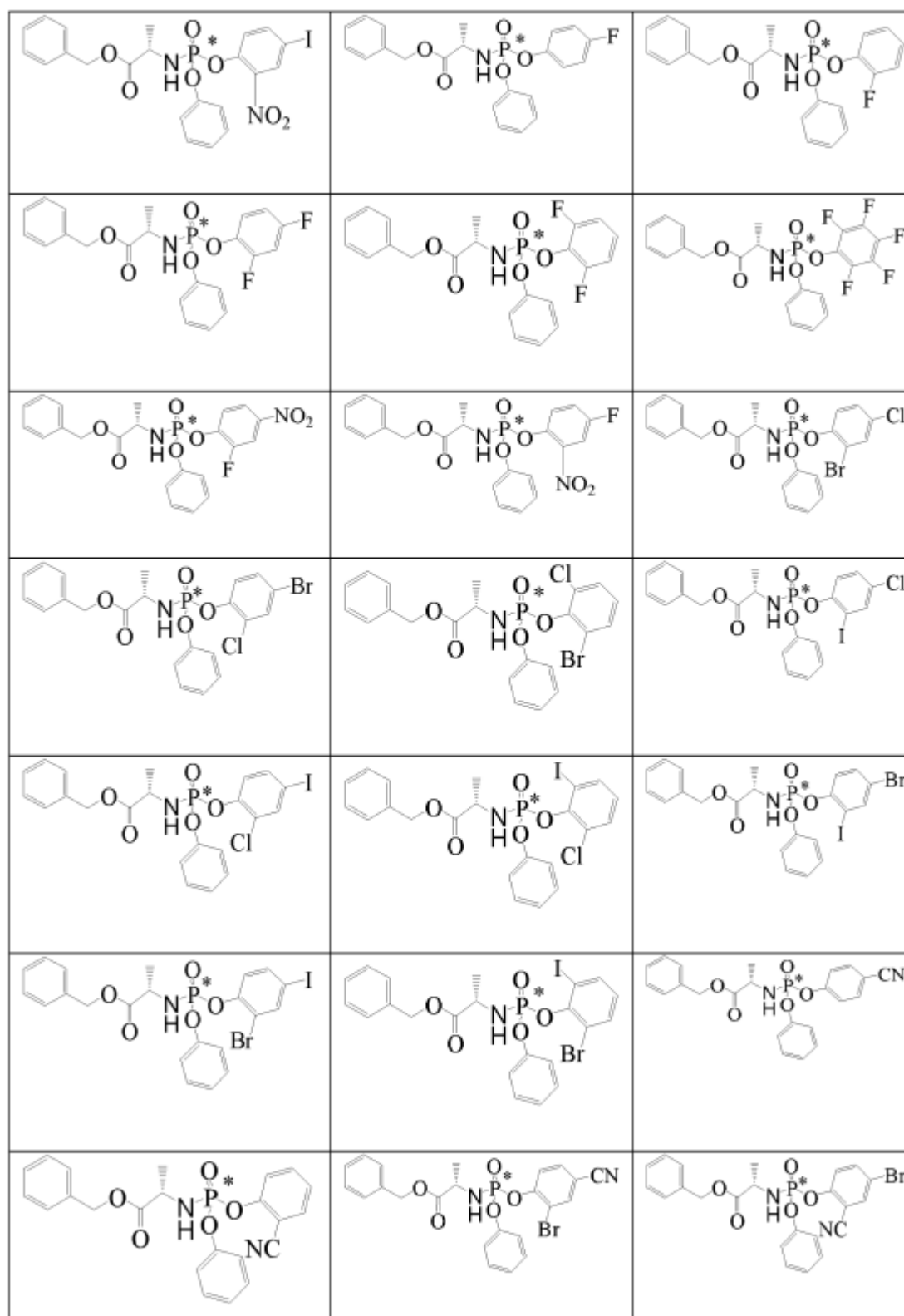
Formula II

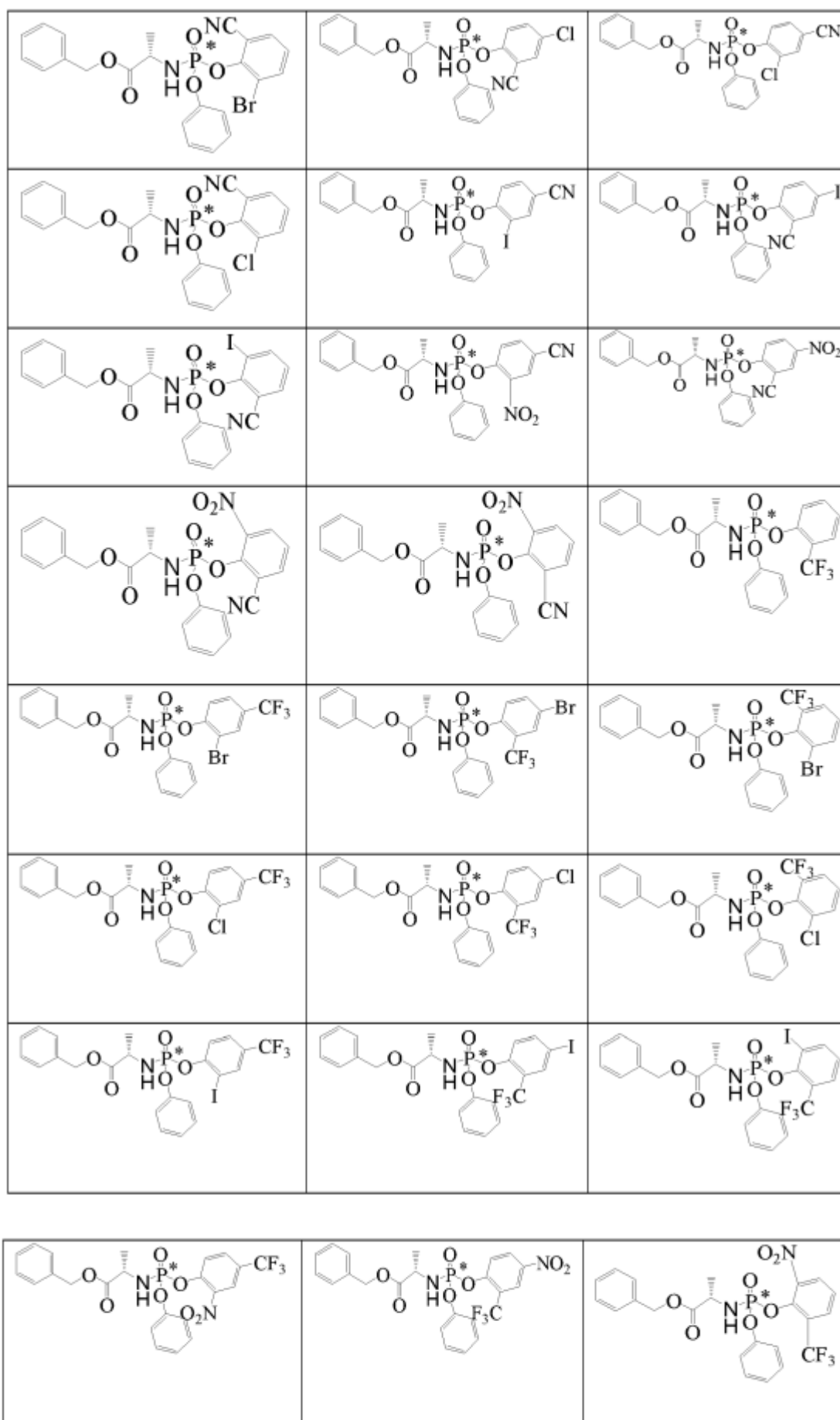
ku R¹ përfaqëson një grup që tërheq elektrone dhe a është një numër i plotë nga 1 deri në 5, procesi që përfshin:

- pezullimin ose shpërbërjen e R-diastereoizomerit të përbërjes së Formulës II; ose një përzierje të (R)- dhe (S)-diastereoizomereve të përbërjes së Formulës II në një tretës (S2);
 - trajtimin e tretësirës ose pezullisë me një bazë aminë organike ose bazë inorganike (B2) për të përfshirë (S)-diastereoizomerin në formë substancialisht diastereomerikisht të pastër; dhe
 - izolimimin e (S)-diastereoizomerit të Formulës II.
2. Një proces i pretendimit 1, ku procesi më tej përfshin formimin e përbërjes së Formulës II si një përzierje të (R)- dhe (S)-diastereoizomereve; dhe ku hapi a) përfshin pezullimin ose shpërbërjen e përzierjes së (R)- dhe (S)-diastereoizomereve të përbërjes së Formulës II në një tretës (S2).
3. Një proces i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku B2 është një bazë aminë organike.
4. Një proces i pretendimit 3, ku baza aminë organike është një bazë aminë organike primare, sekondare, terciare ose ciklike; në mënyrë të preferuar ku baza aminë organike është trietillaminë.
5. Një proces i pretendimit 3, ku një bazë aminë organike është një N-alkilimidazol, imidazol, piridinë ose trialkilaminë opsionalisht e zëvendësuar.
6. Një proces i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku B2 është një bazë inorganike; në mënyrë të preferuar ku baza inorganike është një hidroksid metali alkaline, karbonat metali alkaline, alkoksidi metali alkaline ose ariloksidi metali alkaline.
7. Një proces i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku S2 është një hidrokarbon ose një përzierje që përfshin një hidrokarbon.
8. Një proces i pretendimit 7, ku S2 është heksan ose heptan; ose ku S2 është një përzierje heksan ose heptan dhe një tretës organik polar, përzierja që përfshin mbi 50% të vëllimit heksan ose heptan; në mënyrë të preferuar ku S2 është një përzierje heptan ose heksan dhe etil acetat, përzierja që përfshin mbi 50% të vëllimit heptan ose heksan.
9. Një proces i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku hapi b) përfshin përzierjen e përzierjes së përbërjes së Formulës II dhe bazës B2 për 6 orë ose më gjatë; dhe/ose, ku hapi b) përfshin përzierjen e përzierjes së përbërjes së Formulës II dhe bazës B2 në një temperaturë nga 0 deri në 50 °C.
10. Një proces i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku përbërja e Formulës II është një përbërje e zgjedhur nga:



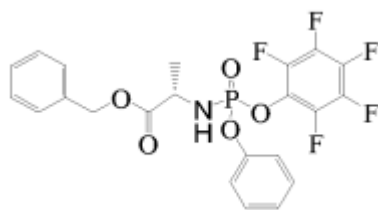




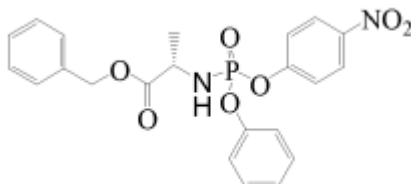


*përfaqëson qendër kirale

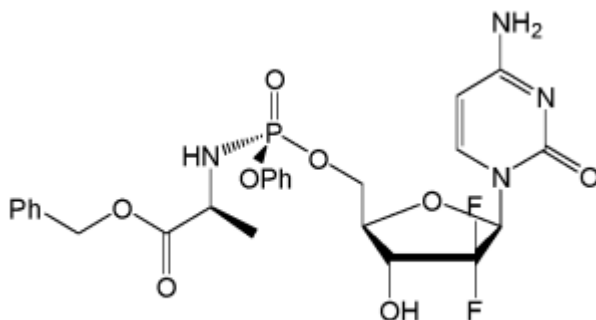
11. Një proces i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku përbërja e Formulës II është:



12. Një proces i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku përbërja e Formulës II është:



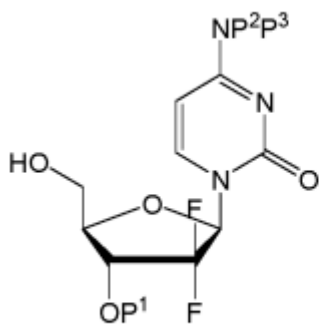
13. Një proces i ndonjërit pretendim 1 deri në 12, procesi që është një proces për përgatitjen e (S)-diastereoizomerit të gemcitabine-[fenil (benzoksi-L-alaninil)] fosfatit (Formula I) në formë substancialisht diastereoizomerikisht të pastër:



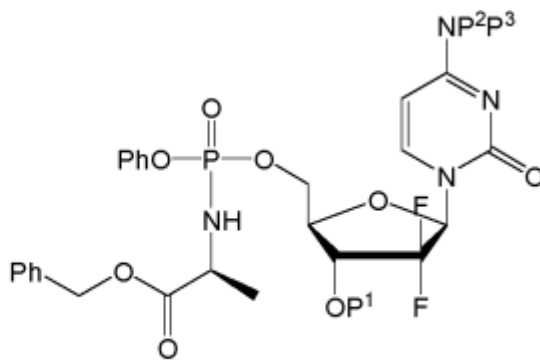
Formula I

proçesi më tej që përfshin hapin d) dhe opsionalisht hapin e):

d) reagimin e një përbërje të (S)-diastereoizomerit të Formulës II të përfutur në hapin c) me një përbërje të Formulës III në praninë e një baze (B1) për të siguruar një përbërje të Formulës IV në formë substancialisht diastereoizomerikisht të pastër; ku P¹, P² dhe P³ në mënyrë të pavarur përfaqëson hidrogjen ose një grup mbrojtës; dhe ku përbërja e Formulës II është në formë substancialisht diastereoizomerikisht të pastër:



Formula III



Formula IV

; dhe

e) ku çdo njëri ose më shumë prej P¹, P² dhe P³ janë grupe mbrojtës, opsionalisht që largojnë grupet mbrojtës P¹, P² dhe P³ nga përbërja e Formulës IV për të siguruar (S)-gemcitabine-[fenil (benzoksi-L-alaninil)] fosfatit në formë substancialisht diastereoizomerikisht të pastër.

14. Një proces i pretendimit 13, ku P¹ është –C(O)OC₁–C₆-alkil ose opsionalisht i zëvendësuar –C(O)OCH₂-aril; në mënyrë të preferuar ku P¹ është –C(O)O^t Bu; dhe në mënyrë të preferuar akoma ku hapi e) është arritur nga reagimi i produktit të hapi d) me një përzierje të C₁–C₄-alkoolit dhe ujit.
15. Një proces i çdo njërit prej pretendimeve 13 deri në 14, ku P² është H; dhe/ose ku P³ është H.
16. Një proces i çdo njërit prej pretendimeve 13 deri në 15, ku B1 është një reagent Grignard; në mënyrë të preferuar ku B1 është ^tBuMgCl.
17. Një proces i çdo njërit prej pretendimeve 13 deri në 16, ku hapi d) është kryer në një tretës eter; në mënyrë të preferuar ku hapi d) është kryer në THF.

(11) **10708**

(97) EP3489239 / 15/09/2021

(96) 18204165.7 / 05/03/2014

(22) 01/12/2021

(21) AL/P/ 2021/883

(54) **PROÇESET DHE NDËRMJETËSIT PËR KRIJIMIN E NJË FRENUESI JAK**

04/03/2022

(30) 201361773659 P 06/03/2013 US

(71) Incyte Holdings Corporation

1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, US

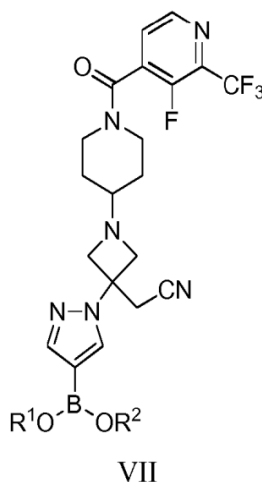
(72) LIU, Pingli (205 Pilot Court, Newark, DE 19702); CAO, Ganfeng (10 Shadow Lane, Chadds Ford, PA 19317); WU, Yongzhong (2 Robert Court, Chadds Ford, PA 19317); XIA, Michael (304 Clubhouse Lane, Wilmington, DE 19810); WANG, Dengjin (2205 F Prior Road, Wilmington, DE 19809)

(74) Gentjan Hasa

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

(57)

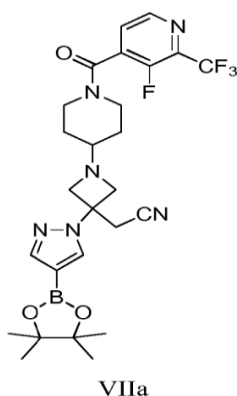
1. Një përbërës i Formulës VII:



ose një kripë e saj; ku:

R¹dhe R²janë secila në mënyrë të pavarur H ose C₁₋₆ alkil; ose R¹dhe R², së bashku me dy atome oksigjen të cilat ato janë lidhur dhe atomi i borit të cili atomet e oksigjenit janë lidhur, formojnë një unazë heterocikloalkili nga 5- në 6-anëtarë, që është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me 1, 2, 3, ose 4 grupe C₁₋₄ alkil.

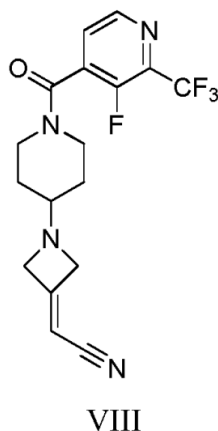
2. Përbërësi i pretendimit 1,ka Formulën VIIa:



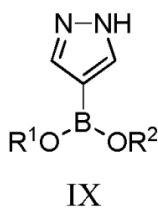
ose një kripë të tij.

3. Një proçes përfshin:

reaksionin e një përbërësi të Formulës VIII:



me një përbërës të Formulës IX:

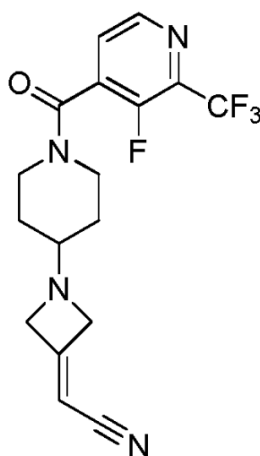


në praninë e një agjenti lidhës për të formuar një përbërës të pretendimit 1; ku:

R¹dhe R²janë secili në mënyrë të pavarur H ose C₁₋₆ alkil; ose
R¹ dhe R², së bashku me dy atome oksigjen të cilat ato janë lidhur dhe atomi i borit të cilin atomet e oksigjenit janë lidhur, formojnë një unazë heterocikloalkili nga 5- në 6-anëtarë, që është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me 1, 2, 3, ose 4 grupe C₁₋₄ alkil.

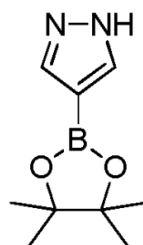
4. Proçesi sipas pretendimit 3, ku agjenti lidhës është 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecene.

5. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 3 në 4, ku përdoret nga 1.05 në rreth 1.2 ekuivalente të agjentit lidhës bazuar në përbërësin e Formulës VIII.
6. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 3 në 5, ku reaksioni i përbërësittë Formulës VIII me përbërësin e Formulës XI është:-
 - (a) kryer me një përbërës tretës që përmban acetonitril; ose
 - (b) kryer me një përbërës tretës që përmban acetonitril në një temperaturë nga rreth 40 °C në rreth 60 °C.
7. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 3 në 6, ku përdoret nga 1 në rreth 1.2 ekuivalente të përbërësin të Formulës IX bazuar në përbërësin e Formulës VIII.
8. Proçesi sipas pretendimit 3, ku proçesi përfshin reaksionin e një përbërësi të Formulës VIII:



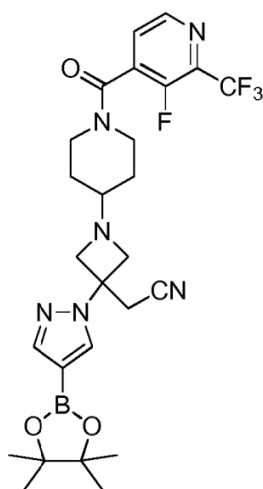
VIII

me një përbërës të Formulës IXa:



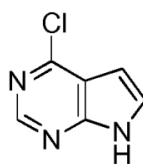
IXa

Në praninë e një agjenti lidhës për të formuar një përbërës të Formulës VIIa:



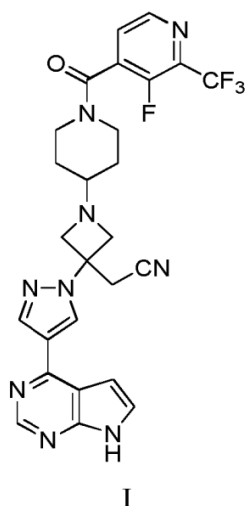
VIIa.

9. Proçesi sipas pretendimit 8, ku agjenti lidhës është 1,8-diazabiklo[5,4,0]undecene.
10. Proçesi sipas pretendimit 8 ose 9, ku është përdorur nga 1.05 në rreth 1.2 ekuivalent të agjentit lidhës bazuar në përbërësin e Formulës VIII.
11. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 8 në 10, ku reaksioni i përbërësit të Formulës VIII me përbërësin e Formulës IXa është:-
 - (a) kryer me një përbërës tretës që përmban acetonitril; ose
 - (b) kryer me një përbërës tretës që përmban acetonitril në një temperaturë nga rreth 40 °C në rreth 60 °C.
12. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 8 në 11, ku përdoret nga 1 në 1.2 ekuivalent të përbërësit të Formulës IXa bazuar në përbërësin e Formulës VIII.
13. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 8 në 12, më tej përfshin reaksionin e përbërësit të Formulës VIIa me një përbërës të Formulës IVa:



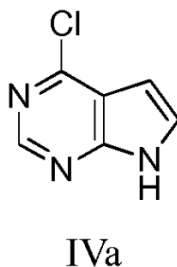
IVa

në kushtet e bashkimit Suzuki për të formuar një përbërës të Formulës I:

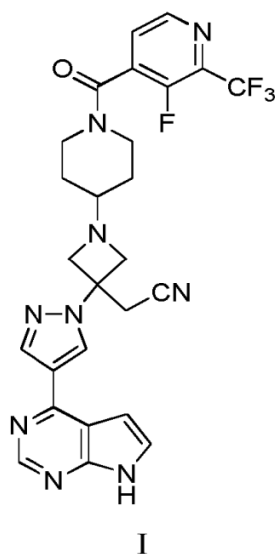


ku kushtet e bashkimit Suzuki përfshijnëngrohjen e një përzjerje reaksioni që përmban përbërësin e Formulës VIIa, përbërësin e Formulës IVa, një katalizator të bashkimit Suzuki, një bazë dhe një komponenttretës të dytë.

14. Proçesi sipas pretendimit 13, ku katalizatori ështëtetrakis(trifenilfosfinë)paladium(0).
15. Proçesi sipas pretendimit 13 ose pretendimit 14, ku baza është bikarbonat natriumi.
16. Proçesi sipas pretendimit 15, ku bikarbonat natriumi është i pranishëm në 4 ekuivalent ose më shumë bazuar në përbërësin e Formulës VIIa.
17. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 13 në 16, ku komponenti tretës i dytë përmban 1,4-dioksan dhe ujë.
18. Proçesi sipas pretendimit 17, ku 1,4-dioksan dhe uji janë të pranishëm në një raport 1:1 në volum.
19. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 13 në 18, ku përbërësi i Formulës VIIa dhe IVa janë të pranishëm në një raport molar 1:1.
20. Proçesi sipas pretendimit 8, më tej përfshin reaksionin e përbërësit të Formulës VIIa me një përbërës të Formulës IVa:

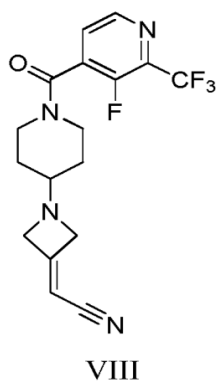


në kushtet e bashkimit Suzuki për të formuar një përbërës të Formulës I:



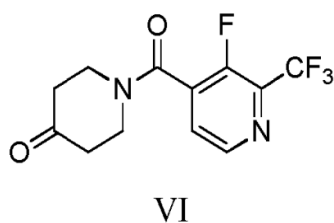
ku kushtet e bashkimit Suzuki përfshijnë ngrohjen e një përzierje reaksioni që përmban përbërësin e Formulës VIIa, përbërësin e Formulës IVa, tetrakis(trifenilfosfin)paladium(0), bikarbonat natriumi dhe një komponent tretës të dytë, ku komponenti tretës i dytë përmban ujë dhe 1,4-dioksan.

21. Një përbërës i Formulës VIII:

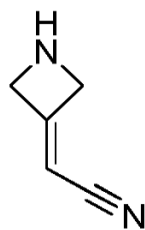


ose një kripë e tij.

22. Një proces për përgatitjen e një përbërësi të pretendimit 21, ose një kripëtë tij, përfshin reaksionin e një përbërësi të Formulës VI:



me një përbërës të Formulës X:



X

ose një kripë e tij, në praninë e një agjenti reduktues.

23. Proçesi sipas pretendimit 22, ku përbërësi i Formulës X, ose një kripë e tij, është 2-(azetidin-3-iliden)acetonitrilhidrokloruri.

24. Proçesi sipas pretendimit 22 ose pretendimit 23, ku agjenti reduktues është:-

- (a) natrium cianoborohidridi ose natrium triacetoksiborohidridi; ose
- (b) natrium triacetoksiborohidridi.

25. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 22 në 24, ku:

- (a) janë përdorur nga rreth 1.5 në rreth 2.5 ekuivalent të agjentit reduktues bazuar në përbërësin e Formulës X, ose një kripë e tij; ose
- (b) janë përdorur rreth 2 ekuivalent të agjentit reduktues bazuar në përbërësin e Formulës X, ose një kripë e tij.

26. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 22 në 25, ku reaksioni i përbërësit të Formulës VI dhe përbërësittë Formulës X, ose një kripë e tyre, krye me një komponent tretës që përmban diklorometan.

(11) **10687**

(97) EP3463308 / 01/12/2021

(96) 17831465.4 / 01/06/2017

(22) 03/12/2021

(21) AL/P/ 2021/894

(54) **FORMULIMET E OKSID-ASPARAGINAZË POLIALKILENI DHE METODAT E PRODHIMIT DHE PËRDORIMIT TË TYRE**

01/03/2022

(30) 201662344249 P 01/06/2016 US; 201662344252 P 01/06/2016 US and 201662344256 P 01/06/2016 US

(71) Servier IP UK Limited

Sefton House, Sefton Park, Bells Hill, Stoke Poges, Slough SL2 4JS, GB

(72) FORNASINI, Gianfranco (, Bethesda, MD 20817); SOUKHAREVA, Nadejda (, Derwood, MD 20855); PHILLIPS, Christopher (, Doylestown, PA 18902)

(74) Gentjan Hasa

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

(57)

1. Një përbërje e liofilizuar e rikonstruktuar përmban:

një oksid-asparaginazë polialkileni me një përqëndrim nga 100 në 5,000 IU për ml të përbërjes në fjalë;

dibazik fosfat natriumi me një përqëndrim nga 0.1 në 0.8 peshë % (wt. %);

monobazik fosfat natriumi me një përqëndrim nga 0.01 në 0.5 peshë % (wt. %);

një kripë me një përqëndrim nga 0.05 në 1 peshë % (wt. %); dhe

një sheqer me një përqëndrim nga 0.1 në 25 peshë % (wt. %),

ku oksid-asparaginazë polialkileni përmban një asparaginazë të lidhur në mënyrë kovalente me një grup oksid polialkileni.

2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku:

- a) përqëndrimi i dibazik fosfat natriumi është nga 0.1 në 0.5 peshë %, ose nga 0.2 në 0.3 peshë %; dhe
- b) përqëndrimi i monobazik fosfat natriumi është nga 0.01 në 0.1 peshë % ose 0.05-0.07 peshë %.

3. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku përqëndrimi i sheqerit është nga 0.5 në 20 peshë %, nga 1 në 10 peshë %, ose nga 4 në 5 peshë %.

4. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku kripa është klorur natriumi, klorur kaliumi, klorur kalciumi, klorur magnezi ose një kombinim i tyre, ku sipas dëshirës kripa është klorur natriumi.

5. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku sheqeri është një monosakarid, një disakarid ose një polisakarid; ku sipas dëshirës sheqeri është saharozë, manitol, maltozë, trehalozë, 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrinë (β -HPCD), laktozë, glukozë, fruktozë, galaktozë, glukozaminë ose kombinim i tyre, akoma ku sipas dëshirës sheqeri është saharozë.

6. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku përqëndrimi i oksid-asparaginazë polialkileni është:

- a) 500 në 1,000 IU për ml të përbërjes në fjalë;
- b) 700 në 800 IU për ml të përbërjes në fjalë; ose
- c) 750 IU për ml të përbërjes në fjalë.

7. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku grupi oksid polialkileni përfshin një grup glikol polietileni, ku sipas dëshirës

- a) grupi glikol polietileni ka një peshë molekulare që varjon nga 2,000 në 10,000 dalton; ose
- b) grupi glikol polietileni ka një peshë molekulare që është 5,000 dalton.

8. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku lidhësi është një lidhës uretan

ose suksinat.

9. Përbërja sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-8, ku përbërja më tej përmban hidroksid natriumi ose acid klorhidrik.

10. Një përbërje e qëndrueshme e liofilizuar për magazinim përmban:

një oksid-asparaginazë polialkileni ;

një tampon që përmban dibasik fosfat natriumi dhe monobazik fosfat natriumi;

një kripë; dhe

një sheqer,

ku përbërja e qëndrueshme e liofilizuar për magazinim është e aftë të formojë përbërjen e ndonjë prej pretendimeve nga 1-9 nëpërmjet rikonstruktimit të përbërjes së qëndrueshme të liofilizuar për magazinim me ujë për injektim (WFI).

11. Një metodë për prodhimin e një përbërje të liofilizuar oksid-asparaginazë polialkileni ku metoda përfshin liofilizimin e një përbërje ujore të përqëndruar që përmban:

(i) një oksid-asparaginazë polialkileni që përmban një grup oksid polialkileni të lidhur në mënyrë kovalente nga një lidhës me një asparaginazë;

(ii) një tampon që përmban dibasik fosfat natriumi dhe monobazik fosfat natriumi;

(iii) një kripë; dhe

(iv) një sheqer

në një mënyrë të mjaftueshme për të prodhuar një përbërje oksid asparaginazë polialkileni të qëndrueshme të liofilizuar për magazinim e pretendimit 10,

ku sipas dëshirës metoda më tej përfshin futjen e një përbërjeje ujrore të përqëndruar brenda një enë dozimi njësi dhe liofilizimin e përbërjes ujore të përqëndruar në një enë dozimi njësi, ku sipas dëshirës ena e dozimit njësi është një flakon, si një flakon prej qelqi hermetikisht i mbyllur.

12. Një përbërje e ndonjë prej pretendimeve nga 1-10 për përdorim në një metodë për të trajtuar një subjekt për një gjendje neoplazike.

13. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 12, ku gjendja neoplazike është një kancer, ku sipas dëshirës kanceri është leucemi, ku sipas dëshirës leucemia është:

(i) leucemia limfoblastike akute (ALL), ose

(ii) leucemia mieloide akute (AML).

14. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 12 ose pretendimit 13, ku subjektit i është përshkruar një regjim trajtimi që përfshin një fazë hyrjeje, një fazë përforcimi dhe një fazë mirëmbajtjeje,

ku sipas dëshirës metoda përfshin administrimin e një dozë njësi të vetme të një subjekti në fazën e hyrjes dhe doza njësi shumëfish gjatë fazës së mirëmbajtjes,

më tej ku sipas dëshirës njësitë e dozimit të shumëfishta administrohen te një subjekt duke i administruar subjektit një njësi dozimi çdo 3 javë ose çdo 2 javë.

15. Përbërja për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 12-14, ku:

- a) subjekti është një i mitur; ose
- b) subjekti është një i rritur.

Një kuti përmban një ose më shumë enë dozimi njësi, secila përmban një përbërje të qëndrueshme të liofilizuar për magazinim sipas pretendimit 10.

(11) **10688**

(97) EP3500973 / 29/09/2021

(96) 17758115.4 / 18/08/2017

(22) 03/12/2021

(21) AL/P/ 2021/895

(54) **PARASHIKIMI DHE LEXIMI I NJË SHENJUESI MBI NJË ARTIKULL**

01/03/2022

(30) 16184920 19/08/2016 EP

(71) SICPA HOLDING SA

Avenue de Florissant 41, 1008 Prilly, CH

(72) SEMPERE, Pablo (119 Impasse des Herons, 01710 Thoiry); HERRERA, Rafael (A-2-8 One Desa ResidenceJalan Bakti 2, Taman DesaKuala Lumpur 58100) ;ZAHND, Daniel (Route de la Bernadaz 11, 1094 Paudex)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një mënyrë për shënimin e një artikulli, mënyra që përfshin hapat e:

- parashikimit (210) të një shenje të parë të paracaktuar të lexueshme nga makineri në artikull, shenja e parë e paracaktuar e lexueshme nga makina është e dukshme në një gjendje të parë të paracaktuar ndricimi dhe përfshin elementë të tipit të parë dhe të dytë;
- parashikimit (220) të një shenje të dytë të paracaktuar të lexueshme nga makineri në artikull që të paktën pjesërisht mbivendoset me shenjën e parë, shenja e dytë e paracaktuar e lexueshme nga makina është e dukshme vetëm në një gjendje të dytë të paracaktuar ndricimi të ndryshme nga gjendja e parë e ndricimit; and

karakterizuar në atë që përfshin hapat e mëtejshëm të:

- ndricimit të shenjave në gjendjen e dytë të ndricimit për të nxjerrë (230) informacion nga shenjat, ku informacioni varet nga një marrëdhënie pozicionale midis shenjës së parë të dhënë në artikull dhe shenjës së dytë të dhënë në artikull, informacioni është:

a) një paraqitje e një shenjeje të tretë të lexueshme nga makineritë e formuar nga pjesët e mbivendosura të shenjave të para dhe të dyta dhe të përcaktuara si elementët e tipit të parë dhe të dytë të shenjës së parë që janë të dukshme në shenjën e dytë në gjendjen e dytë të ndricimit; ose

b) duke u përcaktuar si një distancë ose shkallë e rrotullimit të shenjës së dytë në lidhje me një ose më shumë shenja referimi të shenjës së parë, ku shenjat e referencës së shenjës së parë janë të dukshme në gjendjen e dytë të ndricimit;

- depozitimit të informacionit të derivuar për artikullin në bazën e të dhënave (300).

2. Mënyra e pretendimit 1, ku informacioni i përfutur jepet mbi artikull.

3. Mënyra e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku çdo shenjë e parë, e dytë dhe e tretë është një barkod i përpiluar nga elementë të tipit të parë dhe të dytë.
4. Mënyra e pretendimit 3, ku barkodi është një barkod dy dimensional.
5. Mënyra e pretendimit 4, ku barkodi është barkod simetrik, barkod asimetrik ose një kod QR.
6. Një aparat (1000) për të dhënë një shenjë në një artikull, aparati që përfshin mjete për kryerjen e hapave të mënyrës së secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, dhe që përfshin më tej burimet e përpunimit të konfiguruar për të zbatuar mënyrën e përmendur.
7. Aparati (1000) i pretendimit 6, ku burimet e përpunimit përfshijnë një njësi përpunimi dhe një njësi memorie, njësia e memories është konfiguruar për të ruajtur kodin e ekzekutueshëm nga njësia përpunuese.
8. Një program kompjuterik që përmban kod të ekzekutueshëm nga njësia e përpunimit e aparatit të pretendimit 7 në mënyrë që të kryejë hapat e mënyrës së pretendimeve 1 deri në 5.
9. Një produkt programi kompjuterik që përfshin një medium të prekshëm që ruan kodin e programit kompjuterik të pretendimit 8 për të kryer hapat e mënyrës së pretendimeve 1 deri në 5.

(11) **10692**

(97) EP3811927 / 17/11/2021

(96) 20162018.4 / 10/03/2020

(22) 03/12/2021

(21) AL/P/ 2021/896

(54) **NJË FORMË DOZIMI E QËNDRUESHME PARENTERALE E CENTRORELIKS ACETAT**
02/03/2022

(30) 201921043355 24/10/2019 IN

(71) Sun Pharmaceutical Industries Ltd

Sun House, Plot N°. 201 B/1 Western Express Highway Goregoan (E), 400063 Mumbai, Maharashtra, IN

(72) THENNATI, Rajamannar (, 390 012 Baroda); JOSHI, Jaydip (, 390 012 Baroda); THUMMAR, Rakesh (, 390 012 Baroda); AGRAWAL, Sudeep (, 390 012 Baroda); BHOWMICK, Subhas Balaram (, 390 012 Baroda) ;YADAV, Arunkumar (, 390 012 Baroda)

(74) Krenar Loloçi

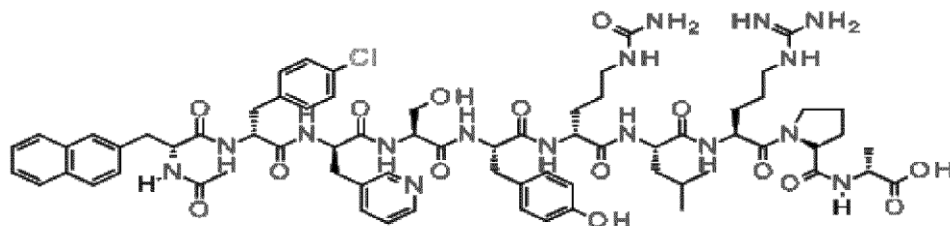
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57)

1. Një formë dozimi parenterale që përfshin:

një tretësitë ujore të qëndrueshme, të gatshme për injektim steril, që përfshin:

- (i) Cetoreliks, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, në një sasi prej 0.25mg/ml,
- (ii) acid laktik për të rregulluar pH në rangun prej 3 deri në 5,
- (iii) Papastërtinë A, një decapeptid të formulës I në një sasi më pak se 1% w/v të bazës Cetoreliks,



Formula I,

(iv) një agjent ozmotik, dhe

(v) ujë për injektim.

2. Forma e dozimit parenterale sipas pretendimit 1, ku agjenti ozmotik është i pranishëm në një sasi të mjaftueshme për ozmalitetin e tretësirës në rangun prej 250 deri në 375 mOsm/Kg.
3. Forma e dozimit parenterale sipas pretendimit 1, ku tretësira ujore e qëndrueshme, e gatshme për injektim, është e pranishme në një rezervuar të një pajisje injektimi.
4. Forma e dozimit parenterale sipas pretendimit 3, ku pajisja e injektimit është një shiringë e parambushur.
5. Forma e dozimit parenterale sipas pretendimit 3, ku pajisja e injektimit është një auto-injektor.
6. Forma e dozimit parenterale sipas pretendimit 5, ku pajisja e injektimit është një auto-injektor stilolaps.
7. Forma e dozimit parenterale sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6, ku tretësira ujore, sterile është e qëndrueshme për të paktën 1 muaj në temperaturë 25°C dhe lagështi relative 60 %.
8. Forma e dozimit parenterale sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6, ku tretësira ujore, sterile është e qëndrueshme për të paktën 3 muaj në temperaturë 25°C dhe lagështi relative 60 %.
9. Forma e dozimit parenterale sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6, ku tretësira ujore, sterile është e qëndrueshme për të paktën 6 muaj në temperaturë 25°C dhe lagështi relative 60 %.
10. Forma e dozimit sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6, ku forma e dozimit parenterale është e përshtatshme për përdorim nënlëkuror.
11. Forma e dozimit parenterale sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6, ku forma e dozimit parenterale është e përshtatshme për përdorim intramuskular.
12. Një formë dozimi parenterale sipas pretendimit 1, për përdorim në frenimin e rritjeve të parakohshme të hormonit luteinizues tek gratë që i nënshtrohet stimulimit të kontrolluar të vezoreve.

(11) **10693**

(97) EP3590962 / 29/09/2021

(96) 19165430.0 / 23/10/2015

(22) 03/12/2021

(21) AL/P/ 2021/897

(54) **ANTITRUPA ME NJË DOMEN TË VETËM TË DREJTUARA KUNDËR ANTIGJENEVE BREND AQELIZORE**

02/03/2022

(30) 201462067908 P 23/10/2014 US; 201562148656 P 16/04/2015 US; 201562188353 P 02/07/2015 US and 201562210795 P 27/08/2015 US

(71) Singh Molecular Medicine, LLC

4708 Rue Bordeaux, Lutz, FL 33558, US

(72) Singh, Sunanda (4708 Rue Bordeaux, Lutz, Florida 33558)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një polipeptid i izoluar, polipeptidi i izoluar që përfshin një antitrup me një domen të vetëm anti-KRAS (sdAb) që përfshin sekuencën amino acide siç është vendosur në SEQ ID NO:2.

2. Një polipeptid i izoluar i pretendimit 1, ku polipeptidi është një antitrop me një domen të vetëm anti-KRAS (sdAb), ku sdAb anti-KRAS përfshin sekuencën amino acide siç është vendosur në SEQ ID NO:2.
3. SdAb siç pretendohet në pretendimin 2, për përdorim si një medikament.
4. SdAb për përdorimin siç pretendohet në pretendimin 3, ku subjekti është një gjitar; në mënyrë të preferuar një njeri.
5. SdAb për përdorimin siç pretendohet në pretendimin 3 ose pretendimin 4, ku sdAb është administruar në kombinim me një ose më shumë përbërje, në mënyrë të preferuar ku një ose më shumë përbërje është një frenues transkriptues.
6. SdAb për përdorimin siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 3 deri në 5, ku medikamenti është për administrim intravenoz, administrim intramuskular, administrim oral, administrim rektal, administrim enteral, administrim parenteral, administrim intraokular, administrim subkutan, administrim transdermal, administrim si pika syri, administrim si sprej për hundë, administrim me inhalacion ose nebulizim, administrim topik, dhe administrim si një ilaç i implantueshëm.
7. Një metodë e matjes së niveleve të një sdAb siç pretendohet në pretendimin 2 në një mostër nganjë subjekt, metoda që përfshin hapat e:
 - a) gjenerimin e një antitropi monoklonal të miut të drejtuar kundër një ose më shumë domeneve të një polipeptidi që përfshin sekuencën amino acide siç është vendosur në SEQ ID NO:2;
 - b) kryerjen e një analizë imunologjike sasiore në një mostër nga subjekti, ku analiza imunologjike sasiore mund të përfshijë në mënyrë opsionale një analizë imunosorbente të lidhur me enzimën (ELISA), etiketimin specifik të analitit dhe analizën e rimarrjes (SALRA), kromatografinë me lëng, spektrometrinë e masës, renditjen e qelizave të aktivizuara nga fluoreshenca, ose një kombinim të tyre, me antitropin monoklonal të miut dhe mostrën për të përcaktuar sasinë e sdAb në një subjekt; dhe
 - c) kuantifikimin e sasisë së sdAb në subjekt.

(11) **10694**

(97) EP3447061 / 24/11/2021

(96) 18178715.1 / 29/02/2012

(22) 06/12/2021

(21) AL/P/ 2021/898

(54) **FORMULIM FARMACEUTIK QË PËRFSHIN NJË DERIVAT TË FOSFORAMIDATIT TË 5-FLUORO-2'-DEOKSIURIDINËS PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E KANCERIT**

02/03/2022

(30) 201103582 01/03/2011 GB and 201105660 01/04/2011 GB

(71) NuCana plc

3 Lochside Way, Edinburgh EH12 9DT, GB

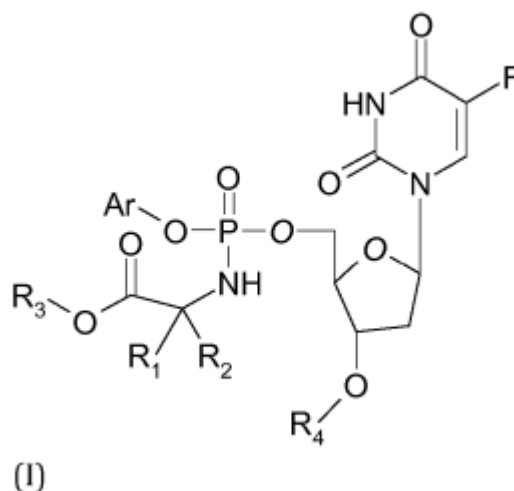
(72) BALZARINI, Jan (, 3001 Heverlee); SLUSARCYZK, Magdalena (, Cardiff, CF14 1PE); GONCZY, Blanka (, Cardiff, CF24 4JE); MURZIANI, Paola (, Cardiff, CF23 5QU) ;MCGUIGAN, Christopher (, Cardiff, CF14 2EH)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një formulim farmaceutik i përshtatshëm për administrim intravenoz, formulimi i sipërpërmendur që përfshin një përbërje të formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme, hidrat ose tretës të tij, dhe një eksipient, mbartës ose hollues farmaceutikisht të pranueshëm:



ku

Ar është një pjesë aril biciklike e bashkuar ose një pjesë aril monociklike, secila prej këtyre pjesëve aril është karbociklike ose heterociklike dhe është opsionalisht e zëvendësuar;

R₃ është alkil, i cili është opsionalisht i zëvendësuar;

R₄ është H ose alkoil;

R₁ dhe R₂ janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej H dhe alkil, ose R₁ dhe R₂ bashkë formojnë një varg alkilen në mënyrë që të sigurojë, bashkë me atomin C te i cili ata janë bashkangjitur, një sistem ciklik, ose një prej R₁ dhe R₂ përfshin një varg alkilen të bashkangjitur te N, atomi H i bashkangjitur te N mungon dhe një prej R₁ dhe R₂ përfshijnë H ose alkil, ndonjëra prej pjesëve alkil të sipërpërmendura ose vargjeve alkilen mund të jenë të zëvendësuar;

ku përbërja nuk është një përbërje që ka, në kombinim, Ar si fenil i zëvendësuar, R₃ si CH₃, R₄ si H, një prej R₁ dhe R₂ si H dhe një prej R₁ dhe R₂ si CH₃.

2. Formulimi sipas pretendimit 1 ku Ar është 1-naftil.

3. Formulimi sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2 ku R₄ është H.

4. Formulimi sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ku R₃ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej benzil dhe elemente të grupit që përfshin C₁ deri në C₁₀ alkile.

5. Formulimi sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4 ku R₁ dhe R₂ korrespondojnë me pjesët e bashkangjitura te atomi C alfa në L-alaninë.

6. Formulimi sipas pretendimit 1 formulimi i sipërpërmendur që përfshin një përbërje të zgjedhur nga grupi që përfshin:

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil(benzoksi-L-alaninil)]fosfat (CPF 381) 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil(etoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF383) 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil(isopropoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF384) 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil (cikloheksoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF508)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[p-nitro-fenil(etoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF430)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil (benzoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF373)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil (metoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF385)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil (etoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF386)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil (isopropoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF387)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil (cikloheksoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF509)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil (benzoksi- α,α -dimetilglicinë)] fosfat (CPF393)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil (etoksi- α,α -dimetilglicinë)] fosfat (CPF394)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil (benzoksi- α,α -dimetilglicinë)] fosfat (CPF395)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil (etoksi- α,α -dimetilglicinë)] fosfat (CPF396)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil(benzoksi-L-prolinil)] fosfat (CPF583) 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil(benzoksi-L-prolinil)] fosfat (CPF577)

5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil(3,3-dimetil-1-butoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF585)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil-(ciklobutoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF578)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil-(ciklopropilmetanoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF579)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil-(tetrahidropiroksi-L-alaninil)] fosfat (CPF580)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil-(pentoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF581)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil-(ciklopentoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF582)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil-(2-indanoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF597)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil-(benzoksi-L-metioninil)] fosfat (CPF586)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil-(benzoksi-L-fenilalaninil)] fosfat (CPF587)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil-(2,2-dimetilpropoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF588)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil-(butoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF589)
 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil(benzoksi-L-leucinil)] fosfat 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil(benzoksi-L-isoleucinil)] fosfat 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil(benzoksi-L-fenilalaninil)] fosfat 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[fenil(pentoksi-L-metioninil)] fosfat 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil(hezkoksi-L-alaninil)] fosfat 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil(pentoksi-L-leucinil)] fosfat 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil(benzoksi-L-leucinil)] fosfat 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil(pentoksi-L-isoleucinil)] fosfat 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil(pentoksi-L-fenilalaninil)] fosfat 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil(benzoksi-L-metioninil)] fosfat 5-Fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil(pentoksi- α,α -dimetilglicinë)] fosfat, dhe kripë, hidrat dhe tretës të tij.

7. Një formulim i pretendimit 6, ku formulimi përfshin 5-fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil (benzoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF373) ose një kripë, hidrat dhe tretës të tij.
8. Një formulim i pretendimit 7, ku formulimi përfshin 5-fluoro-2'-deoksiuridine-5'-O-[1-naftil (benzoksi-L-alaninil)] fosfat (CPF373).
9. Një formulim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku formulimi është një tretësirë ujore ose pezulli.
10. Një formulim i pretendimit 9, ku tretësira ujore ose pezullia përfshin një transportues ujqor të zgjedhur nga tretësira Ringers dhe klorur natriumi izotonik.
11. Një formulim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku formulimi është për përdorim në trajtimin e kancerit.
12. Një formulim për përdorim i pretendimit 11, ku kanceri i sipërpërmendur është zgjedhur nga kanceri gastrointestinal, leucemia, limfoma, kanceri pankreatik, kanceri i prostatës, kanceri i mushkërive, kanceri i gjirit, kanceri i qafës së mitrës, kanceri i kokës dhe i qafës dhe kanceri ovarian.
13. Një formulim për përdorim i pretendimit 12 ku kanceri i sipërpërmendur është kancer gastrointestinal.
14. Një formulim për përdorim i pretendimit 13 ku kanceri gastrointestinal i sipërpërmendur është zgjedhur nga kanceri ezofageal, kanceri gastrik, kanceri i zorrës së hollë, kanceri i stomakut dhe kanceri i zorrës së trashë dhe rektumit.
15. Një formulim për përdorim i pretendimit 14 ku kanceri gastrointestinal i sipërpërmendur është kanceri i zorrës së trashë dhe rektumit.

(11) **10695**

(97) EP3411388 / 17/11/2021

(96) 17703097.0 / 31/01/2017

(22) 06/12/2021

(21) AL/P/ 2021/899

(54) **GLIKOPROTEINA G E CUNGUAR E VIRUSIT HERPES SIMPLEKS 2**

02/03/2022

(30) 1650122 01/02/2016 SE

(71) Simplexia AB

Erik Dahlbergsgatan 11A, 411 26 Göteborg, SE

(72) LILJEQVIST, Jan-Åke (, 412 61 Göteborg)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një **proteinë** që përfshin **një version të cunguar të proteinës HSV-2 mgG-2**, proteina në fjalë përfshin:

(i) një rajon ekstraqelizor të mgG-2 (EX-mgG-2), ose një version të cunguar të saj, **prej të paktën 285 amino acide**; rajoni ekstraqelizor në fjalë ose versioni i cunguar i saj që ka të paktën 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ose 99 % njëllojshmëri sekuence (%SI) me një fragment peptide të gjatësisë përkatëse prezente në SEQ ID NO: 3;

(ii) një rajon transmembrane i cunguar i mgG-2 (t-TMR-mgG-2) të 4 deri në 5 amino acide; rajoni transmembrane i cunguar në fjalë që ka të paktën 80 % njëllojshmëri sekuence (%SI) me një fragment peptide të gjatësisë përkatëse prezente në SEQ ID NO: 12; dhe

(iii) një rajon ekstraqelizor të mgG-2 (IC-mgG-2), ose një version të cunguar të saj, **prej të paktën 18 amino acide**; rajoni ekstraqelizor në fjalë ose versioni i cunguar i saj që ka të paktën 90 % ose 95 % njëllojshmëri sekuence (%SI) me një fragment peptide të gjatësisë përkatëse prezente në SEQ ID NO: 8.

2. Proteina sipas pretendimit 1, ku rajoni transmembrane i cunguar **(t-TMR-mgG-2)** ka një sekuencë amino acidi të SEQ ID NO: 7.

3. Proteina sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku **rajoni ekstraqelizor i mgG-2 (EX-mgG-2)** është i cunguar.

4. Proteina sipas pretendimit 3, ku **rajoni ekstraqelizor i cunguar i mgG-2 (EX-mgG-2)** ka të paktën 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ose 99 % s njëllojshmëri sekuence (%SI) me një fragment peptide të gjatësisë përkatëse prezente në SEQ ID NO: 3.

5. Proteina sipas pretendimit 3 ose pretendimit 4, ku **rajoni ekstraqelizor i cunguar i mgG-2 (EX-mgG-2)** përfshin të paktën 290, 295, ose 300 amino acide.

6. Proteina sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku **rajoni ekstraqelizor i mgG-2 (IC-mgG-2)** është cunguar.

7. Proteina sipas pretendimit 6, ku **rajoni ekstraqelizor i cunguar i mgG-2 (IC-mgG-2)** përfshin të paktën 20, 22, 24 ose 26 amino acide.

8. Proteina sipas pretendimit 1, ku proteina në fjalë përfshin:

- (i) amino acide 345-649 të rajonit ekstraqelizor (SEQ ID NO: 3) të mgG-2;
- (ii) amino acide 667-670 të TMR (SEQ ID NO: 7) të mgG-2; dhe
- (iii) amino acide 671-698 të rajonit ekstraqelizor (SEQ ID NO: 8) të mgG-2.

9. Proteina EXCT4-mgG-2 sipas pretendimit 8, që ka një sekuencë amino acide siç përcaktohet në SEQ ID NO: 5, ose një sekuencë amino acide me të paktën 90 % njëllojshmëri sekuence me SEQ ID NO: 5.

10. Një përbërje farmaceutike që përfshin një proteinë siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 9, së bashku me një ose më shumë komponentë të zgjedhur nga grupi i përbërë nga ndihmës, stabilizues, zbutës, surfaktantë, kripëra dhe prezervativë.

11. Një proteinë siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 9, për përdorim në terapi.

12. Një proteinë siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e çrregullimit të lidhur me virusin herpes simpleks 2 (HSV-2).

13. Një vaksinë HSV-2 që përfshin një proteinë përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 9.

14. Një vaksinë HSV-2 sipas pretendimit 13, ku proteina është EXCT4-mgG-2, që ka një sekuencë amino acide siç përcaktohet në SEQ ID NO:5.

15. Një acid nukleik i izoluar që kodon një proteinë sic përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 9.

16. Acidi nukleik i izoluar i pretendimit 15, që përfshin sekuencën nukleotide të vendosur në SEQ ID NO: 17.

17. Një vektor që përfshin një acid nukleik sic përcaktohet në pretendimin 15 ose 16.

18. Një qelizë që përfshin vektorin e pretendimit 17.

(11) **10704**

(97) EP2885288 / 06/10/2021

(96) 13752768.5 / 13/08/2013

(22) 07/12/2021

(21) AL/P/ 2021/900

(54) **14-ANALOGË PIRIDAZINE TË ZËVENDËSUAR DHE METODAT PËR TRAJTIMIN E GJENDJEVE TË LIDHURA-ME DEFICENCËN-SMN**

03/03/2022

(30) 201261682448 P 13/08/2012 US

(71) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

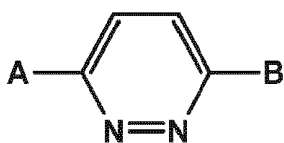
(72) SUNG, Moo (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139); CHEUNG, Atwood (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139); CHIN, Donovan Noel (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139); DALES, Natalie (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139); FAZAL, Aleem (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139); HURLEY, Timothy Brian (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139); KERRIGAN, John (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139); O'BRIEN, Gary (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139); SHU, Lei (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139); SUN, Robert (11 Lamplight Circle, Natick, MA 01760)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një përbërje ose kripë e saj sipas Formulës (I)

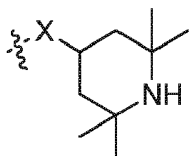


(I)

ku

A është 2-hidroksi-fenil e cila është e zëvendësuar me 0, 1, 2, ose 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C₁-C₄alkil, haloC₁-C₄alkil, C₁-C₄alkoksi, hidroksi, ciano, halogjen, amino, mono- dhe di-C₁-C₄alkilamino, heteroaril dhe C₁-C₄alkil zëvendësuar me hidroksi ose amino, secili heteroaril ka 5 ose 6 atome unazorë, 1 ose 2 heteroatome unazorë zgjedhur nga N, O dhe S dhe zëvendësuar me 0, 1, ose 2 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C₁-C₄alkil, mono- dhe di-C₁-C₄alkilamino, hidroksiC₁-C₄alkilamino, hidroksiC₁-C₄alkil, 4-7elemente heterocikleC₁-C₄alkil, aminoC₁-C₄alkil dhe mono- dhe di-C₁-C₄alkilaminoC₁-C₄alkil; dhe

B është



ku X është O ose N(Me); ose

një përbërje, ose kripë e saj, zgjedhur nga grupi i përbërë prej

2-(6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-piridazin-3-il)fenol;

N-allil-3-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzamide;

5-(4-amino-1H-pirazole-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

5-(3-amino-pirazol-1-il)-2-{6-[metil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino]-piridazin-3-il}-fenol;

5-(5-amino-1H-pirazol-1-il)-2-(6-(metil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

2-{6-[(2-hidroksi-etil)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino]-piridazin-3-il}-5-pirazol-1-il-fenol;

5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoksi)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometoksi)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometoksi)fenol;

4-(3-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(trifluorometoksi)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-one;

3-metoksi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenol;

5-(1-ciklopentil-1H-pirazol-4-il)-3-metoksi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

3',5-Dimetoksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-ol;

3-(benziloksi)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloksazol-2-il)fenol;

3-(ciklopropilmetoksi)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-piridazin-3-il)-5-(5-metiloksazol-2-il)fenol;

5-(1H-pirazol-1-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

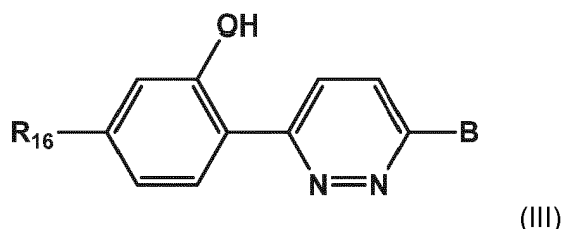
3-hidroksi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrile;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)fenol;

4-(ciklopent-1-en-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;
 4-(4-hidroksi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-2-ol;
 4-(4-hidroksi-3-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-one;
 4-(4-hidroksi-3-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)fenil)piridin-2-ol;
 4-hidroksi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)benzamide;
 3-fluoro-5-(2-metoksipiridin-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol
 kripë hidrokloride;
 4-(3-fluoro-5-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-
 2(1H)-one kripë hidrokloride;
 4-(3-fluoro-5-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1-
 metilpiridin-2(1H)-one kripë hidrokloride;
 5-(3-fluoro-5-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1-
 metilpiridin-2(1H)-one kripë hidrokloride;
 5-(5-metoksipiridin-3-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;
 5-(3-hidroksi-4-(6-metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-2-ol;
 4-(3-hidroksi-4-(6-metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-2-ol;
 5-(6-metoksipiridin-3-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;
 5-(3-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-3-
 (trifluorometil)piridin-2-ol;
 5-(3-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-
 one;
 4-(3-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-
 one;
 5-(2-metoksipiridin-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;
 4-(3-hidroksi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)fenil)piridin-2-ol;
 4-(3-hidroksi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-one;
 5-(3-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-3-ol;
 1-ciklopropil-4-(3-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-
 2(1H)-one;
 5-(ciklopent-1-en-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;
 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;
 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(4-nitro-1H-imidazol-2-il)fenol; dhe

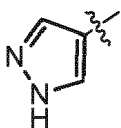
1-(3-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1H-pirazole-4-karboksamide.

2. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, secila përbërje është përfaqësuar nga Formula (III):



ku R₁₆ është një heteroaril me 5 elemente që ka një atom azoti unazor dhe 0 ose 1 heteroatom unazor shtesë zgjedhur nga N, O ose S, ku heteroarili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me C₁-C₄alkil.

3. Përbërja, ose kripa e saj, sipas pretendimit 2, ku R₁₆ është:



4. Një përbërje ose kripë e saj sipas pretendimit 1, zgjedhur nga grupi i përbërë prej
- 2-(6-(metil-(2,2,6,6-tetra-metilpiperidin-4-il)amino)-piridazin-3-il)fenol;
 - 4-hidroksi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrile;
 - 2-{6-[metil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino]-piridazin-3-il}-4-trifluorometil-fenol;
 - 2-fluoro-6-{6-[metil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino]-piridazin-3-il}-fenol;
 - 3,5-dimetoksi-2-{6-[metil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino]-piridazin-3-il}-fenol;
 - 4,5-dimetoksi-2-{6-[metil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino]-piridazin-3-il}-fenol;
 - 5-metoksi-2-{6-[metil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino]-piridazin-3-il}-fenol;
 - 4,5-difluoro-2-{6-[metil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino]-piridazin-3-il}-fenol;
 - 5-fluoro-2-{6-[metil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino]-piridazin-3-il}-fenol;
 - 3-hidroksi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrile;
 - 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol;
 - 5-(5-metil-oksazol-2-il)-2-{6-[metil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amino]-piridazin-3-il}-fenol;

5-((4-hidroksimetil)-1*H*-pirazole-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

5-(1*H*-imidazole-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-(2-morfolino-etil)-1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;

5-pirazol-1-il-2-[6-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-iloksi)-piridazin-3-il]-fenol;

5-(1*H*-Pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)benzene-1,3-diol;

3-metoksi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

3-metoksi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol;

3-metoksi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(piridin-3-il)fenol;

3-etoksi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloksazol-2-il)fenol;

5-chloro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1*H*-pirazol-3-il)fenol;

4-chloro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

4-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

5-fluoro-4-(1*H*-imidazol-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

5-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

5-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1*H*-pirazol-5-il)fenol;

4-(4-(hidroksimetil)-1*H*-pirazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)fenol kripë hidrokloride;

5-chloro-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol kripë hidrokloride;

3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol kripë hidrokloride;

3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol kripë hidrokloride;

5-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)fenol;

5-(1H-imidazol-2-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

5-(1H-imidazol-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)fenol;

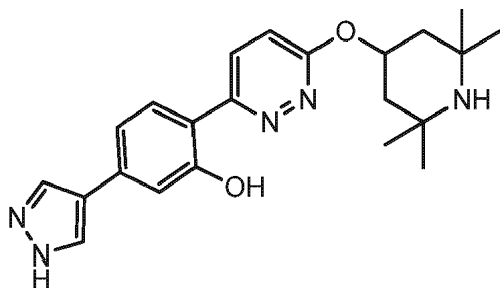
2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenol;

2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenol; dhe

5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol.

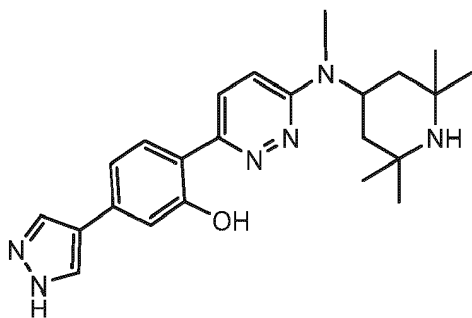
5. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja është 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)fenol që ka formulën:



ose kripa e saj.

6. Një përbërje sipas pretendimit 5, ku përbërja është 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)fenol kripë hidrokloride.

7. Një përbërje sipas pretendimit 1, ku përbërja është 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol që ka formulën:



, ose kripë e saj.

8. Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi efektive terapeutike të një përbërje sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe një ose më shumë mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
9. Një kombinim që përfshin një sasi efektive terapeutike prej një përbërje sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe një ose më shumë ko-agjentë aktivë në mënyrë terapeutike.
10. Një përbërje sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim si një medikament.
11. Një përbërje sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin e një gjendje të lidhur-me deficienën-SMN.
12. Përbërja, ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 11, ku gjendja e lidhur-me deficienën-SMN është atrofia muskulare spinale.
13. Përbërja, ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 12, ku atrofia muskulare spinale është e llojit I (sëmundja Werdnig-Hoffmann).
14. Përbërja, ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 12, ku atrofia muskulare spinale është e llojit II (e ndërmjetme, formë kronike).

15. Përbërja, ose krija farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 12, ku atrofia muskulare spinale është e llojit III (sëmundja Kugelberg-Welander, ose Atrofia Muskulare Spinale Juvenile).

16. Përbërja, ose krija farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 12, ku atrofia muskulare spinale është e llojit IV të fillimit të të rriturve.

(11) **10700**

(97) EP3640345 / 06/10/2021

(96) 19210527.8 / 16/08/2016

(22) 09/12/2021

(21) AL/P/ 2021/902

(54) **METODAT E TRAJTIMIT TË PACIENTËVE ME KANCER ME FRENUES TË FARNESIL TRANSFERAZËS**

03/03/2022

(30) 201562206194 P 17/08/2015 US; 201562218927 P 15/09/2015 US; 201562241019 P 13/10/2015 US; 201662310582 P 18/03/2016 US and 201662372662 P 09/08/2016 US

(71) Kura Oncology, Inc.

12730 High Bluff Drive, Suite 400, San Diego, CA 92130, US

(72) GUALBERTO, Antonio (8 Larch Road, Acton, MA Massachusetts 01720) ;SCHOLZ, Catherine Rose (8 James Millen Road, North Reading, MA Massachusetts 01864)

(74) Krenar Loloci

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

(57)

1. Një frenues farnesiltransferaze (FTI) për përdorim në një metodë për trajtimin e karcinomës së qelizave skuamoze të kokës dhe qafës (HNSCC) në një njeri, ku njeriu në fjalë ka një mutacion aktivizues H-Ras, dhe ku HNSCC në fjalë është në një stad të avancuar, metastatike, relapsore, rekurente ose refraktare.

2. FTI për përdorim të pretendimit 1, ku FTI e përmendur është lonafarnib ose BMS-214662.

3. FTI për përdorim të pretendimit 1 ose 2, ku HNSCC në fjalë është human papilomavirus (HPV)-negative.

4. FTI për përdorim të secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku mutacioni ku mutacioni aktivizues në fjalë H-Ras përfshin të paktën një zëvendësues të aminoacideve në një kodon të zgjedhur nga grupi i përbërë nga G12, G13 dhe Q61.

5. FTI për përdorim të secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku metoda në fjalë përfshin përcaktimin e prezencës së një mutacioni aktivizues H-Ras në një mostër nga njeriu në fjalë.
6. FTI për përdorim të pretendimit 5, ku mostra në fjalë është një biopsi e indeve ose një biopsi tumorale.
7. FTI për përdorim të pretendimit 5 ose 6, ku mutacioni aktivizues në fjalë H-Ras është përcaktuar nga një metodë e zgjedhur nga grupi i përbërë nga sekuencat, Analiza e reaksionit zinxhir polimerazë (PCR), mikrovargëzimi i ADN-së, spektrometria e masës (MS), analiza e polimorfizmit të Nukleotidit të Vetëm (SNP), Kromatografia e Lëngshme Denatyruese me Performancë të Lartë (DHPLC), dhe analiza e Polimorfizmit të Gjatësisë së Fragmentit të Kufizuar (RFLP).
8. FTI për përdorim të secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku FTI në fjalë është administruar në një dozë 1 deri në 1000 mg/kg peshë trupore.
9. FTI për përdorim të secilit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku FTI në fjalë është administruar dy herë në ditë.
10. FTI për përdorim të pretendimit 9, ku FTI në fjalë është administruar në një dozë prej 300 mg, 600 mg ose 900 mg dy herë në ditë.
11. FTI për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku FTI në fjalë administrohet për një periudhë prej një deri në shtatë ditë; dhe/ose
ku FTI në fjalë administrohet në ditët 1 deri në 7 dhe 15 deri në 21 të një cikli trajtimi 28-ditor;
dhe/ose
ku FTI në fjalë administrohet për të paktën 3 cikle ose për të paktën 6 cikle.
12. FTI për përdorim të secilit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku FTI në fjalë administrohet në një dozë prej 300 mg dy herë në ditë për 3 nga 4 javë në cikle të përsëritura 4 javore; ose
ku FTI në fjalë administrohet në një dozë prej 600 mg dy herë në ditë në ditët 1 deri në 7 dhe 15 deri në 21 të një cikli trajtimi 28-ditor; ose
ku FTI në fjalë administrohet në një dozë prej 900 mg dy herë në ditë në ditët 1 deri në 7 dhe 15 deri në 21 të një cikli trajtimi 28-ditor.

13. FTI për përdorim të secilit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku metoda në fjalë përfshin më tej administrimin e terapisë me rrezatim; dhe
ku FTI në fjalë administrohet para, gjatë ose pas rrezatimit.

14. FTI për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku metoda në fjalë përfshin më tej administrimin e një sasie terapeutike efektive të një agjenti të dytë aktiv ose një terapie të kujdesit mbështetës.

15. FTI për përdorimin e pretendimit 14, ku agjenti i dytë aktiv në fjalë zgjidhet nga grupi që përbëhet nga një antitруп anti-EGFR, cisplatin, karboplatin, një taksan, gemcitabinë, dhe metotreksat; ose
ku agjenti i dytë aktiv i përmendur është një antitруп anti-PD1 ose një antitруп anti-PDL1.

(11) **10701**

(97) EP2959005 / 06/10/2021

(96) 14754545.3 / 22/02/2014

(22) 10/12/2021

(21) AL/P/ 2021/907

(54) **PËRDORIM MJEKËSOR QË LIDHET ME SHTRIRJEN TELOMERE**

03/03/2022

(30) 201361768047 P 22/02/2013 US

(71) The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University

Office of the General Counsel Building 170, Third Floor, Main Quad P.O. Box 20386, Stanford, CA 94305-2038, US

(72) RAMUNAS, John (425 Olive Street, Menlo Park, California 94025); YAKUBOV, Eduard (2600 Gramercy Street 332, Houston, Texas 77030); BLAU, Helen M. (580 Cotton Street, Menlo Park, California 94025); COOKE, John (Apt. 845 Arcadian Kirby 7550 Kirby Drive, Houston, Texas 77030)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

1. Një komponim që përmban një acid ribonukleik sintetik që përmban të paktën një nukleosid të modifikuar dhe që kodon për një transkriptazë të kundërt të telomerazës për tu përdorur në një metodë për trajtimin ose parandalimin e

(a) një sëmundje që përfshin telomere të shkurtra të përzgjedhura nga grupi që konsiston në sindromën metabolike, diabet, ulçera diabetike, sëmundje zemre, kancer, demencia vaskulare, sëmundjen Alzheimer, atak, degjenerimin makular të lidhur me moshën, dobësimin e sistemit imunitar, dështimin e palcës kurrizore, ulçerat gastrointestinale, cirozat, hernia, infeksion, infeksion kronik, dëmtimin konjitiv të lehtë ose të rëndë, lëvizshmëri të dëmtuar, osteoporozë, osteoartrit, artrit reumatoid, ankth i lidhur me moshën, çrregullime të ekuilibrit, tinitus, paralizën e Bellit, katarakte, sëmundjen pulmonare obstruktive kronike, abrazionin korneal, sëmundjen e arteries koronare, sëmundjen e arteries periferike, konjuktivit, kalazion, çhidratim, depresion, emfizemë, sëmundjen e syrit, dështimin në rritje, grip, çrregullimin e përgjithshëm të ankthit, glaukomë, humbjen e dëgjimit, humbjen e ndjesisë së shijes, ikjen e oreksit, ndrydhjen e

ijëve, humbjen e memorjes, sëmundjen Parkinson, stenozen shpinore, mosmbajtjen e urinës, dhe frakturën vertebrale; ose

(b) një sëmundje e lidhur me moshën tek një subjekt kafshë që vuan nga të qëniet në rrezik nga një sëmundje e lidhur me moshën, ku sëmundja e lidhur me moshën përfshin telomere të shkurtra;

ku transkriptaza e kundërt e telomerazës është shprehur në mënyrë të përkohshme tek një qelizë; dhe

ku të paktën një telomer është shtrirë brenda qelizës; dhe

ku të paktën një nukleosid i modifikuar i ndodhur në acidin ribonukleik sintetik ofron imunogjenicitet të reduktuar në acidin ribonukleik sintetik.

2. Komponimi i pretendimit 1 për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku acidi ribonukleik përmban një kapak në 5', një zonë të papërkthyer në 5', një zonë të papërkthyer në 3', dhe një bisht poli-A; dhe

(a) bishti poli-A rrit qëndrueshmërinë e acidit ribonukleik, opsionalisht, ku bishti poli-A është të paktën 75 nukleotide, 100 nukleotide, 125 nukleotide, 150 nukleotide; ose

(b) zona e papërkthyer 5' ose zona e papërkthyer 3' përmban një sekuençë nga një mARN e qëndrueshme ose një mARN që është efektivisht i përkthyer; ose

(c) zona e papërkthyer 5' dhe zona e papërkthyer 3' të dyja përmbajnë një sekuençë nga një mARN e qëndrueshme ose një mARN që është efektivisht e përkthyer; ose

(d) kapaku 5', zona e papërkthyer 5', ose zona e papërkthyer 3' stabilizon acidin ribonukleik ose rrit shkallën e përkthimit të acidit ribonukleik.

3. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 2 për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 2, ku komponimi është përfshirë në një përbërje, përbërja për më tej përmban një mjet shpërndarës; dhe

ku mjeti shpërndarës nuk është një mjet shpërndarës viral.

4. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 3 për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku sëmundja e lidhur me moshën përmban infarkt të miokardit, demencian vaskulare, diabetin me komplikacione, kancerin, atakun, sëmundjen Alzheimer, ose infeksionin.

5. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 3 për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku sëmundja e lidhur me moshën përmban një formë të fibrozës pulmonare idiopatieke, dyskeratosis congenita, ose të anemisë aplastike.

(11) **10702**

(97) EP3475288 / 03/11/2021

(96) 17739322.0 / 22/06/2017

(22) 13/12/2021

(21) AL/P/ 2021/908

(54) **PROÇESI PËR PËRGATITJEN E PRASUGRELIT ME PASTËRTI TË LARTË**

03/03/2022

(30) 1600389 23/06/2016 HU

(71) Richter Gedeon Nyrt.

Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, HU

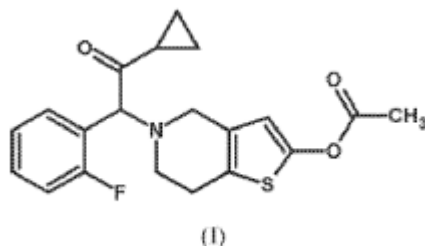
(72) NEU, József (, 1133 Budapest); SZABÓ, Tamás (, 2510 Dorog); GARADNAY, Sándor (, 1037 Budapest)

(74) Krenar Loloçi

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

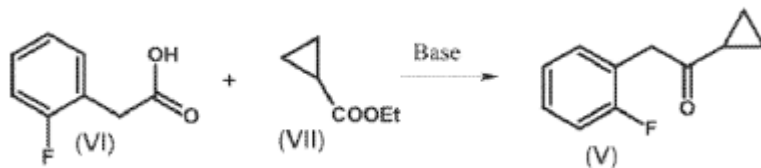
(57)

1. Një proces për përgatitjen e 5-[2-ciklopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oksoetil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridine-2-il acetatit (prasugrel) të Formulës (I)

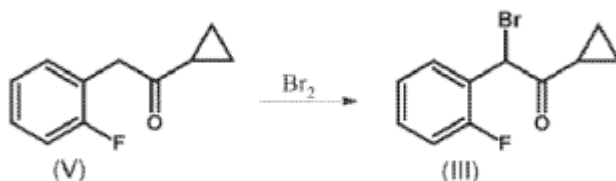


që inkludon hapat e mëposhtëm:

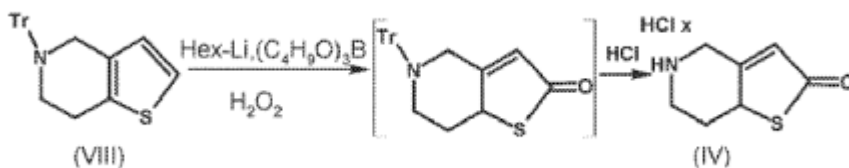
a) acidi (2-fluorofenil)-acetik i Formulës (VI) është reaguar në praninë e një baze me esterin e etilit të acidit ciklopropane karboksilik të Formulës (VII),



b) pastaj 1-ciklopropil-2-(2-fluorofenil)etanoni i përfutur i Formulës (V) është brominuar për të përfutur bazën e 2-bromo-1-ciklopropil-2-(2-fluorofenil)etanonit të Formulës (III),

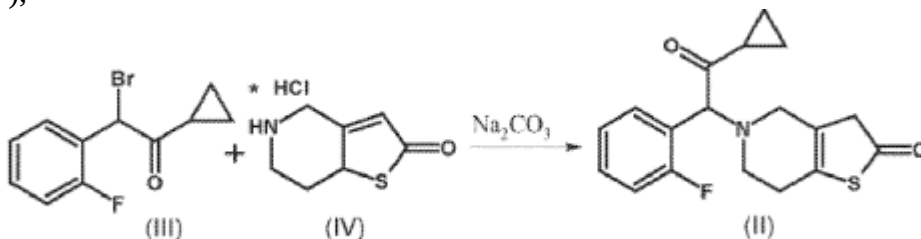


c) N-tritil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridine e Formulës (VIII) është reaguar me hekzilitium, pastaj tributilborate, në fund me peroksid hidrogjeni,



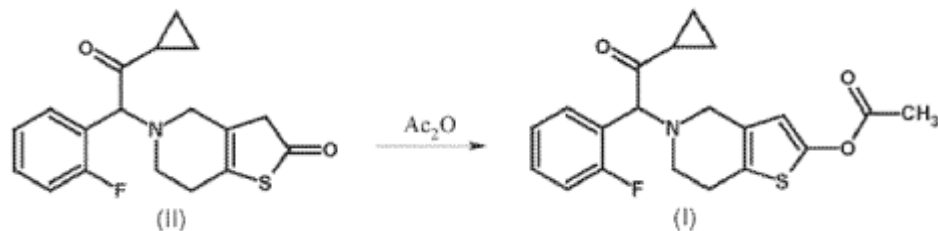
për të formuar 5,6,7,7a-tetrahidrotieno[3,2-c]piridine-2(4H)-on hidrokloridin e Formulës (IV),

d) baza e 2-bromo-1-ciklopropil-2-(2-fluorofenil)etanonit të Formulës (III) në praninë e karbonatit të natriumit është reaguar me 5,6,7,7a-tetrahidrotieno[3,2-c]piridine-2(4H)-on hidrokloridin e Formulës (IV),

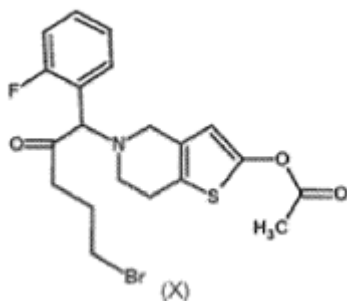


për të përfutur 5-[α-ciklopropil karbonil-2-fluorobenzil]-2-okso-2,4,5,6,7,7a-hekzahidro-tieno[3,2-c]piridinën e Formulës (II),

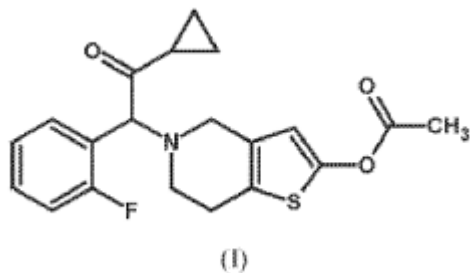
e) përbërja e Formulës (II) është acetiluar dhe 5-[2-ciklo-propil-1-(2-fluorofenil)- 2-oksoetil]- 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridine-2-il acetati (prasugrel) i papërpunuar i përfutur kështu i Formulës (I) është përgatitur,



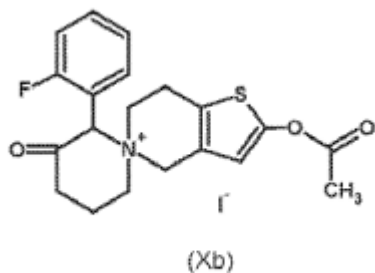
f) në fund në një hap pastrimi prasugreli i papërpunuar është konvertuar në një produkt prasugreli të pastruar duke hequr një papastërti bromopentil të Formulës (X)



nga 5-[2-ciklopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oksoetil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]-piridine-2-il acetati (prasugrel) i Formulës (I)



ku papastërtia e sipërpërmendur është konvertuar në një jodur të amonit kuaternar me polaritet të lartë lehtësisht të lëvizshëm të Formulës (Xb)



dhe

ku përdorimi i tretësve eterikë janë përjashtuar nga çdo hap të procesit.

2. Proçesi sipas pretendimit 1, ku papastërtia bromopentil e Formulës (X) është tretur në tretës organik, pastaj reaguat me një tepriçë të jodurit të natriumit, me ndryshimin e atomit të halogjenit të konvertuar në një përbërje (Xa), pastaj në një përbërje të tretshme në ujë të Formulës (Xb),



1. Një kompozim sinergjik që përfshin një ekstrakt të bimës së gjinisë Galeopsis dhe një përbërje që nxit autofagjinë e zgjedhur nga R-N¹-spermidina ose një kripë të saj, ku R është hidrogjen ose metil, biotinë dhe përzierjet e tyre.
2. Kompozimi sinergjik i pretendimit 1, ku ekstrakti i bimës së gjinisë Galeopsis është zgjedhur nga speciet e Galeopsis segetum dhe Galeopsis tetrahit dhe përzierjet e tyre.
3. Kompozimi sinergjik i pretendimit 2, ku ekstrakti i bimës së gjinisë Galeopsis është një ekstrakt i thatë që mund të merret nga procesi që përfshin hapat e mëposhtëm:
 - bluarja e të paktën një pjese të bimës së gjinisë Galeopsis;
 - ekstraktimi me një tretës, në mënyrë të preferuar një tretës fiziologjikisht të pranueshëm;
 - filtrimi i ekstraktit;
 - pastrimi i ekstraktit të filtruar, në mënyrë të preferuar me eluim në një kolonë me një tretës;
 - tharja e ekstraktit të pastruar;
 - bluarja e ekstraktit të pastruar të tharë; dhe
 - shtimi opsional i eksipientëve.
4. Kompozimi sinergjik i pretendimit 3, ku eksipientët përfshijnë maltodekstrinë dhe/ose xhel silika anhidrik koloidal.
5. Kompozimi sinergjik i çdonjërit prej pretendimeve 1-4, ku Spermidina është e pranishme në kompozim në formën e trihidroklorurit.
6. Një formulim topik që përfshin kompozimin sinergjik sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-5 dhe të paktën një eksipient të përshtatshëm për administrim topik.
7. Formulimi topik sipas pretendimit 6, ku sasia e ekstraktit të bimës së gjinisë Galeopsis është në rangun nga 0.0003% deri në 0.01% të peshës në lidhje me peshën totale të kompozimit.
8. Formulimi topik sipas pretendimit 6 ose pretendimit 7, ku sasia e biotinës është në rangun nga 0.0006% deri në 0.075% të peshës në lidhje me peshën totale të kompozimit.
9. Formulimi topik sipas çdonjërit prej pretendimeve 6-8, ku kompozimi përfshin R-N¹-spermidinë ose një kripë të saj, ku R është metil ose hidrogjen, në rangun nga 0.0005-0.1% të peshës në lidhje me peshën totale të kompozimit.
10. Formulimi topik sipas çdonjërit prej pretendimeve 6-9, ku formulimi është në një formë të zgjedhur nga grupi që konsiston në një shampo, një xhel, një zbutës, një locion, një balsam, një emulsion, një shkumë, një grim dhe një krem.
11. Një formulim oral që përfshin kompozimin sinergjik sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-5 dhe të paktën një eksipient të përshtatshëm për administrim oral.
12. Formulimi oral i pretendimit 11, ku sasia e ekstraktit të thatë të bimës së gjinisë Galeopsis në formulimin oral është në rangun nga 0.1 mg deri në 20 mg për dozë të vetme.
13. Formulimi oral i pretendimit 11 ose 12, ku sasia e biotinës në formulimin oral është në rangun nga 0.03 mg deri në 0.08 mg për dozë të vetme.
14. Formulimi oral i pretendimit 11 ose 12, ku kompozimi përfshin R-N¹-spermidinë ose një kripë të saj, ku R është metil ose hidrogjen, në rangun nga 0.3 mg deri në 0.8 mg për dozë të vetme.
15. Formulimi oral sipas çdonjërit prej pretendimeve 11-14, ku formulimi është një formulim i ngurtë i zgjedhur nga grupi i përbërë prej një tablete, një kapsule, pluhura, grimca dhe një pilulë.
16. Një përdorim kozmetik i kompozimit sinergjik sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-5 ose një formulim topik sipas çdonjërit prej pretendimeve 6-10 ose një formulim oral sipas çdonjërit prej pretendimeve 11-15 në nxitjen e rritjes së flokëve dhe/ose parandalimin e humbjes së flokëve.
17. Një kompozim sinergjik sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-5 ose një formulim topik sipas çdonjërit prej pretendimeve 6-10 ose një formulim oral sipas çdonjërit prej pretendimeve 11-15 për përdorim në trajtimin e alopecisë androgjenetike ose defluvium.
18. Një kompozim sinergjik sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-5 për përdorim si nxitës i autofagjisë në trajtimin e një sëmundjeje të moduluar nga autofagjia.

19. Kompozimi sinergjik për përdorim sipas pretendimit 18 ku sëmundjet e moduluara nga autofagjia zgjidhen nga grupi i përbërë prej neurodegjenerimit, kancerit, sëmundjes Crohn dhe sëmundjeve të lëkurës.

(11) **10705**

(97) EP3222272 / 03/11/2021

(96) 17169328.6 / 29/09/2011

(22) 13/12/2021

(21) AL/P/ 2021/910

(54) **KOMPOZIMI FARMACEUTIK I KARBETOCINËS**

03/03/2022

(30) 10251690 30/09/2010 EP

(71) Ferring B.V.

Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL

(72) SIEKMANN, Britta (, 23433 Lomma); WISNIEWSKI, Kazimierz (, San Diego, CA California CA 92127); NILSSON, Anders (, DK-2300 Copenhagen S) ;MALM, Mattias (, DK-2300 Copenhagen S)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një kompozim i lëngshëm që përfshin karbetocinë ose një kripë farmaceutikisht aktive të tij; ku pH i kompozimit është nga 5.26 deri në 5.65.

2. Një kompozim sipas pretendimit 1 ku kompozimi është një kompozim ujor.

3. Një kompozim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm që përfshin një agjent tamponues, për shembull acid suksinik.

4. Një kompozim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm që përfshin një tretësirë tamponike, për shembull një suksinat ose një tretësirë tamponike citrat/fosfat.

5. Një kompozim sipas ndonjërit pretendim 3 ose 4 ku vetëm një tretësirë tamponike ose agjent tamponues është i pranishëm.

6. Një kompozim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm ku përqëndrimi i karbetocinës është nga 0.01 deri në 55 mg/mL, për shembull 0.01 deri në 10 mg/mL, për shembull 0.01 deri në 1.5 mg/mL.

7. Një kompozim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm më tej që përfshin një anti-oksidant.

8. Një kompozim sipas pretendimit 7 ku anti-oksidanti është metioninë, EDTA, ose një kombinim i metioninës dhe EDTA.

9. Një kompozim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm, më tej që përfshin një agjent izotoniciteti.

10. Një kompozim sipas pretendimit 3 ku kompozimi farmaceutik është karbetocinë dhe agjenti tamponues është një acid suksinik.

11. Një kompozim sipas ndonjërit pretendim 1 deri në 10 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e atonisë së mitrës, për shembull pas lindjes vaginale të foshnjës, lindjes së foshnjës me prerje Cezariane, ose për përdorim në trajtimin ose parandalimin e atonisë së mitrës në një pacient i cili është në rrezik të zhvillimit PPH; dhe/ose për përdorim në trajtimin ose parandalimin e gjakderdhjes së tepërt pas lindjes vaginale.

12. Një grup pjesësh që përfshin: një kompozim farmaceutik të lëngshëm (p.sh. ujor) që përfshin karbetocinë ose një kripë farmaceutikisht aktive të tij ku pH i kompozimit është nga 5.26 deri në 5.65; dhe një enë për kompozimin, në mënyrë opsionale me mjete të veçanta injeksioni; në mënyrë opsionale më tej që përfshin një agjent izotoniciteti, për shembull NaCl.

13. Një grup pjesësh që përfshin: një kompozim farmaceutik të lëngshëm që përfshin karbetocinë ose një kripë të tij dhe në mënyrë opsionale një anti-oksidant, ku pH i kompozimit është nga 5.26 deri në 5.65; dhe një enë për kompozimin.

14. Një kompozim sipas ndonjërit pretendim 1 deri në 10 për përdorim në prodhimin e një medikamenti për trajtimin ose parandalimin e atonisë së mitrës, për shembull pas lindjes vaginale të foshnjës, lindjes së foshnjës me prerje Cezariane, ose për përdorim në prodhimin e një medikamenti për trajtimin ose parandalimin e atonisë së mitrës në një pacient i cili është në rrezik të zhvillimit PPH; dhe/ose për përdorim në prodhimin e një medikamenti për trajtimin ose parandalimin e gjakderdhjes së tepërt pas lindjes vaginale.

(11) **10706**

(97) EP3331877 / 22/09/2021

(96) 16753709.1 / 04/08/2016

(22) 14/12/2021

(21) AL/P/ 2021/911

(54) **DERIVATE TË PIRAZOL PIRIMIDINËS DHE PËRDORIMET E TYRE**

03/03/2022

(30) 201562200846 P 04/08/2015 US and 201562268750 P 17/12/2015 US

(71) Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem Ltd.

Hi-Tech Park Edmond J. Safra Campus Givat Ram, 91390 Jerusalem, IL

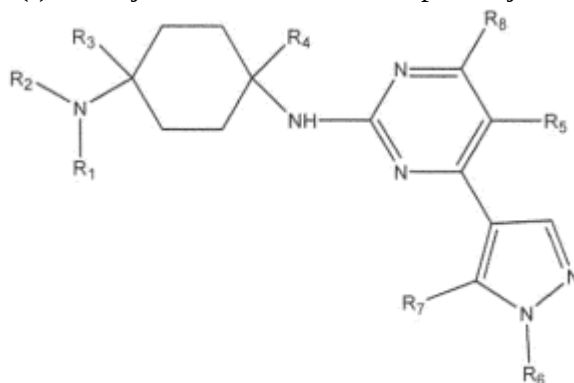
(72) LI, Dansu (2690 Fawn Lane, Warrington, Pennsylvania 18976); BEN NERIAH, Yinon (5 Mevo Duvdevan Street POB 1691, 9071923 Mevasseret Zion); BRACHYA, Guy (32A/6 Ha'Palmach Street, 9254242 Jerusalem); BURSTAIN, Ido (7 HaHarish Street, 3658600 Moshav Sde-Yaakov); MINZEL, Waleed (P.O.Box 1957, 1693000 Kafr-Kanna); SNIR-ALKALAY, Irit (63/6 Habosem Street, 9076901 Mevasseret Zion); VACCA, Joseph (733 Indian Creek Road, Telford, Pennsylvania 18969)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një përbërje që ka formulën (I), ose një stereoisomer ose krija e saj:



ku:

R₁ dhe R₂ janë secili në mënyrë të pavarur H; ose C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar, C₁ - C₅ alkoksi i drejtë ose i degëzuar, C₁ - C₅ acil drejtë ose i degëzuar, ose C₃ - C₇ heteroaril, secili i zëvendësuar në mënyrë opsionale nga të paktën një prej halide, hidroksil, një ester, një eter, C₁ - C₁₅ aril, C₃ - C₇ heteroaril, dhe një amide; ose

R₁ dhe R₂ bashkë me atomin azot te i cili ata janë lidhur për të formuar një unazë me 4 -7 elementë të saturuar, të pasaturuar ose aromatike që në mënyrë opsionale inkludon të paktën një prej N, O, NH, C=N, C=O, dhe SO₂, dhe është i zëvendësuar në mënyrë opsionale me të paktën një prej C₁ - C₅ alkil i drejtë ose i degëzuar, C₃ - C₁₅ aril, C₃ - C₇ heteroaril, hidroksil, halide dhe ciano;

R₃ dhe R₄ janë secili në mënyrë të pavarur H, ose C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar i zëvendësuar në mënyrë opsionale nga të paktën një prej halide, hidroksil, alkoksi, C₅ - C₁₅ aril, C₃ - C₇ heteroaril, një ester dhe një amide; ose

R₁ ose R₂ bashkë me R₃ dhe atomin karbon dhe azot ata janë secili të lidhur për të formuar një unazë me 4 -7 elementë të saturuar, të pasaturuar ose aromatike që në mënyrë opsionale inkludon të paktën një prej N, NH, O, C=N, C=O, dhe SO₂, dhe është i zëvendësuar në mënyrë opsionale me të paktën një prej C₁ - C₅ alkil i drejtë ose i degëzuar, C₅ - C₁₅ aril, C₃ - C₇ heteroaril, hidroksil, karbonil, dhe halide;

R₅ dhe R₈ janë secili në mënyrë të pavarur H ose halide; ose C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar, C₂ - C₈ alkenil i drejtë ose i degëzuar, ose C₂ - C₈ alkinil i drejtë ose i degëzuar, secili i zëvendësuar në mënyrë opsionale nga të paktën një halide;

R₆ është C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar, C₂ - C₈ alkenil i drejtë ose i degëzuar, C₂ - C₈ alkinil i drejtë ose i degëzuar, C₅ - C₁₀ cikloalkil, ose heterocikël me 4 - 6 elementë i saturuar ose i pasaturuar, secili i zëvendësuar në mënyrë opsionale nga të paktën një prej C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i

degëzuar, C₃ - C₇ cikloalkil, heterocikël me 4 - 6 elementë, C₅ - C₁₅ aril, C₃ - C₇ heteroaril, halide, hidroksil, dhe C₁ - C₅ haloalkil; dhe

R₇ është C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar, C₂ - C₈ alkenil i drejtë ose i degëzuar, ose C₂ - C₈ alkinil i drejtë ose i degëzuar, secili i zëvendësuar nga të paktën një prej C₃ - C₇ cikloalkil, heterocikël me 4 - 6 elementë, C₅ - C₁₅ aril, C₃ - C₇ heteroaril, halide, hidroksil, dhe C₁ - C₅ haloalkil;

ku "ester" përfaqëson -C(=O)OR₁₀ ose -OC(=O)R₁₀ ku R₁₀ është një C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar;

"eter" përfaqëson -R₁₃OR₁₄' ose -OR₁₅' ku R₁₃ është zgjedhur nga një C₁ - C₈ alkilen i drejtë ose i degëzuar dhe R₁₄' dhe R₁₅' janë secili në mënyrë të pavarur zgjedhur nga një C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar; dhe

"amide" përfaqëson -C(=O)NR₁₁R₁₂' ose -NR₁₁C(=O)R₁₂' ku R₁₁ dhe R₁₂' janë secili në mënyrë të pavarur H ose një C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar.

2. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj sipas pretendimit 1, ku R₁ dhe R₂ janë secili në mënyrë të pavarur H ose C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar i zëvendësuar në mënyrë opsionale nga të paktën një prej halide, C₅ - C₁₅ aril, C₃ - C₇ heteroaril, hidroksil, një ester, një eter dhe një amide; ose

ku R₁ dhe R₂ janë secili në mënyrë të pavarur H ose C₁ - C₅ alkoksi i drejtë ose i degëzuar i zëvendësuar në mënyrë opsionale nga të paktën një prej halide, hidroksil, një ester dhe një amide; ose

ku R₁ dhe R₂ janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga H ose C₁ - C₅ acil i zëvendësuar në mënyrë opsionale nga të paktën një prej halide, hidroksil, një ester, një eter dhe një amide.

3. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj sipas pretendimit 1 ose 2, ku R₄ është H; ose

ku R₃ dhe R₄ janë secili H; dhe/ose

ku R₅ është H, Cl, ose C₁ - C₄ alkil i drejtë ose i degëzuar; ose

ku R₅ është H; dhe/ose

ku R₈ është H, Cl, ose C₁ - C₄ alkil i drejtë ose i degëzuar; ose

ku R₈ është H.

4. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku një prej R₅ dhe R₈ është H; dhe/ose

ku të paktën një prej R₁ dhe R₂ është H; dhe/ose

ku R₆ është C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar, C₅ - C₁₀ cikloalkil, ose heterocikël me 4-6 elementë i saturuar ose i pasaturuar; dhe R₇ është C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar i zëvendësuar nga të paktën një prej C₃ - C₇ cikloalkil, heterocikël me 4-6 elementë, C₅ - C₁₅ aril, C₃ - C₇ heteroaril, halide, hidroksil, dhe C₁ - C₅ haloalkil.

5. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku R₆, është C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar, C₅ - C₁₀ cikloalkil, ose heterocikël me 4 - 6 elementë i saturuar; ose

ku R₆, është C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar, ose heterocikël me 4-6 elementë i saturuar, i pasaturuar, ose aromatik, secili i zëvendësuar në mënyrë opsionale nga të paktën një prej C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar, C₃ - C₇ cikloalkil, halide, hidroksil, dhe CF₃; dhe/ose

ku R₇ është një C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar i zëvendësuar nga të paktën një prej C₃ - C₇ cikloalkil dhe hidroksil; ose

ku R₇ është C₁ - C₈ alkil i drejtë ose i degëzuar i zëvendësuar nga të paktën një C₃ - C₇ cikloalkil,

6. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku R₁ dhe R₂ bashkë me atomin azot te i cili ata janë lidhur për të formuar një unazë me 4- 7 elementë të saturuar që inkludon në mënyrë opsionale të paktën një prej N, O, NH, C=N, C=O, dhe SO₂; dhe e zëvendësuar në

mënyrë opsionale me të paktën një prej C₁ - C₅ alkil i drejtë ose i degëzuar, hidroksil, halide, dhe ciano, ose

ku R₁ dhe R₂ bashkë me atomin azot te i cili ata janë lidhur për të formuar një unazë me 4 - 7 elementë të saturuar; ose

ku R₁ dhe R₂ bashkë me atomin azot te i cili ata janë lidhur për të formuar një unazë me 4 - 7 elementë të saturuar që inkludon të paktën një prej N dhe O; ose

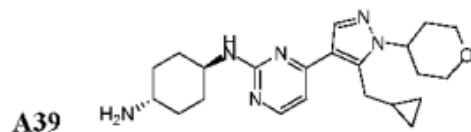
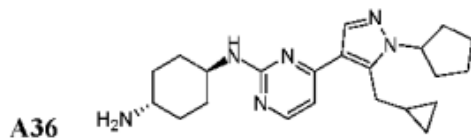
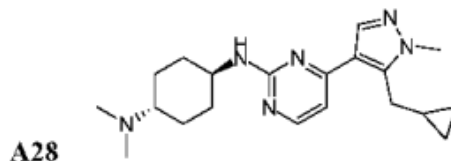
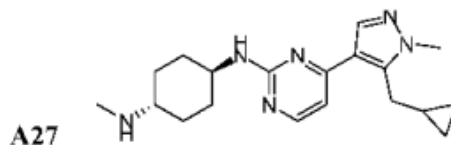
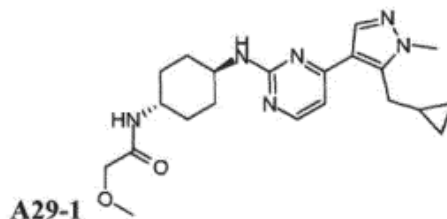
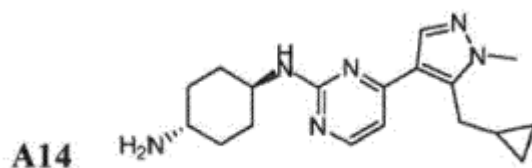
ku R₁ dhe R₂ bashkë me atomin azot te i cili ata janë lidhur për të formuar një unazë aromatike me 4 - 7 elementë që inkludon në mënyrë opsionale të paktën një prej N dhe O.

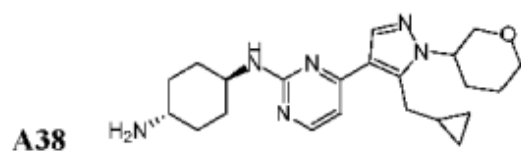
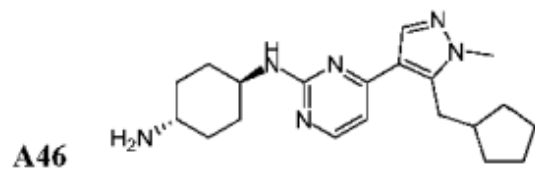
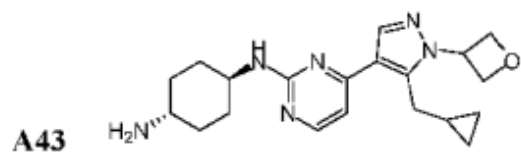
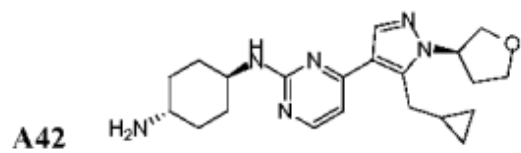
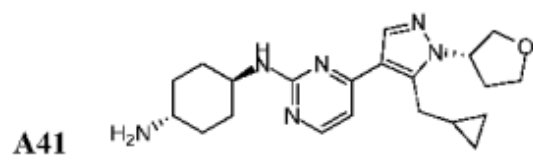
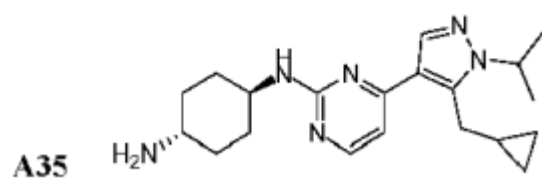
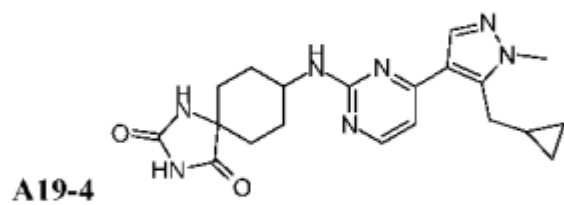
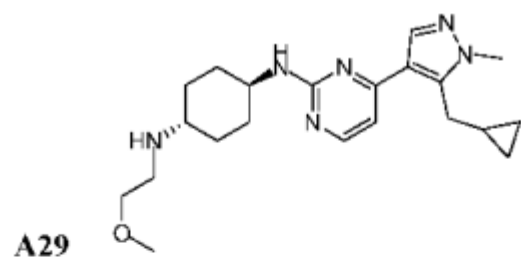
7. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku R₃ dhe R₄ janë secili H; ose

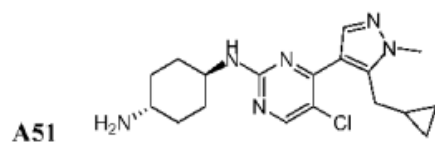
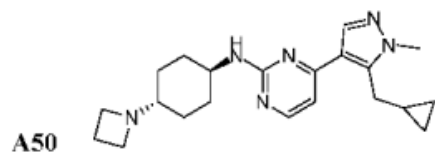
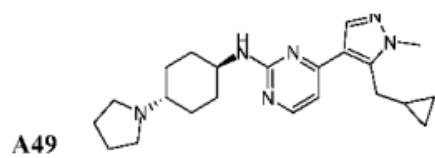
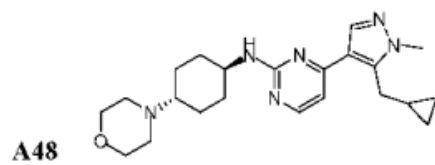
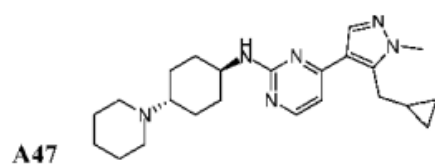
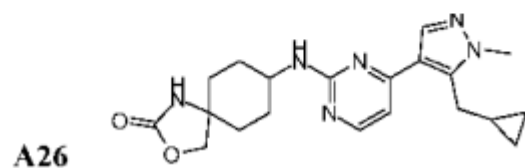
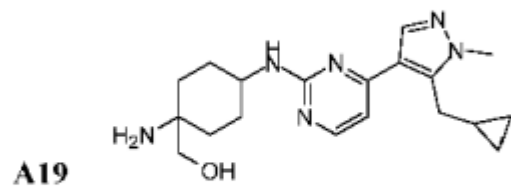
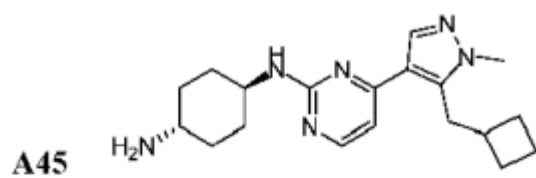
ku R₁ ose R₂ bashkë me R₃ dhe atomin karbon dhe azot ata janë lidhur për të formuar një unazë me 4 - 7 elementë të saturuar që në mënyrë opsionale inkludon të paktën një prej N, NH, O, C=O, dhe SO₂, dhe është e zëvendësuar në mënyrë opsionale me të paktën një prej C₁ - C₅ alkil i drejtë ose i degëzuar, hidroksil, karbonil, dhe halide; ose

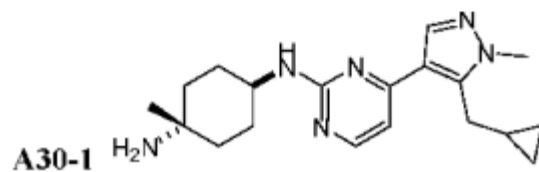
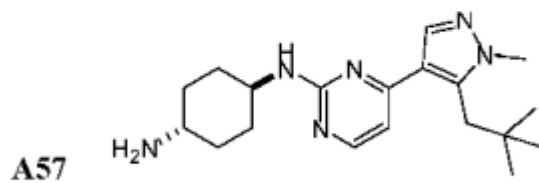
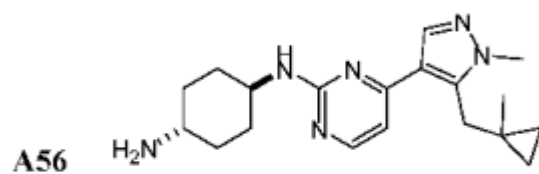
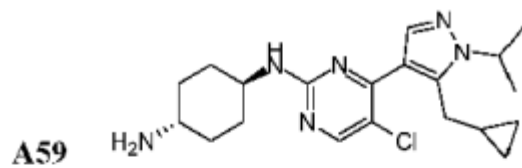
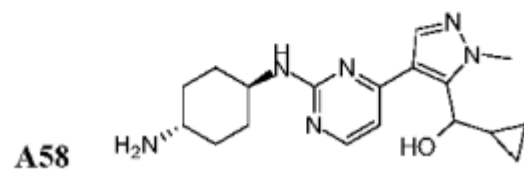
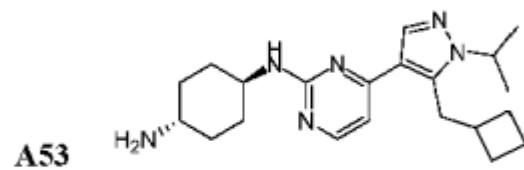
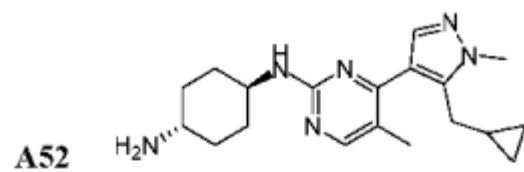
ku R₁ ose R₂ bashkë me R₃ dhe atomin karbon dhe azot ata janë lidhur për të formuar një unazë me 4 - 7 elementë të saturuar që inkludon të paktën një prej NH, O, dhe C=O.

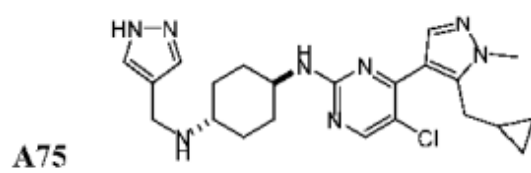
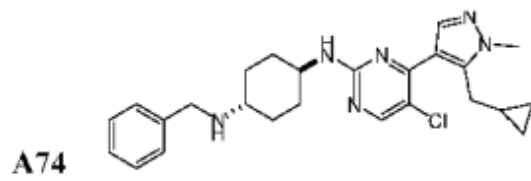
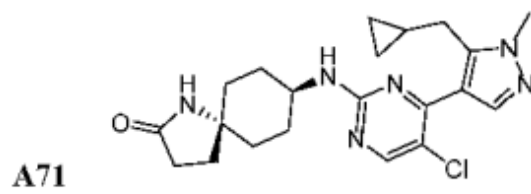
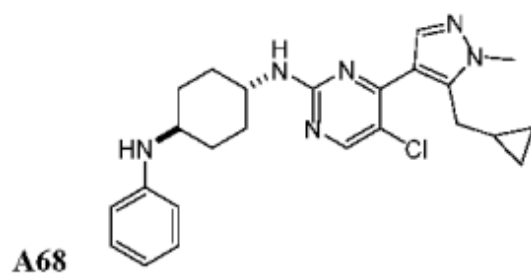
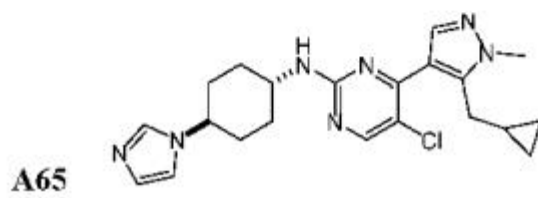
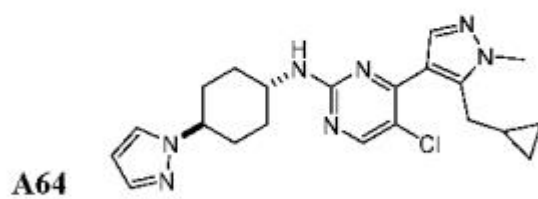
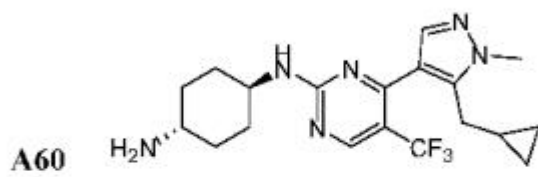
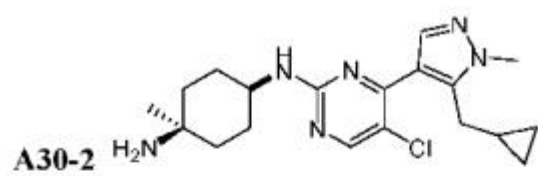
8. Një përbërje, ose një stereoisomer ose një kripë e saj e zgjedhur nga:



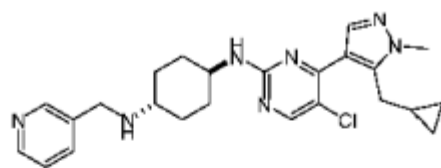




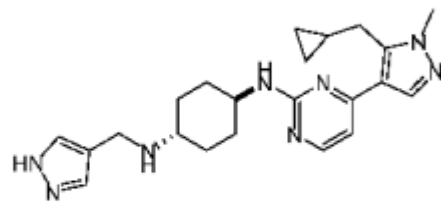




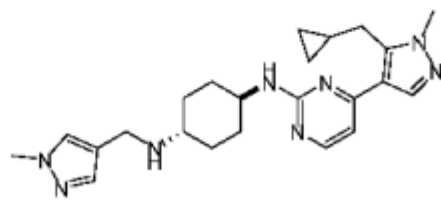
A76



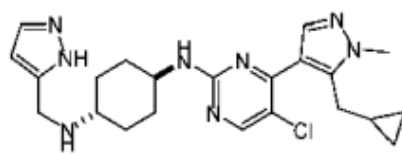
A80



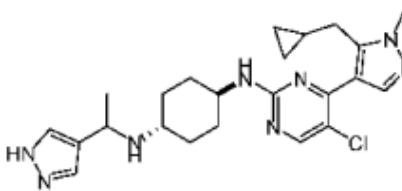
A81



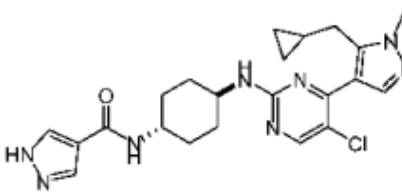
A82



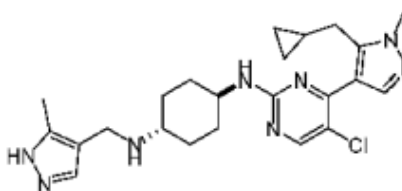
A83

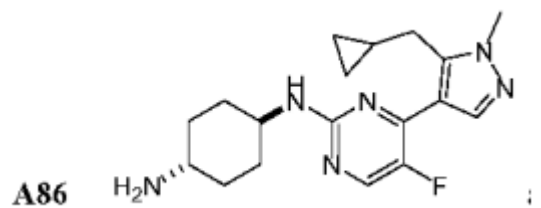
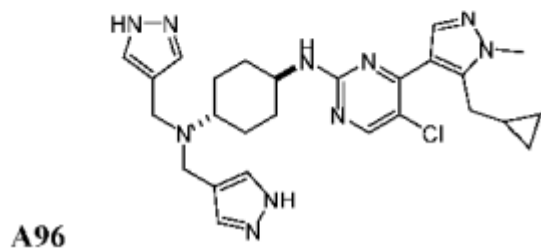
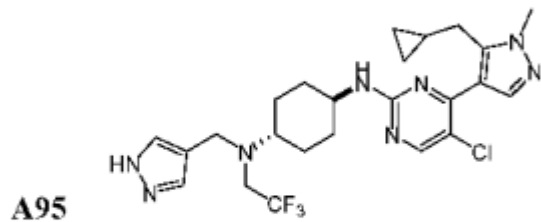
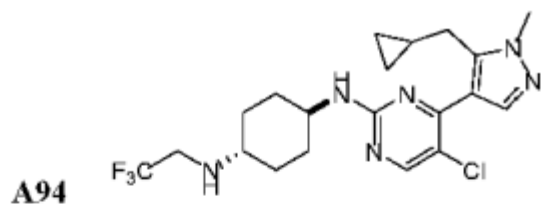


A87

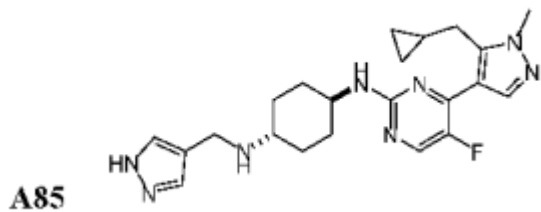


A91

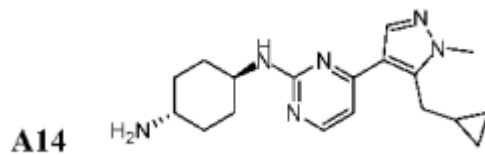




dhe

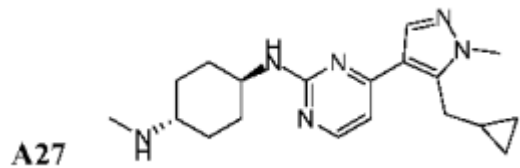


9. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj sipas pretendimit 8, ku përbërja është



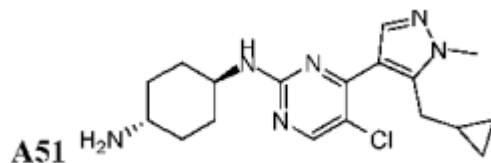
dhe ku kripa është një kripë farmaceutikisht e pranueshme.

10. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj sipas pretendimit 8, ku përbërja është



dhe ku kripa është një kripë farmaceutikisht e pranueshme.

11. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj sipas pretendimit 8, ku përbërja është



dhe ku kripa është një kripë farmaceutikisht e pranueshme.

12. Një kompozim që përfshin përbërjen, ose stereoisomerin ose kripën e saj sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11.

13. Një përbërje, ose një stereoisomer ose një kripë e saj sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, për përdorim në terapi, ose;

për përdorim në nxitjen e përgjigjes anti-tumorale; në mënyrë të preferuar ku përgjigja antitumorale e sipërpërmendur përfshin përgjigjen e imunoterapisë së kancerit; ose
për përdorim në trajtimin e kancerit që ka WT p53, ku WT p53 i sipërpërmendur është një biomarker për efikasitetin e përbërjes së sipërpërmendur; ose
për përdorim në trajtimin e një çrregullimi inflamator dhe të lidhur me imunitetin; ose
për përdorim në trajtimin e një gjendje, simptome ose sëmundje të lidhur me një gjendje malinje.

14. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj për përdorim sipas pretendimit 13, ku gjendja malinje e sipërpërmendur është kancer; në mënyrë të preferuar ku kanceri i sipërpërmendur ka WT p53; ose ku gjendja malinje e sipërpërmendur është zgjedhur nga malinje hematologjike (mieloma e shumëfishtë, sindroma mielodisplastike (MDS), leuqemia mioide akute (AML), melanoma, kanceri i gjirit ER-negativ, limfoma difuze me qeliza të mëdha B (DLBCL), leuqemia mielogjene kronike (CML), leuqemia limfocitike kronike (CLL), kanceri i kokës dhe i qafës.

15. Përbërja, ose stereoisomeri ose kripa e saj për përdorim sipas pretendimit 14, ku kanceri i sipërpërmendur është zgjedhur nga mieloma e shumëfishtë, leuqemia, melanoma malinje, kanceri i gjirit, kanceri i prostatës, dhe kanceri kolorektal.

(11) **10709**

(97) EP3409672 / 08/12/2021

(96) 16887788.4 / 28/12/2016

(22) 14/12/2021

(21) AL/P/ 2021/912

(54) **DERIVATËT E PARAZOLIT TË UNAZËS SË KONDENSUAR DHE METODA E PËRGATITJES SË TYRE DHE APLIKIMI I TYRE NË TRAJTIMIN E KANCEREVE, INFLAMCAIONIT DHE SËMUNDJEVE IMUNE**

04/03/2022

(30) 201610066886 29/01/2016 CN

(71) Beijing InnoCare Pharma Tech Co., Ltd.

Building 8 No.8 Life Park Road ZGC Life Science Park Changping District, Beijing 102206, CN

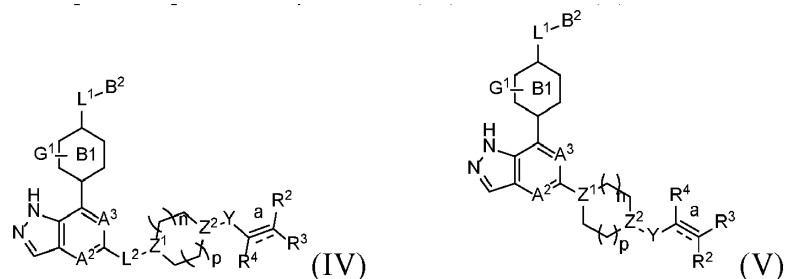
(72) CHEN, Xiangyang (Bldg.8 No.8 Life Park Rd.ZGC Life Science ParkChangping Dist., Beijing 102206) ;PANG, Yucheng (Bldg.8 No.8 Life Park Rd.ZGC Life Science ParkChangping Dist., Beijing 102206)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një përbërje e përfaqësuar nga formula (IV) ose formula (V),



ose tautomerët e saj, mezomerët, racemikët, enatiomerët, diastereoizomerët, përzierjet e tyre, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj:

ku:

A^2 dhe A^3 janë zgjedhur secila në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej CR^1 dhe N;

B^1 është një unazë fenil ose një unazë heteroaril me 6-elemente;

B^2 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej C_{3-8} grup ciklik, grup heterociklik me 3- deri në 8-elemente, aril dhe heteroaril, ku grupi ciklik, grupi heterociklik, aril ose heteroaril është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë G^2 ;

L^1 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej $-C_{1-2}$ alkil-, $-CR^5R^6$ -, $-C_{1-2}$ alkil (R^5)(OH)-, $-C(O)$ -, , $-NR^5$ -, $-NR^5C(O)$ -, $-C(O)NR^5$ -, $-CF_2$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)_m$ -, $-NR^5S(O)_2$ - dhe $-S(O)_2NR^5$;

L^2 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej $-C_{0-4}$ alkil-, $-C(O)$ -, $-O$ -, $-NR^7$ -, $-NR^7C(O)$ - dhe $-NR^7S(O)_2$;

Y është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej $-C(O)$ -, $-NR^8C(O)$ -, $-S(O)_m$ - dhe $-NR^8S(O)_m$;

R^1 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, D, C_{0-4} alkil, halogjen dhe ciano;

lidhja



është një lidhje dyfishe ose një lidhje trefishe;

kur lidhja



është një lidhje dyfishe, R^2 , R^3 dhe R^4 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H dhe D; dhe kur lidhja



është një lidhje trefishe, R^3 dhe R^4 mungojnë, dhe R^2 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, D, dhe C_{1-4} alkil,;

R^5 , R^6 , R^7 dhe R^8 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, D, C_0 - C_8 alkil, C_{3-8} grupi ciklik, grupi heterociklik me 3- deri në 8-elemente, aril, dhe heteroaril, ku alkil, grupi ciklik, grupi heterociklik, aril ose heteroaril është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë G^5 ;

G^1 , G^2 , dhe G^5 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, D, halogjen, ciano, alkil, alkenil, alkinil, grupi ciklik, grupi heterociklik, aril, heteroaril, $-OR^9$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)R^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_mR^{10}$ dhe $-NR^9S(O)_mR^{10}$, ku alkil, alkenil, alkinil, grupi ciklik, grupi heterociklik, aril ose heteroaril është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej D, halogjen, ciano, C_{1-8} alkil, C_{3-8} cikloalkil, grupi heterociklik me 3- deri në 8-elemente, $-OR^{12}$, $-OC(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_mR^{12}$, dhe $-NR^{12}S(O)_mR^{13}$;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} dhe R^{14} janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} heteroalkil, C_{3-8} cikloalkil, grup heterociklik monociklik me 3- deri në 8-elemente, heteroaril monociklik dhe aril monociklik;

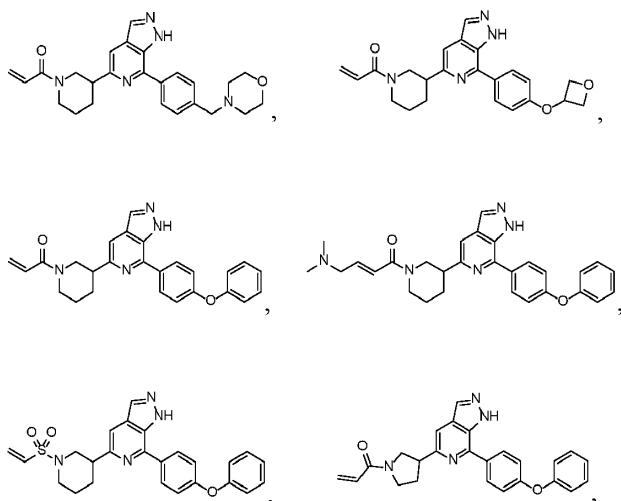
n dhe p janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej 0, 1 dhe 2; dhe

Z^1 dhe Z^2 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej $C(R^a)$ dhe N;

R^a është H ose alkil;

m është 1 ose 2.

2. Përbërja e përfaqësuar nga formula (IV) ose formula (V) ose tautomerët e saj, mezomerët, racemikët, enantiomerët, diastereoizomerët, përzierjet e tyre ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj e pretendimit 1, ku përbërja është:



5. Një përbërje e përfaqësuar nga formula (IV) ose formula (V) ose tautomerët e saj, mezomerët, racemikët, enantiomerët, diastereoizomerët, përzierjet e tyre dhe një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj e pretendimit 1 ose 2, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 3 për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e tumoreve dhe sëmundjeve inflamatore.

1. Një përbërje e formulës (I):



R^4 është H, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ ose halo;

Unaza A përmban 2 lidhje dyfishe;

secili X_1 , X_2 , X_3 dhe X_4 i unazës A është në mënyrë të pavarur CR^5 , CH, O, S, NR^6 ose N; ku të paktën një prej X_1 , X_2 , X_3 dhe X_4 në unazën A është NR^6 ;

secili R^5 është në mënyrë opsionale dhe në mënyrë të pavarur C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_6 alkoksi, C_1 - C_3 haloalkil, C_1 - C_3 haloalkoksi, $-S(O)_pR^7$, $-CN$, $-CONR'R''$, ose C_3 - C_6 cikloalkil;

secili p është në mënyrë të pavarur 0, 1 ose 2;

R^6 është H, $-CH_3$ ose $-CH_2CH_3$;

ose ku kur X_4 është CR^5 dhe X_3 është NR^6 , atëherë R^5 dhe R^6 mund të merren bashkë për të formuar një unazë heterociklil me 5 deri në 6-elementë të bashkuar te unaza A, heterociklili i cili mund të përmbajë në mënyrë opsionale një heteroatom shtesë të zgjedhur nga N, O dhe S; heterociklili i bashkuar i sipërpërmendur mund të përmbajë gjithashtu një karbonil ose një $-S(O)_2$ menjëherë ngjitur me një heteroatom aty; dhe mund të jetë më tej i zëvendësuar me një ose dy zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-CH_3$ dhe halo;

R^7 është $-CH_3$ ose $-NR'R''$; dhe

secili R' dhe R'' është në mënyrë të pavarur $-H$ ose $-CH_3$;

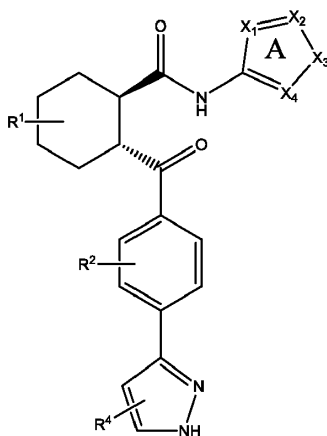
me kusht që numri i përgjithshëm i zëvendësuesve në unazën A është 0, 1 ose 2; dhe më tej me kusht që kur R^5 dhe R^6 nuk janë të kombinuar për të formuar një unazë heterociklil të bashkuar te unaza A, që numri i përgjithshëm i zëvendësuesve R^5 dhe R^6 i cili është alkil dhe/ose haloalkil është 0 ose 1.

2. Një përbërje sipas pretendimit 1, ku R^4 është $-H$ ose $-CH_3$.

3. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku R^2 dhe R^3 janë secili në mënyrë të pavarur $-F$ ose $-H$.

4. Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku R^1 është $-H$.

5. Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, e formulës (II):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj,
ku

secili X_1 , X_2 dhe X_4 i unazës A është në mënyrë të pavarur CR^5 , CH, ose N; ku të paktën një prej X_1 , X_2 dhe X_4 në unazën A është N; dhe X_3 është O, S ose NR^6 ;

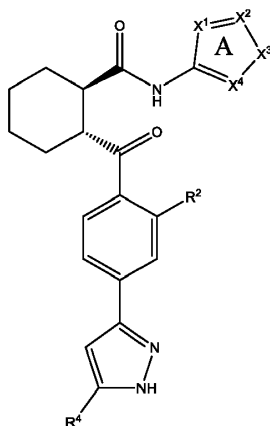
ose ku kur X_4 është CR^5 dhe X_3 është NR^6 , atëherë R^5 dhe R^6 mund të merren bashkë për të formuar një unazë heterociklil me 5 deri në 6-elementë të bashkuar te unaza A, heterociklili i cili mund të përmbajë në mënyrë opsionale një heteroatom shtesë të zgjedhur nga N, O dhe S; heterociklili i bashkuar i sipërpërmendur mund të përmbajë gjithashtu një karbonil ose një $-S(O)_2$ menjëherë ngjitur me një heteroatom aty; dhe mund të jetë më tej i zëvendësuar me një ose dy zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-CH_3$ dhe halo; dhe R^1 , R^2 , R^4 , R^5 dhe R^6 janë siç përcaktohen në pretendimin 1.

6. Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku X^1 është CH ose CR^5 , ku R^5 është siç përcaktohet në pretendimin 1.

7. Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku X^4 është CR^5 dhe R^5 është siç përcaktohet në pretendimin 1.

8. Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku Unaza A është pirazol, triazol, oksazol, tiazol, oksadiazol ose tiadiazol i zëvendësuar në mënyrë opsionale dhe në mënyrë të pavarur.

9. Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, e formulës (III):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj; ku:

X^1 është CH ose CR^5 ;

X^2 është N;

X^3 është O, S, ose NR^6 ;

X^4 është CH ose CR^5 ;

R^2 është $-H$ ose $-F$;

R^5 është $-S(O)_2NR'R''$, $-SO_2CH_3$; $-C(O)NR'R''$, $-CN$, C_1-C_2 alkoksi, C_1-C_2 haloalkoksi ose C_1-C_2 haloalkil;

R^6 është H, $-CH_3$ ose $-CH_2CH_3$;

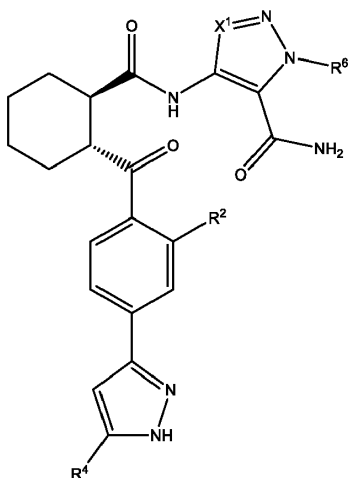
secili R' dhe R'' është në mënyrë të pavarur $-H$ ose $-CH_3$;

ose ku kur X_4 është CR^5 dhe X_3 është NR^6 , atëherë R^5 dhe R^6 mund të merren bashkë për të formuar një unazë heterociklil me 5 deri në 6-elementë të bashkuar te unaza A, heterociklili i cili mund të përmbajë në mënyrë opsionale një heteroatom shtesë të zgjedhur nga N, O dhe S; heterociklili i bashkuar i sipërpërmendur mund të përmbajë gjithashtu një karbonil ose një $-S(O)_2$ menjëherë ngjitur me një heteroatom aty; dhe mund të jetë më tej i zëvendësuar me një ose dy zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-CH_3$ dhe halo;

dhe

R⁴ është siç përcaktohet në pretendimin 1.

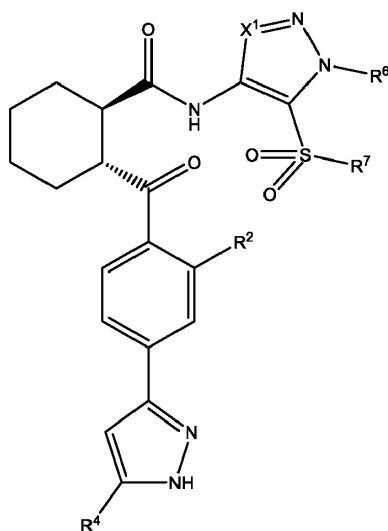
10. Një përbërje sipas pretendimit 1, e formulës (V):



ose një krijë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

X¹ është CH ose CR⁵;
R² është —H ose —F;
R⁴ është —H ose —CH₃;
R⁵, nëse është i pranishëm, është —CH₃; dhe
R⁶ është —H ose —CH₃;
me kusht që R⁵ dhe R⁶ nuk janë të dy -CH₃ në të njëjtën kohë.

11. Një përbërje sipas pretendimit 1, e formulës (VI):

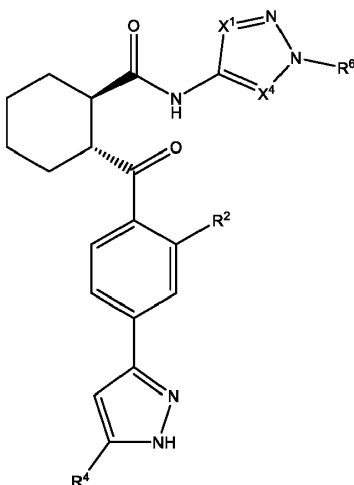


ose një krijë farmaceutikisht e pranueshme, ku:

X¹ është CH ose CR⁵;
R² është —H ose —F;
R⁴ është —H ose —CH₃;

R^5 , nëse është i pranishëm, është $-\text{CH}_3$; dhe
 R^6 është $-\text{H}$ ose $-\text{CH}_3$;
me kusht që R^5 dhe R^6 nuk janë të dy $-\text{CH}_3$ në të njëjtën kohë.

12. Një përbërje sipas pretendimit 1, e formulës (VII):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ku:

një prej X^1 dhe X^4 është CH , dhe tjetri është CR^5 ;

R^2 është $-\text{H}$ ose $-\text{F}$;

R^4 është $-\text{H}$ ose $-\text{CH}_3$;

R^5 është $-\text{CH}_3$ ose C_1 -haloalkil ; dhe

R^6 është $-\text{H}$ ose $-\text{CH}_3$;

me kusht që numri i përgjithshëm i zëvendësuesve R^5 dhe R^6 në unazën A e cila është alkil është 0 ose 1.

13. Një përbërje sipas pretendimit 1 e zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

Trans(+) ose Trans(-) 1-Metil-4-[(1R,2R ose 1S,2S)-2-[4-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-cikloheksil}karbonil)amino]-1H-pirazol-3-karboksamidi;

1-Metil-4-[(1R,2R)-2-[4-(1H-pirazol-3-il)benzoil]cikloheksil}karbonil)amino]-1H-pirazol-5-karboksamidi;

1-Metil-4-[(1R,2R)-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil}karbonil)amino]-1H-pirazol-5-karboksamidi;

1-Metil-4-[(1R,2R)-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil}karbonil)amino]-1H-pirazol-3-karboksamidi;

Trans(-) (1S,2S ose 1R,2R)-N-(3-Ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamidi;

Trans(+) (1R,2R ose 1S,2S)-N-(3-Ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamidi;

(1R,2R)-2-[4-(3-Metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]-N-(1H-pirazol-4-il)cikloheksanekarboksamidi;

((1R,2R)-N-[1-Metil-5-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamidi;

(1R,2R)-N-[3-(Difluorometoksi)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-[4-(1H-pirazol-5-il)benzoil]-cikloheksanekarboksamidi;

(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]-*N*-(1-metil-3-sulfamoil-1*H*-pirazol-4-il)cikloheksanekarboksamide;
 (1*R*,2*R*)-*N*-(2,3-Dihidropirazolo[5,1-*b*][1,3]oksazol-7-il)-2-[4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 Trans(-) (1*R*,2*R* ose 1*S*,2*S*)-*N*-(3-Ciano-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[4-(1*H*-pirazol-3-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 (1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]-*N*-(1-metil-5-sulfamoil-1*H*-pirazol-4-il)cikloheksanekarboksamide;
 Trans (+/-) (1*R*,2*R* dhe 1*S*,2*S*)-*N*-(5-Metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[4-(1*H*-pirazol-3-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 Trans(-) (1*R*,2*R* ose 1*S*,2*S*)-*N*-(5-Ciano-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[4-(1*H*-pirazol-3-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 Trans(+) (1*S*,2*S* ose 1*R*,2*R*)-*N*-(5-Ciano-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[4-(1*H*-pirazol-3-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 1-Etil-4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil}-karbonilamino]-1*H*-pirazol-5-karboksamide;
 Trans(±)-*N*,1-Dimetil-4-[(1*R*,2*R* dhe 1*S*,2*S*)-2-[4-(1*H*-pirazol-3-il)benzoil]cikloheksil}-karbonilamino]-1*H*-pirazol-3-karboksamide;
N,1-Dimetil-4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzoil]-cikloheksil}karbonilamino]-1*H*-pirazol-5-karboksamide;
 5-Metil-4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]-cikloheksil}karbonilamino]-1*H*-pirazol-3-karboksamide;
 4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(1*H*-Pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil}karbonilamino]-1*H*-pirazol-5-karboksamide;
 (1*R*,2*R*)-*N*-[1-Metil-5-(metilsulfamoil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 (1*R*,2*R*)-*N*-(1-Metil-3-sulfamoil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[4-(1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Dimetilsulfamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[4-(1*H*-pirazol-3-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 Trans(±)-4-[(1*R*,2*R* dhe 1*S*,2*S*)-2-[2-Kloro-4-(1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil}-karbonilamino]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksamide;
 Trans(±)-4-[(1*R*,2*R* dhe 1*S*,2*S*)-2-[2-Kloro-4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]-cikloheksil}karbonilamino]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksamide;
 Trans(±)- (1*R*,2*R* dhe 1*S*,2*S*)-*N*-(5-Ciklopropil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-[4-(1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 4-[(1*R*,2*R* ose 1*S*,2*S*)-2-[2-Fluoro-4-(1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil}-karbonilamino]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksamide;
 4-[(1*R*,2*R* ose 1*S*,2*S*)-2-[2-Fluoro-4-(1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil}-karbonilamino]-1-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamide;
 4-[(1*R*,2*R* ose 1*S*,2*S*)-2-[2-Fluoro-4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]-cikloheksil}karbonilamino]-1-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamide;
 4-[(1*R*,2*R* ose 1*S*,2*S*)-2-[2-Fluoro-4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil}-karbonilamino]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksamide;
 4-[(1*R*,2*R* ose 1*S*,2*S*)-2-[2-Fluoro-4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil}-karbonilamino]-1*H*-pirazol-5-karboksamide;

(1R,2R ose 1S,2S)-2-[2-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]-N-(4-okso-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)cikloheksanekarboksamide;
 4-[(1R,2R ose 1S,2S)-2-[2-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil]-karbonilamino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksamide;
 3-[(1R,2R ose 1S,2S)-2-[2-Fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil]-karbonilamino]-5-metil-1,2-oksazol-4-karboksamide;
 Trans(±)-1-Etil-4-[(1R,2R dhe 1S,2S)-2-[4-(1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksil]-karbonilamino]-1H-pirazol-3-karboksamide;
 (1R,2R)-2-[4-(3-Metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]-N-(1,3,4-oksadiazol-2-il)cikloheksanekarboksamide;
 Trans(±)- (1R,2R dhe 1S,2S)-N-(3-Metil-1,2-oksazol-5-il)-2-[4-(1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 Trans(±)- (1R,2R dhe 1S,2S)-N-(4-Metil-1,3-oksazol-2-il)-2-[4-(1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 Trans(±)- (1R,2R dhe 1S,2S)-N-(5-Ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 Trans(±)- (1R,2R dhe 1S,2S)-N-(3-Ciklopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-[4-(1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;
 Trans(±)- (1R,2R dhe 1S,2S)-N-(3-Metil-1,2-tiazol-5-il)-2-[4-(1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;dhe
 Trans(±)- (1R,2R dhe 1S,1S)-N-(4-Ciano-3-metil-1,2-tiazol-5-il)-2-[4-(1H-pirazol-5-il)benzoil]cikloheksanekarboksamide;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

14. Një përbërje sipas pretendimit 1, e cila është (1R,2R)-2-[4-(3-Metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]-N-(1-metil-5-sulfamoil-1H-pirazol-4-il)cikloheksanekarboksamide; ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

15. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, siç pretendohet në pretendimin 1, dhe të paktën një mbartës, hollues, ose eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **10716**

(97) EP3539961 / 06/10/2021

(96) 19165726.1 / 27/06/2016

(22) 16/12/2021

(21) AL/P/ 2021/919

(54) **DERIVATE TË AMIDEVE POLICIKLIKE SI FRENUES TË CDK9**

08/03/2022

(30) 201562185852 P 29/06/2015 US

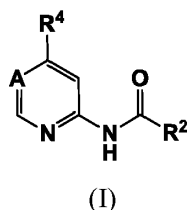
(71) Astrazeneca AB

, 151 85 Södertälje, SE

(72) PIKE, Kurt, Gordon (AstraZeneca, Darwin Building, Cambridge SciencePark Milton Road, Cambridge, CB4 0WG); BARLAAM, Bernard, Christophe (AstraZeneca, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG); HAWKINS, Janet (AstraZeneca, Alderley Park Cheshire, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG); DE SAVI, Christopher (AstraZeneca 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451); HIRD, Alexander (AstraZeneca 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451); LAMB, Michelle

(AstraZeneca 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451) ;VASBINDER, Melissa Marie
 (AstraZeneca 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451)
 (74) Krenar Loloçi
 Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, kati II Tiranë, Shqipëri (Albania)
 (57)

1. Një përbërje e Formulës I për përdorim në trajtimin e kancerit:



ku:

A është C(R⁵) ose N;

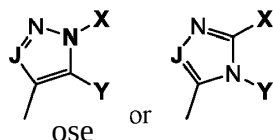
R⁵ është H, C₁₋₃ alkil, CN ose halogjen;

R² është heterocikloalkil me 3-7 elementë ose cikloalkil me 3-7 elementë;

i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një deri në tre zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)OR¹⁰, NH₂, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, NHC(O)H, NHC(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)H, N R¹⁰C(O)R¹⁰, NHS(O)₂R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, NHC(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁰, NHC(O)N(R¹⁰)₂, NR¹⁰C(O)NH₂, NR¹⁰C(O)NHR¹⁰, NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁰, C(O)NHS(O)₂R¹⁰, C(O)N R¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR¹⁰, S(O)₂N(R¹⁰)₂, S(O)₂NHC(O)OR¹⁰, S(O)₂NR¹⁰C(O)OR¹⁰, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br dhe I; ku një ose më shumë grupe unazore CH₂ mund të jenë të zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një numër përkatës i grupeve -C(O), një ose më shumë atome unazorë sqfur ose azot mund të jenë të oksiduar në mënyrë opsionale për të formuar S-oksido ose N-oksido;

R¹⁰, në çdo rast, është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej një cikloalkil me 3 deri në 6 elementë ose grup heterocikloalkil, C₁₋₆ alkil, -O- C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkil-O- C₁₋₆ alkil, NH₂, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br dhe I; ku dy grupe R¹⁰ bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkangjitur mund të formojnë një cikloalkil me 3 deri në 6 elementë ose grup heterocikloalkil; dhe çdo R¹⁰ alkil i lartpërmendur, cikloalkil dhe grup heterocikloalkil mund të jenë më tej të zëvendësuar me një ose dy zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga CN, OH, halogjen, C₁₋₃ alkil, -O-C₁₋₃ alkil, NH₂, NH- C₁₋₃ alkil, dhe NHC(O)-C₁₋₃ alkil;

R⁴ është



ku X dhe Y bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkangjitur, formojnë një unazë heterocikloalkil me 5 deri në 7 elementë e cila, përveç azotit të urës, mund të përmbajë një ose dy heteroatome të zgjedhur nga N, O, dhe S, unaza e cila mund të jetë e saturuar ose pjesërisht e saturuar; ku një ose dy grupe unazorë CH₂ mund të jenë të zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një numër përkatës i grupeve -C(O), një ose më shumë atome unazorë sqfur ose azot mund të jenë të oksiduar në mënyrë opsionale për të formuar S-oksido ose N-oksido dhe ku unaza mund të jetë e zëvendësuar në një karbon unazor nga një ose dy zëvendësues R¹⁰ ose në një azot unazor nga një zëvendësues R¹²;

J është N ose CR¹¹; dhe

R¹¹ është H, C₁₋₃ alkil;

R¹² është në çdo rast i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej a cikloalkil me 3 deri në 6 elementë ose grup heterocikloalkil, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkil-O-C₁₋₆ alkil, C(O)NH₂, C(O)H; ku R¹² alkil, cikloalkil dhe grupi heterocikloalkil mund të jenë më tej të zëvendësuar me një ose dy zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga CN, OH, dhe halogjen, C₁₋₃ alkil, NH₂, dhe NH-C₁₋₃ alkil, NHC(O)-C₁₋₃ alkil, ose kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre; më tej ku kanceri është një sëmundje malinje hematologjike e zgjedhur nga leucemia mieloide akute, mieloma e shumëfishtë, leucemia limfocitike kronike, limfoma difuze me qeliza të mëdha B, limfoma e Burkitt, limfoma folikulare ose një tumor i ngurtë i zgjedhur nga kanceri i gjirit, kanceri i mushkërive, neuroblastoma dhe kanceri i zorrës së trashë.

2. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ku kanceri është një sëmundje malinje hematologjike e zgjedhur nga leucemia mieloide akute, mieloma e shumëfishtë, leucemia limfocitike kronike, limfoma difuze me qeliza të mëdha B, limfoma e Burkitt dhe limfoma folikulare.
3. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ku kanceri është leucemia mieloide akute.
4. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ku kanceri është limfoma difuze me qeliza të mëdha B.
5. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ku A është C(R⁵).
6. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 5 ku R⁵ është kloro ose fluoro.
7. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ku R² është një cikloalkil me 3-7 elementë, i zëvendësuar në mënyrë opsionale me NHCOR¹⁰ ose R¹⁰.
8. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7 ku R² është zgjedhur nga ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, dhe cikloheptil.
9. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 8 ku R² është ciklopentil ose cikloheksil.
10. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 9 ku R² është cikloheksil i zëvendësuar me NHCOR¹⁰.
11. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ku R² është heterocikloalkil me 3-7 elementë, në mënyrë opsionale ku R² është zëvendësuar me NHCOR¹⁰.
12. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ku X dhe Y bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkangjitur formojnë një unazë heterocikloalkil me 6 elementë, në mënyrë opsionale ku unaza heterocikloalkil me 6 elementë përmban një heteroatom shtesë i cili është oksigjen ose azot.
13. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ku X dhe Y bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkangjitur formojnë një unazë heterocikloalkil me 5 elementë, në mënyrë opsionale ku një CH₂ në unazën heterocikloalkil me 5 elementë është zëvendësuar me dy grupe metil.
14. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ku X dhe Y bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkangjitur formojnë një unazë heterocikloalkil me 7 elementë.
15. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 e cila është (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-kloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)cikloheksanekarboksamidi, ose një kripë

farmaceutikisht e pranueshme e tij.

(11) **10715**

(97) EP3676276 / 08/12/2021

(96) 18759138.3 / 31/08/2018

(22) 17/12/2021

(21) AL/P/ 2021/920

(54) **NUKLEOZITE SPIROTIETANI**

08/03/2022

(30) 17189097 01/09/2017 EP

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

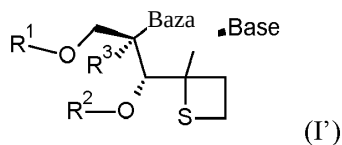
(72) BONFANTI, Jean-François (c/o Janssen-Cilag 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9); JONCKERS, Tim Hugo Maria (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); TAHRI, Abdellah (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse)

(74) Krenar Loloçi

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

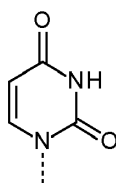
(57)

1. Një përbërje e Formulës (I')

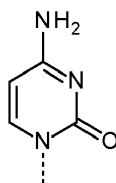


ose një formë stereoizomerike e saj, ku

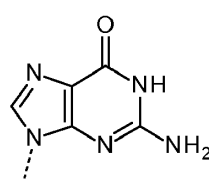
Baza është zgjedhur nga grupi i përbërë prej (B-1), (B-2), (B-3a), (B-3b), (B-4) dhe (B-5)



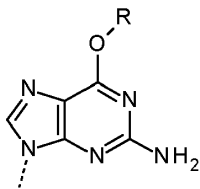
(B-1)



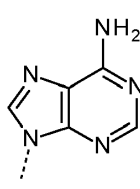
(B-2)



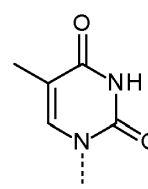
(B-3a)



(B-3b)



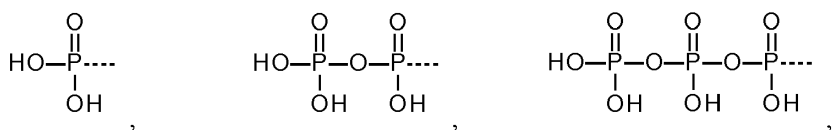
(B-4)



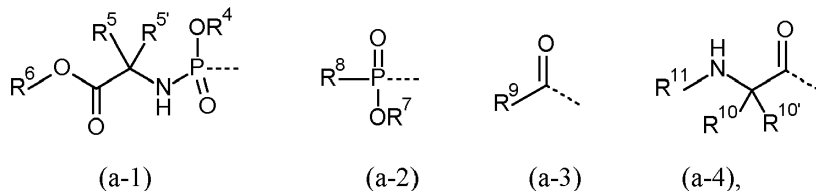
(B-5)

ku R është hidrogjen ose C₁₋₆alkil; dhe

R¹ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen,



një grup i Formulës (a-1), një grup i Formulës (a-2), një grup i Formulës (a-3), dhe një grup i Formulës (a-4)



ku

R^4 dhe R^7 janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, fenil, naftil, kinolinil, isokinolinil, dhe piridil, secili prej tyre që është i zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2, ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halo, C_1 - C_6 alkil, C_2 - C_6 alkenil, C_1 - C_6 alkoksi, hidroksi, dhe $\text{NR}^{16}\text{R}^{16'}$; ose

R^4 dhe R^7 janë secili në mënyrë të pavarur indolil, të zëvendësuar në mënyrë opsionale te atomi azot i tij me C_1 - C_6 alkil ose C_1 - C_6 alkiloksikarbonil dhe/ose te ndonjë atom karboni të disponueshëm me 1, 2, ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halo, C_1 - C_6 alkil, C_2 - C_6 alkenil, C_1 - C_6 alkoksi, hidroksi, dhe $\text{NR}^{17}\text{R}^{17'}$;

R^5 , $\text{R}^{5'}$, R^{10} dhe $\text{R}^{10'}$ janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C_1 - C_6 alkil, benzil, dhe fenil; ose

R^5 dhe $\text{R}^{5'}$, ose R^{10} dhe $\text{R}^{10'}$, bashkë me atomin karbon te i cili ata janë bashkangjitur formojnë një C_3 - C_7 cikloalkanediil ose një unazë heterociklike me 3- deri në 7-elementë që përmban një atom oksigjen;

R^6 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_{10} alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, fenil dhe fenil- C_1 - C_6 alkil-, ku pjesa fenil në fenil ose fenil- C_1 - C_6 alkil- është e zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2 ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidroksi, C_1 - C_6 alkoksi, dhe $\text{NR}^{18}\text{R}^{18'}$;

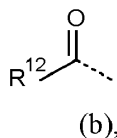
R^8 është $-\text{OR}^{19}$ ose $-\text{NR}^{20}\text{R}^{20'}$;

R^9 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_6 alkil, fenil, dhe fenil- C_1 - C_6 alkil-, ku pjesa fenil në fenil ose fenil- C_1 - C_6 alkil- është e zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2 ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halo dhe C_1 - C_6 alkiloksi;

R^{11} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C_1 - C_{10} alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, fenil ose fenil- C_1 - C_6 alkil-, ku pjesa fenil në fenil ose fenil- C_1 - C_6 alkil- është zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2 ose 3 zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidroksi, C_1 - C_6 alkoksi, dhe $\text{NR}^{23}\text{R}^{23'}$;

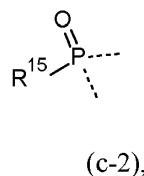
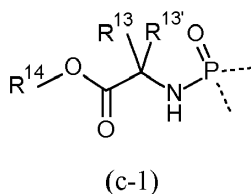
R^{19} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, oksetanil, (C_1 - C_6 alkoksi) C_1 - C_6 alkil-, $-CH_2-O-(C=O)C_1$ - C_6 alkil, dhe $-CH_2-O-(C=O)OC_1$ - C_6 alkil;
 R^{20} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C_1 - C_6 alkil, dhe C_3 - C_7 cikloalkil; dhe $R^{20'}$ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, dhe (C_1 - C_6 alkoksi) C_1 - C_6 alkil-; ose

— $NR^{20}R^{20'}$ bashkë formojnë një azetidini, një pirrolidinil ose një unazë piperidinil, secili prej tyre mund të jetë i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një grup të përbërë prej hidroksi, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_6 alkiloksi, dhe $(C=O)-OR^{21}$ ku R^{21} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_{10} alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, fenil dhe fenil- C_1 - C_6 alkil-, ku pjesa fenil në fenil ose fenil- C_1 - C_6 alkil- është e zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2 ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidroksi, C_1 - C_6 alkoksi, dhe $NR^{22}R^{22'}$;
 R^2 është hidrogjen ose një grup i Formulës (b)



ku

R^{12} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_6 alkil, fenil, dhe fenil- C_1 - C_6 alkil-, ku pjesa fenil në fenil ose fenil- C_1 - C_6 alkil- është e zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2 ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halo dhe C_1 - C_6 alkiloksi; ose
 R^1 dhe R^2 janë lidhur për të formuar një radikal divalent të Formulës (c-1) ose (c-2)



ku

R^{13} dhe $R^{13'}$ janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C_1 - C_6 alkil, benzil, dhe fenil; ose

R^{13} dhe $R^{13'}$, bashkë me atomin karbon të cili ata janë bashkangjitur formojnë një C_3 - C_7 cikloalkanediil ose një unazë heterociklike me 3- deri në 7-elementë që përmban një atom oksigjen;

R^{14} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_{10} alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, fenil dhe fenil- C_1 - C_6 alkil-, ku pjesa fenil në fenil ose fenil- C_1 - C_6 alkil- është e zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2 ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidroksi, C_1 - C_6 alkoksi, dhe $NR^{24}R^{24'}$;

R^{15} është — OR^{25} ose — $NR^{26}R^{26'}$, ku

R^{25} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen; C_1 - C_6 alkil; C_1 - C_3 alkil të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej fenil, naftil, C_3 - C_7 cikloalkil, hidroksil dhe C_1 - C_6 alkiloksi; C_3 - C_7 Cikloalkil; $(C_1$ - C_6 alkoksi) C_1 - C_6 alkil-; $-CH_2-O-(C=O)C_1$ - C_6 alkil; $-CH_2-O-(C=O)OC_1$ - C_6 alkil; një unazë heterociklike me 3- deri në 7-elementë që përmban një atom oksigjen; dhe Ar; ku

Ar është zgjedhur nga grupi i përbërë prej fenil, naftil, kinolinil, isokinolinil, dhe piridil, secili prej tyre që është i zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2, ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halo, C_1 - C_6 alkil, C_2 - C_6 alkenil, C_1 - C_6 alkoksi, hidroksi, dhe $NR^{27}R^{27'}$; ose

Ar është indolil, të zëvendësuar në mënyrë opsionale te atomi azot i tij me C_1 - C_6 alkil ose C_1 - C_6 alkiloksikarbonil dhe/ose te ndonjë atom karboni të disponueshëm me 1, 2, ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halo, C_1 - C_6 alkil, C_2 - C_6 alkenil, C_1 - C_6 alkoksi, hidroksi, dhe $NR^{28}R^{28'}$;

R^{26} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C_1 - C_6 alkil, dhe C_3 - C_7 cikloalkil; dhe $R^{26'}$ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, dhe $(C_1$ - C_6 alkoksi) C_1 - C_6 alkil-; ose

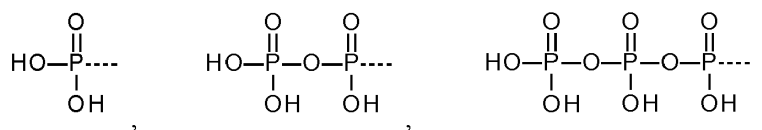
$-NR^{26}R^{26'}$ bashkë formojnë një azetidil, një pirrolidinil ose një unazë piperidinil, secili prej tyre mund të jetë i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një grup të përbërë prej hidroksi, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_6 alkiloksi, dhe $(C=O)-OR^{27}$ ku R^{27} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_{10} alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, fenil dhe fenil- C_1 - C_6 alkil-, ku pjesa fenil në fenil ose fenil- C_1 - C_6 alkil- është e zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2 ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidroksi, C_1 - C_6 alkoksi, dhe $NR^{29}R^{29'}$;

R^{16} , $R^{16'}$, R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} , $R^{18'}$, R^{22} , $R^{22'}$, R^{23} , $R^{23'}$, R^{24} , $R^{24'}$, R^{27} , $R^{27'}$, R^{28} , $R^{28'}$, R^{29} dhe $R^{29'}$ janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C_1 - C_6 alkil; dhe

R^3 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halo, metil, CH_2Cl , CH_2F dhe N_3 .
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një solvat i saj.

2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

R^1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen,



një grup i Formulës (a-1), një grup i Formulës (a-2) dhe një grup i Formulës (a-3); ku

R^4 dhe R^7 janë secili në mënyrë të pavarur fenil ose naftil, secili prej tyre që është i zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2, ose 3 zëvendësues, secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halo, C_1 - C_6 alkil, C_2 - C_6 alkenil, C_1 - C_6 alkoksi, hidroksi, dhe $NR^{16}R^{16'}$;

ku R^{16} dhe $R^{16'}$ janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C_1 - C_6 alkil; ose R^4 dhe R^7 janë secili në mënyrë të pavarur indolil;

R^5 dhe $R^{5'}$ janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C_1 - C_6 alkil, benzil, dhe fenil; ose dhe $R^{5'}$ bashkë me atomin karbon te i cili ata janë bashkangjitur formojnë një C_3 - C_7 cikloalkanediil;

R^6 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_{10} alkil, C_3 - C_7 cikloalkil dhe fenil- C_1 - C_6 alkil-;

R^8 është $—OR^{19}$ ose $—NR^{20}R^{20'}$; ku R^{19} është C_1 - C_6 alkil ose C_3 - C_7 cikloalkil;

R^{20} është hidrogjen dhe $R^{20'}$ është C_1 - C_6 alkil ose C_3 - C_7 cikloalkil; dhe

R^9 është C_1 - C_6 alkil;

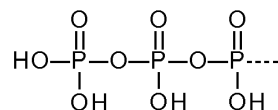
R^2 është hidrogjen ose një grup i Formulës (b), ku R^{12} është C_1 - C_6 alkil; ose

R^1 dhe R^2 janë lidhur për të formuar një radikal divalent të Formulës (c-1) ose (c-2), ku R^{13} dhe $R^{13'}$ janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C_1 - C_6 alkil, benzil, dhe fenil; ose R^{13} dhe $R^{13'}$, bashkë me atomin karbon te i cili ata janë bashkangjitur formojnë një C_3 - C_7 cikloalkanediil;

R^{14} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_{10} alkil, C_3 - C_7 cikloalkil dhe fenil- C_1 - C_6 alkil-; dhe

R^{15} është $—OR^{25}$ ose $—NR^{26}R^{26'}$, ku R^{25} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_6 alkil; fenil; C_3 - C_7 cikloalkil; dhe C_1 - C_3 alkil i zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej fenil, naftil, C_3 - C_7 cikloalkil, hidroksil dhe C_1 - C_6 alkiloksi; R^{26} është hidrogjen; dhe $R^{26'}$ është C_1 - C_6 alkil ose C_3 - C_7 cikloalkil.

3. Përbërja sipas pretendimit 1 ose 2, ku R^1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen,



, dhe një grup i Formulës (a-1);

ose R^1 dhe R^2 janë lidhur për të formuar një radikal divalent të Formulës (c-2).

4. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku

R^4 është fenil, halofenil, di- C_1 - C_4 alkilfenil, ose naftil;

dhe $R^{5'}$ janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen, C_1 - C_6 alkil, benzil, ose fenil;

R^6 është C_1 - C_6 alkil; dhe

R^{15} është $—OR^{25}$ ku R^{25} është C_1-C_6 alkil ose C_1-C_2 alkil substituted me fenil, C_1-C_2 alkiloksi ose C_3-C_7 cikloalkil.

5. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku Baza është (B-1), (B-2) ose (B-3a) dhe R^3 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halo, dhe N_3 .
6. Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi terapeutikisht efektive, në veçanti një sasi efektive anti-virale, të një përbërje të Formulës (I') siç përcaktohet në ndonjërin prej pretendimeve 1 deri në 5 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
7. Një proces për përgatitjen e kompozimit farmaceutik sipas pretendimit 6 **karakterizuar në atë që** një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm është i përzier ngushtë me një sasi terapeutikisht efektive, në veçanti një sasi efektive anti-virale, të një përbërje të Formulës (I') siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 5.
8. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 5 ose një kompozim farmaceutik siç përcaktohet në pretendimin 6 për përdorim si një medikament.
9. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ose një kompozim farmaceutik siç përcaktohet në pretendimin 6 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e infeksioneve të virusit *Flaviviridae* dhe/ose në trajtimin ose në parandalimin e infeksioneve të *alphavirusit*.
10. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ose një kompozim farmaceutik siç përcaktohet në pretendimin 6 për përdorim as një frenues i virusit HCV dhe/ose të ethes tropikale.
11. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ose një kompozim farmaceutik siç përcaktohet në pretendimin 6 për përdorim si një frenues virusit chikungunya dhe/ose virusit Sindbis dhe/ose virusit Simliki Forest.
12. Përbërja e Formulës (I') siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 5 për përdorim në trajtimin e një kafshe me gjak të ngrohtë, në veçanti një njeri, të infektuar nga *Flaviviridae* dhe/ose *alphavirusi*, ose që është në rrezik për tu infektuar nga *Flaviviridae* dhe/ose *alphavirusi*, ku trajtimi përfshin administrimin e një sasie efektive anti-*Flaviviridae* dhe/ose anti-*alphavirus* të një përbërje të Formulës (I').

13. Një produkt që përfshin një përbërje të Formulës (I') siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 5 dhe një agjent farmaceutik shtesë, në veçanti një antiviral shtesë, si një përgatitje e kombinuar për përdorim të njëkohshëm, të veçantë ose sekuencial në trajtimin ose parandalimin e infeksionit të virusit *Flaviviridae*, dhe/ose për përdorim në trajtimin ose në parandalimin e infeksioneve të *alphavirusit*.

(11) **10711**

(97) EP3548000 / 10/11/2021

(96) 18798073.5 / 10/05/2018

(22) 17/12/2021

(21) AL/P/ 2021/921

(54) **KOMPOZIME FARMACEUTIKE TË ATROPINËS**

08/03/2022

(30) 201762505027 P 11/05/2017 US

(71) Vyluma Inc.

1019 US Highway 202-206, Bridgewater NJ 08807, US

(72) PURI, Navneet (40 Still Hollow Road, Lebanon New Jersey 08833); AKASAPU, Prem Sagar (906 Rivendell Way, Edison New Jersey 08817); MOHAMMED, Irfan A. (1719 Aspen Court, Picataway NJ 08854); SOPPIMATH, Kumaresh (97 Autumn Lane, Skillman New Jersey 08558); ILITCHEV, Iouri V. (21 Reed Road, Hillsborough New Jersey 08844); ZHANG, Tao (52 Douglas Drive, Towaco New Jersey 07082)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një kompozim atropine oftalmik i lëngshëm me dozë të ulët i qëndrueshëm ndaj ruajtjes, që përfshin: një tretësirë ujore që përfshin një sistem tamponik, një agjent toniciteti, një modifikues viskoziteti, dhe atropinë ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj; ku atropina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e tij është e pranishme në kompozimin oftalmik të atropinës në një sasi të barabartë ose më pak se 0.05 wt%; ku sistemi tamponues është në një përqëndrim prej nga rreth 10mM deri në rreth 75mM, dhe ku kompozimi oftalmik i atropinës ka një pH prej mes 5.0 dhe 6.0; dhe ku kompozimi oftalmik i atropinës është pa konservues.

2. Kompozimi i pretendimit 1, ku atropina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është atropinë sulfat.

3. Kompozimi i pretendimit 1, ku atropina ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj është e pranishme në kompozimin oftalmik të atropinës në një sasi të barabartë ose më pak se 0.02 wt% ose të barabartë ose më pak se 0.01 wt%.

4. Kompozimi i pretendimit 1, ku atropina ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj është e pranishme në kompozimin oftalmik të atropinës në një sasi prej mes 0.01% dhe 0.05 wt%, ose mes 0.001 wt% dhe 0.01 wt%.

5. Kompozimi i pretendimit 1, ku sistemi tamponues ka një përqëndrim të barabartë ose më pak se 60mM, opsionalisht nga rreth 15mM deri në rreth 60mM.

6. Kompozimi i pretendimit 1, ku sistemi tamponues përfshin fosfat natriumi monobazik dhe dibazik.

7. Kompozimi i pretendimit 1, më tej që përfshin një kelator, ku kelatori nuk është një konservues, dhe në mënyrë të preferuar ku kelatori është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një acidi bikarboksilik, një acidi trikarboksilik, dhe një acidi aminopolikarboksilik.

8. Kompozimi i pretendimit 7 ku kelatori është i pranishëm në kompozimin oftalmik të atropinës në një sasi të barabartë ose më pak se 0.01w %.

9. Kompozimi i pretendimit 1, ku kompozimi oftalmik të atropinës ka një pH prej 5.0 (+/-0.2), ose një pH prej 5.5 (+/- 0.2), ose një pH prej 6.0 (+/- 0.2).

10. Kompozimi i pretendimit 1, ku agjenti i tonicitetit është një kripë farmaceutikisht e pranueshme dhe ku kripa është e pranishme në kompozimin oftalmik të atropinës në një sasi prej mes 0.2 wt% dhe 0.8 wt%.

11. Kompozimi i pretendimit 1, ku modifikuesi i viskozitetit është një celulozë e modifikuar, në mënyrë të preferuar një hidroksietil celulozë, një hidroksipropil celulozë, ose një hidroksipropil metilcelulozë.

12. Një metodë e përgatitjes së një formulimi atropine oftalmik i lëngshëm me dozë të ulët i qëndrueshëm ndaj ruajtjes, që përfshin:

formulimin në një enë të parë të një tretësire tamponike të atropinës me dozë të ulët me fuqi të ulët, dhe nënshtrimin e tretësirës tamponike të atropinës me dozë të ulët me fuqi të ulët ndaj filtrimit steril për të përfutur një tretësirë tamponike sterile të atropinës me dozë të ulët me fuqi të ulët;

ku tamponi me fuqi të ulët ka një përbërës tamponik të parë dhe të dytë që formojnë një sistem tamponik me fuqi të ulët që ka një përqëndrim prej nga rreth 10mM deri në rreth 75mM në formulimin oftalmik, ku atropina është e pranishme në një sasi të barabartë ose më pak se 0.05 wt% të formulimit oftalmik;

ku tretësira tamponike e atropinës me dozë të ulët me fuqi të ulët më tej përfshin një agjent toniciteti dhe një kelator;

formulimin në një enë të dytë të një tretësire polimeri, dhe sterilizimin e tretësirës së polimerit në një proces përveç filtrimit steril për të përfutur një tretësirë polimeri sterile;

ku tretësira e polimerit përfshin një polimer për të modifikuar viskozitetin e tretësirës tamponike të atropinës me dozë të ulët me fuqi të ulët pas kombinimit; dhe

kombinimin e tretësirës tamponike sterile të atropinës me dozë të ulët me fuqi të ulët dhe tretësirës sterile të polimerit për të përfutur një formulim oftalmik steril të lëngshëm me dozë të ulët.

13. Metoda e pretendimit 12, ku përbërësit tamponikë të parë dhe të dytë janë fosfat natriumi monobazik dhe dibazik, respektivisht, ku sistemi tamponik me fuqi të ulët ka një përqëndrim të barabartë ose më pak se 50mM tampon në formulimin oftalmik.

14. Metoda e pretendimit 12, ku atropina është e pranishme në një sasi prej mes 0.01 wt% dhe 0.02 wt% të formulimit oftalmik, ose ku atropina është e pranishme në një sasi prej mes 0.001 wt% dhe 0.01 wt% të formulimit oftalmik, ose ku atropina është e pranishme në një sasi të barabartë ose më pak se 0.01 wt% të formulimit oftalmik.

15. Metoda e pretendimit 12, ku kelatori është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një acidi bikarboksilik, një acid trikarboksilik, dhe një acid aminopolikarboksilik, ose ku kelatori është i pranishëm në një sasi prej 0.01wt% (+/- 20% abs.) të formulimit oftalmik, dhe ku polimeri është një polimer celulozik, në mënyrë të preferuar një hidroksietil celulozë, një hidroksipropil celulozë, ose një hidroksipropil metilcelulozë, dhe ku polimeri celulosik është i pranishëm në një sasi prej 0.5 wt% (+/- 0.1 wt%) të formulimit oftalmik.

(11) **10712**

(97) EP3377176 / 20/10/2021

(96) 17757069.4 / 21/02/2017

(22) 17/12/2021

(21) AL/P/ 2021/922

(54) **METODA E TRAJTIMIT TË PACIENTËVE TË CILËVE U ËSHTË BASHKËADMINISTRUAR RIVAROKSABAN DHE VERAPAMIL**

08/03/2022

(30) 201662298555 P 23/02/2016 US

(71) Morgandane Scientific, LLC

2012 Seadrift Drive, Corona Del Mar, CA 92625, US

(72) PATEL, Maulik (1209 Oak Grove Avenue Unit 101, Burlingame, CA 94010); SRINIVASAN, Sundar (2012 Seadrift Drive, Corona Del Mar, CA 92625); CHOW, Christina (325 23rd Ave E, Seattle Washington 98112)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Rivaroksaban për përdorim në një metodë për reduktimin e rrezikut të goditjes në tru dhe embolizmit sistemik në një pacient me fibrilacion atrial jovalvular që përfshin:

(a) administrimin e rreth 100 deri në rreth 480 mg verapamil përditë te pacienti; dhe

(b) administrimin e një doze rivaroksaban për pacientin e cila është më e vogël se doza e rekomanduar për atë pacient nëse pacientit nuk i është administruar njëkohësisht verapamil, ku doza e rivaroksabanit e rekomanduar për një pacient identik tjetër që nuk i është administruar njëkohësisht verapamil është 20 mg dhe metoda përfshin administrimin e një doze prej rreth 10 mg, rreth 12.5 mg ose rreth 15 mg rivaroksaban për pacientin;

ku pacienti ka një CL_{Cr} prej 50-79 mL/min; dhe

ku pas administrimit të rivaroksabanit, pacienti shfaq një ose më shumë prej sa më poshtë:

një gjendje të qëndrueshme rivaroksaban AUC prej jo më shumë se rreth 3792 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$;

një gjendje të qëndrueshme C_{max} prej jo më shumë se rreth 317 ng/mL;

një rrezik për hemoragji të lartë prej jo më shumë se rreth 4.5%; ose

një kohë protrombin prej 20-30 sekondash.

2. Rivaroksaban për përdorim në një metodë të reduktimit të rrezikut të goditjes dhe embolizmit sistemik në një pacient me fibrilacion atrial jovalvular që përfshin:

(a) administrimin e rreth 100 deri në rreth 480 mg verapamil përditë te pacienti; dhe

(b) administrimin e një doze rivaroksaban për pacientin e cila është më e vogël se doza e rekomanduar për atë pacient nëse pacientit nuk i është administruar njëkohësisht verapamil, ku doza e rivaroksaban-it e rekomanduar për një pacient identik tjetër që nuk i është administruar njëkohësisht verapamil është 15 mg dhe metoda përfshin administrimin e një doze prej rreth 7.5 mg, rreth 10 mg ose rreth 12.5 mg rivaroksaban te pacienti;

ku pacienti ka një CL_{Cr} of 15-49 mL/min; dhe

ku pas administrimit të rivaroksabanit, pacienti shfaq një ose më shumë prej sa më poshtë:

një gjendje të qëndrueshme rivaroksaban AUC prej jo më shumë se rreth 3792 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$;

një gjendje të qëndrueshme C_{max} prej jo më shumë se rreth 317 ng/mL;

një rrezik për hemoragji të lartë prej jo më shumë se rreth 4.5%; ose
një kohë protrombin prej 20-30 sekondave.

3. Rivaroksaban për përdorim të secilit prej pretendimeve parardhëse, ku pas administrimit të rivaroksabanit, pacienti shfaq sa më poshtë:

një gjendje të qëndrueshme rivaroksaban AUC prej jo më shumë se rreth 3792 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$;

një gjendje të qëndrueshme C_{max} prej jo më shumë se rreth 317 ng/mL;

një rrezik për hemoragji të lartë prej jo më shumë se rreth 4.5%; dhe

një kohë protrombin prej 20-30 sekondave.

4. Rivaroksaban për përdorim të secilit prej pretendimeve parardhëse, ku metoda përfshin administrimin një doze ditore verapamil prej 120, 240, 360, ose 480 mg verapamil te pacienti.

(11) **10713**

(97) EP3555391 / 10/11/2021

(96) 17784998.1 / 18/09/2017

(22) 17/12/2021

(21) AL/P/ 2021/923

(54) **SISTEM SHUMË-FUNKSIONAL I LËVIZSHËM/ÇMONTUESHËM DHE REALIZIMI I METODËS SË SAJ**

08/03/2022

(30) 201600127442 16/12/2016 IT

(71) R.I. S.p.A. Modular Building System

Via Surbo 38, 73019 Trepuzzi (LE), IT

(72) TAFURO, Salvatore (, 73019 Trepuzzi (LE)) ;TAFURO, Cosimo (, 73100 Lecce (LE))

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një sistem shumë-funksional i lëvizshëm/çmontueshëm që përmban:

- një aparat shumë-funksional (12) i modifikueshëm me anë pajisjesh të përshtatura për të kryer respektivisht funksione të ndryshme (38, 60, 61),
- një kontenier (11) që përmban dimensione të jashtme të paracaktuara (11a) dhe i përshtatur të transportohet nëpërmjet transportit tokësor, detar ose ajror,

aparatur shumë-funksional i përmendur (12) që sigurohet tek kontenieri i përmendur (11), dhe i përshtatur për të marrë të paktën dy tipe planesh:

- një plan i parë ose plani i transportit ku aparatur shumë-funksional (12) përmbahet brenda dimensioneve të jashtme të paracaktuara të përmendura (11a) të kontenierit të përmendur;

- një plan i dytë ose një plan ngritës ku aparati shumë-funksional (12) del nga dimensionet e jashtme të paracaktuara të përmendura (11a) të kontenierit të përmendur (11) për të realizuar një kullë (39),

ku aparati shumë-funksional i përmendur (12) më tej përmban:

- një kabin (30); dhe
- një tërësi elementësh teleskopik (41) ndërmjet kabinës së përmendur (30) dhe kontenierit të përmendur (11); **që karakterizohet në atë që** aparati shumë-funksional i përmendur (12) më tej përmban:

- pajisje ngritëse (40) të lidhura me kabinën (30) dhe të përshtatura të ngrenë kabinën (30), së bashku me elementët teleskopik (41), për sa i përket kontenierit të përmendur (11) për të formëzuar kullën e përmendur (39) që përmban në krye kabinën e përmendur (30),

kabin e përmendur (30) që përmban, në murin e sipërm, një platform (31) të modifikueshme me anë pajisjesh të përshtatura të ofrojnë funksione të ndryshme (60, 61).

2. Sistem shumë-funksional sipas pretendimit 1, ku dimensionet e jashtme të paracaktuara (11a) të kontenierit të përmendur (11) përmbajnë dimensione të seleksionuara në grup që përmbajnë:

- 10 këmbë ose 299 cm dimensione ISO;
- 20 këmbë ose 606 cm dimensione ISO; ose
- 40 këmbë ose 1210 cm dimensione ISO.

3. Sistem shumë-funksional sipas pretendimit 1 ose 2, ku aparati shumë-funksional i përmendur (12) është i modifikueshëm më anë pajisjesh që përmbahen në grup që përmbajnë:

- pajisje radiojeje ose radari;
- pajisje kontrolli trafiku ajror;
- pajisje monitorimi moti; ose
- pajisje survejimi ose video-survejimi.

4. Sistem shumë-funksional sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 3, ku aparati shumë-funksional i përmendur (12) përmban, në krye të kullës së përmendur (39),

- një kabin (30) të përshtatur për të qenë e përdorshme nga një numër i kufizuar personash.

5. Sistem shumë-funksional sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 4, ku kabina e përmendur (30) përmban një ose më shumë dritare (38).

6. Sistem shumë-funksional sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 5, ku kontenieri i përmendur (11) përmban të vendosur tek katër kulmet e kontenierit të përmendur, dhe që përmbahet brenda dimensioneve të jashtme të paracaktuara (11a):

- krahë nxjerrës dhe shtrirës ose mbështetës (21) të përshtatur për të shkarkuar nga mjetet e transportit dhe/ose për të stabilizuar sistemin shumë-funksional (10).

7. Një metodë për realizimin e një sistemi shumë-funksional të lëvizshëm/çmontueshëm sipas pretendimit 1, që përmban hapat e:

- sigurimit të një aparati shumë-funksional (12) të modifikueshëm me anë pajisjesh të përshtatura për të kryer respektivisht funksione të ndryshme (38, 60, 61),
- sigurimit të një konteneri (11) të përshtatur për t'u transportuar me anë transporti tokësor, detar ose ajror, dhe që përmban dimensione të jashtme të paracaktuara (11a),
- sigurimit të aparatit shumë-funksional të përmendur (12) tek konteneri i përmendur (11) për t'u përmbajtur brenda dimensioneve të jashtme të paracaktuara të përmendura (11a) të kontenerit të përmendur (11);
- nxjerrjes, kur përdoret, të aparatit shumë-funksional (12) jashtë dimensioneve të jashtme të paracaktuara (11a) për të realizuar një kullë (39),

hapi i përmendur i sigurimit të aparatit shumë-funksional (12) përmban hapat e:

- sigurimit të një kabine (30) që përmbahet në murin e sipërm të një platforme (31) e modifikueshme me anë pajisjesh të përshtatura për të kryer funksione të ndryshme (60, 61);
- sigurimit të një tërësie përbërësish teleskopik (41) ndërmjet kabinës së përmendur (30) dhe kontenerit të përmendur (11);
- sigurimit të pajisjeve ngritëse (40) të lidhura me kabinën (30);
- ngritjes së kabinës (30) së bashku me përbërësit teleskopik (41);
- formëzimit, kur përdoret, të kullës së përmendur (39) që përmbahet në krye të kabinës (30) .

(11) **10714**

(97) EP3372605 / 03/11/2021

(96) 18151233.6 / 21/10/2009

(22) 20/12/2021

(21) AL/P/ 2021/925

(54) **PËRBËRJE PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDINE TË ZËVENDËSUAR SI FRENUESE TË TRK KINAZËS**

08/03/2022

(30) 107616 P 22/10/2008 US

(71) Array Biopharma, Inc.

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

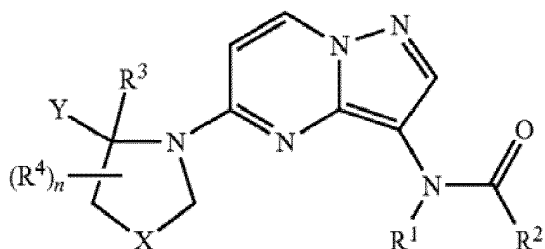
(72) ZHANG, Gan (, Boulder, CO 80301); HAAS, Julia (, Boulder, CO 80301); JIANG, Yutong (, Boulder, CO 80301) ;ANDREWS, Steven, W. (, Boulder, CO 80301)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës (Id):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim në trajtimin e një kanceri që shfaq një ose më shumë prej mbishprehjes, aktivizimit, shumëfishimit, dhe mutacionit të një Trk kinaze, në një gjitar, ku

R^1 është H ose (1-6C alkil);

R^2 është NR^bR^c ; ku NR^bR^c formon një unazë heterociklike me 5-6 elementë që ka një heteroatom unazor i cili është azot dhe opsionalisht që ka një heteroatom unazor të dytë ose grup të zgjedhur nga N, O dhe SO_2 , ku unaza heterociklike e formuar nga NR^bR^c është opsionalisht e zëvendësuar me një ose dy zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , metil, etil, izopropil, $CO_2C(CH_3)_3$ dhe okso;

Y është fenil opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga

halogjen, (1-4C)alkoksi, CF_3 dhe CHF_2 ;

X është $-CH_2-$;

R^3 është H ose (1-4C alkil);

çdo R^4 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, (1-4C)alkil, OH, (1-4C)alkoksi, NH_2 , $NH(1-4C alkil)$ dhe CH_2OH ; dhe

n është 0, 1, ose 2.

2. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 1, ku Y është fenil opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë atome fluor.
3. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku n është 0 ose 1.
4. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku R^1 është H.

5. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku R^3 është H.
6. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfoline-4-karboksamid;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfoline-4-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid;

(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroksipirrolidine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-(2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfoline-4-karboksamid;

(S)-tert-butil4-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)karbamoi-2-metilpiperazine-1-karboksilat;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-izopropilpiperazine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-etilpiperazine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazine-1-karboksamid;

N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazine-1-karboksamid;

(S)-tert-butil 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilkarbamoi)-2-metilpiperazine-1-karboksilat;

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazine-1-karboksamid hidroklorid;

(S)-N-(5-((R)-2-(3-kloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroksipiperidine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidine-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-(2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroksipiperidine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidine-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidine-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidine-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidine-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoksifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoksifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidine-1-karboksamid; dhe

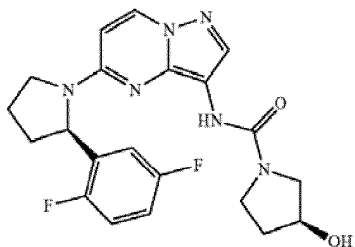
(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

7. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku përbërja e Formulës Id është një kripë trifluoroacetat, një kripë hidrogjen sulfat, ose një kripë hidroklorid.

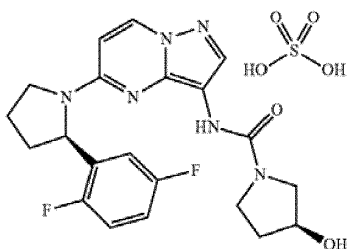
8. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-7, ku përbërja e Formulës Id është një kripë hidrogjen sulfat.

9. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-8, ku përbërja është:



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

10. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku përbërja është:



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidine-1-karboksamid sulfat.

11. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-10, ku Trk kinaza është zgjedhur nga një ose më shumë prej: TrkA, TrkB, dhe TrkC.

12. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11, ku kanceri është një tumor i ngurtë.

13. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11, ku kanceri është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një kanceri të gjirit, një kanceri të mushkërive, një kanceri të tiroides, një kanceri të pankreasit, një melanome, dhe një kanceri kolorektal.

14. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11, ku kanceri është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një kanceri renal, një kanceri ovarian, një kanceri të prostatës, një neuroblastome, një mielome të shumëfishtë, një astrocitome, një meduloblastome, një gliome, një adenokarcinome të mushkërive, një metastaze të kockave, dhe një tumori neuroendokrin me qeliza të mëdha.
15. Një përbërje për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-14, ku përbërja, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, është administruar në mënyrë orale.

(11) **10717**

(97) EP3465907 / 06/10/2021

(96) 17734507.1 / 31/05/2017

(22) 20/12/2021

(21) AL/P/ 2021/926

(54) **CENTRAL DIELLOR**

09/03/2022

(30) 20160927 31/05/2016 NO and 20170728 03/05/2017 NO

(71) Ocean Sun AS

Snarøyveien 20, 1360 Fornebu, NO

(72) BJØRNEKLETT, Børge (Vollsveien 216, 1359 Eiksmarka)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një central fotovoltaike lundruar që përbëhet nga një tapet të palosshëm (2), tapeti (2) është përbërë të paktën pjesërisht nga një material lëvizës dhe/ose ka elementë lundruar (3, 3', 31) të fiksuar në të ose të përfshirë në të, si për shembull tapeti (2) është në gjendje të lundrojë në një sipërfaqe (33) të një trupi uji, tapeti (2) që ka një sërë modulesh fotovoltaike lundruese (1) të fiksuara mbi të, **karakterizuar në atë që** çdo modul (1) shtrihet me një anënë të pasme (1b) aty mbi tapet (2) dhe çdo modul përfshin një qelizë diellore (13) të kapsuluar nga një laminat (12), ku çdo modul (1) është rregulluar të jetë substancialisht i ngurtë me anë të një kornize mbështetëse dhe/ose një elementi ngurtësues (6,7,11,14,15).
2. Një central fotovoltaike lundruar sipas pretendimit 1, ku elementi ngurtësues (6, 7, 11, 14, 15) përfshin të paktën një nga: një material bërthamor ngurtësues (6), elementë të shpërndarjes së nxehtësisë (7), pllaka të shpërndarjes së nxehtësisë (11), ose një pllakë mbështetëse (14, 15).

3. Një central fotovoltaiik lundruet sipas çdo pretendimi të mëparshëm, ku tapeti (2) përfshin konektorët (9) që fiksojnë modulet (1) në tapet (2).
4. Një central fotovoltaiik lundruet sipas pretendimit 2, ku një element i transferimit të nxehtësisë (6,7,11) është rregulluar ndërmjet laminatit (12) dhe anës së pasme (1b) të modulit (1), ku transferimi i nxehtësisë elementi (6, 7, 11) përfshin të paktën një nga materialet e bërthamës ngurtësuese (6), elementët e shpërndarjes së nxehtësisë (7) dhe pllakat e shpërndarjes së nxehtësisë (11).
5. Një central fotovoltaiik lundruet sipas pretendimit 4, ku elementi i transferimit të nxehtësisë (6,7,11) përfshin pllakat e shpërndarjes së nxehtësisë (11) të rregulluara si pllaka ftohëse të valëzuara (11).
6. Një central fotovoltaiik lundruet sipas pretendimit 5, ku moduli (1) përfshin një pllakë të parë (14) të fiksuar në laminat (12) dhe një pllakë të dytë (15) që formon anën e pasme (1b) të modulit (1), dhe ku pllakat ftohëse të valëzuara (11) janë vendosur midis pllakës së parë (14) dhe pllakës së dytë (15).
7. Një central fotovoltaiik lundruet sipas çdo pretendimi të mëparshëm, ku tapeti (2) është e fiksuar në elementin e lundrimit (3,3').
8. Një central fotovoltaiik lundruet sipas pretendimit 7, ku elementi lundruet (3,3') është një element lundruet i pafund, i zgjatur, i cili rrethon tapetin (2).
9. Një central fotovoltaiik lundruet sipas çdo prej pretendimeve 1-7, ku një varg i zgjatur i moduleve të ndërlidhura (1) është i fiksuar në tapetin e palosshëm (2).
10. Një mënyrë e instalimit të një centrali fotovoltaiik lundruet, që përfshin hapin e vendosjes së një centrali fotovoltaiik lundruet sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-9 në një trup uxor.
11. Një mënyrë sipas pretendimit 10, ku hapi i vendosjes së centralit fotovoltaiik lundruet kryhet nga një anije.

12. Një mënyrë sipas pretendimit 11, që përfshin më tej transportimin e centralit fotovoltaiik lundrues të palosur dhe të vendosur në bordin e anijes.

13. Një mënyrë sipas pretendimit 10, ku hapi i vendosjes së centralit fotovoltaiik lundrues kryhet nga një vendndodhje me bazë tokësore.

(11) **10718**

(97) EP2606840 / 29/09/2021

(96) 11817653.6 / 19/08/2011

(22) 20/12/2021

(21) AL/P/ 2021/928

(54) **KAPËSE NJËPËRDORIMSHME RRETHPRERJEJE**

09/03/2022

(30) 201020299303 U 20/08/2010 CN

(71) Shang, Jianzhong

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

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

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një kapëse njëpërdorimshme rrethprerjeje, që përmban:

një unazë e brendshme (1) me madhësi dhe formë që të përshtatet në një penis; dhe

një unazë e jashtme (16) për vendosje të lëvizshme mbi unazën e brendshme (1);

ku unaza e brendshme (1) përfshin:

një bijel të parë lidhëse (11) e lidhur në mënyrë të shkëputshme me unazën e brendshme (1); dhe një strukturë shkëputëse (14) e formuar në lidhjen midis unazës së brendshme (1) dhe një fundi të bijelës së parë lidhëse (11) për të lejuar që bijela e parë lidhëse të shkëputet përgjithmonë nga unaza e brendshme, ku struktura e shkëputjes (14) është një çarje (142) ose një pikë (141); ku unaza e brendshme (1) përfshin një kënd të zhdrejtë në lidhje me bijelën e parë lidhëse (11), që përputhet me gropën koronale të penisit për të siguruar një përshtatje më të mirë midis gropës koronale dhe unazës së brendshme; **karakterizuar në atë që** unaza e brendshme (1) përfshin një brazdë në formë V ose një brazdë në formë M; dhe ku kapësja e rrethprerjes e disponueshme është prej plastike në mënyrë që shufra e parë lidhëse (11) të mund të shkëputet nga unaza e brendshme (1).

2. Kapësja njëpërdorimshme për rrethprerje sipas pretendimit 1, që përfshin më tej një bijel të dytë lidhëse (11); dhe ku bijela e parë lidhëse dhe bijela e dytë lidhëse formojnë një hapësirë (12) për të mbajtur penisin, dhe secila prej bijelave është e lidhur me një dorezë (13).

3. Kapësja njëpërdorimshme për rrethprerje sipas pretendimit 1, ku unaza e jashtme (16) ka madhësi dhe formë për të marrë unazën e brendshme.

4. Kapësja njëpërdorimshme për rrethprerje sipas pretendimit 1, ku unaza e jashtme përfshin një strukturë në formë C që përfshin dy skaje që formojnë një hapje (161).

5. Kapësja njëpërdorimshme për rrethprerje sipas pretendimit 4, ku dy skajet e strukturës në formë C përfshijnë secili një strukturë të rrumbullakosur (162), dhe një nga dy skajet e përmendura përfshin një pjesë të sipërme dhe tjetra nga dy skajet e përmendura përfshin një pjesë të poshtme pjesa e sipërme dhe e poshtme mbivendosen me njëra-tjetrën kur struktura në formë C vendoset në një pozicion të mbyllur.

(11) **10719**

(97) EP3277234 / 13/10/2021

(96) 16721922.9 / 31/03/2016

(22) 20/12/2021

(21) AL/P/ 2021/929

(54) **PAJISJE SHPËRNDARJEJE LËNGU NGA NJË SHISHE ME PAKETIM STERIL**

09/03/2022

(30) PCT/IB2015/000423 31/03/2015 WO

(71) Laboratoires THEA

12, rue Louis Blériot Zone Industrielle du Brézet, 63100 Clermont-Ferrand, FR

(72) DEFEMME, Alain (7 Rue des Galoubies Résidence Le Méridien Bat3, 63400 Chamalières)

;MERCIER, Fabrice (34 Avenue Léon Blum, 63000 Clermont-Ferrand)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Pajisje për shpërndarjen e një lëngu uxor steril, me doza të ndara me kalimin e kohës, nga një hapësirë e mbyllur në rrjedhën e sipërme që strehon një lëng në një hapësirë të hapur në rrjedhën e poshtme nëpërmjet një kanali kapilar që hapet në ajrin e ambientit, përmes një membrane ndërfaqeje, pajisja e përmendur përbëhet nga një membranë ndërfaqe e prodhuar për të jetë pjesërisht hidrofiliqe dhe pjesërisht hidrofobike, në mënyrë të tillë që gjatë çdo operacioni për shpërndarjen e një doze lëngu, flukset e ajrit dhe të lëngut të qarkullojnë në mënyrë alternative në kanalin kapilar dhe të ndodhë një rrjedhje e pasme e lëngut të mbetur që nuk është nxjerrë jashtë, **karakterizuar në atë që** membrana ndërfaqe (7) e përmendur përbëhet nga një material filtrues, masa e të cilit përbëhet nga katione metalike biocide, **dhe në atë që** pajisja e përmendur përmban një futje poroze (8), e përshkueshme si nga lëngu ashtu edhe nga ajri, i cili është i vendosur në rrjedhën e sipërme e membranës në rrugën e lëngjeve dhe e cila përbëhet nga një material që përmban vende të ngarkuara negativisht të afta për të tërhequr kationet metalike biocide me origjinë nga membrana e përmendur.

2. Pajisje sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** kationet metalike biocide të përmendur përmbajnë katione argjendi.

3. Pajisje sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, karakterizuar në atë që kationet metalike biocide të membranës mbështeten nga makromolekulat minerale të llojit zeolite të inkorporuara në masën e materialit bazë të membranës.

4. Pajisje sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** vendet e përmendura të ngarkuara negativisht të afta për të tërhequr katione metalike biocide janë grupe karboksile anionike.

5. Pajisje sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, karakterizuar në atë që futja poroze e përmendur ka një densitet masor vëllimor të përbërë nga 0,2 deri në 0,8 g.cm³.

6. Pajisje sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, karakterizuar në atë që futja e përmendur bazohet në një polimer poliolefin, preferohet të zgjidhet nga polietileni, polipropileni dhe kopolimerët e etilenit ose polipropilenit me homologë deri në 25% më të lartë të acideve karboksilike ose estereve.

7. Pajisje sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, e karakterizuar në atë që futja e përmendur përbëhet nga një material fijor i ngjeshur.

8. Pajisje sipas njërës prej pretendimeve të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** vendet e përmendura të ngarkuara negativisht të afta për të tërhequr katione metalike biocide rezultojnë nga rrezatimi i futjes poroze me rreze të tipit beta ose gama në prani të oksigjenit.
9. Pajisje sipas njërës prej pretendimeve të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** materiali që përbën membranën e përmendur ka një diametër pore të përbërë nga 0,1 deri në 1 mikrometër.
10. Pajisje sipas pretendimit 9, **karakterizuar në atë që** materiali që përbën membranën e përmendur ka një diametër mesatar pore të përbërë nga 0,4 deri në 0,8 mikrometra.
11. Pajisje sipas njërës prej pretendimeve të mëparshëm, karakterizuar në atë që kanali kapilar i përmendur është formuar brenda një materiali që përfshin katione metalike biocide, veçanërisht të bartura nga makromolekulat minerale.
12. Shishe paketimi sterile për një lëng ujor që do të shpërndahet në doza të ndara me kalimin e kohës, me nxjerrjen e një doze lëngu nga shishja dhe hyrjen e ajrit të jashtëm si kompensim, e karakterizuar në atë që është e pajisur me një pajisje për shpërndarjen e lëngut të përmendur sipas njërës prej pretendimeve 1 deri në 11, futja e përmendur (8) nga e cila është montuar si një mbyllje jo vulosëse e pjesës së brendshme të shishes, hapësira e mbyllur e përmendur ndodhet pastaj brenda shishes.
13. Shishe sipas pretendimit 12, që ka një mur që mund të deformohet në mënyrë elastike në mënyrë të kthyeshme, në mënyrë që të sigurojë hyrjen e ajrit të jashtëm që kompenson çdo dozë lëngu të nxjerrë nga shishja si dhe rrjedhën e pasme përmes pajisjes së përmendur të çdo mbetjeje që nuk është nxjerrë të lëngut, membrana e përmendur është montuar me futjen poroze të përmendur (8) në pajisjen e përmendur për shpërndarjen e lëngut në kombinim me mjetet e organizimit të qarkullimit të ajrit dhe lëngjeve të lëngshme nëpër të, dhe në të cilën membrana e përmendur është e vendosur në bazën e një maje të një pikatoreje brenda së cilës është rregulluar kanali kapilar (18) për nxjerrjen e pikave, përballë një baze të majës së përmendur në të cilën janë vendosur mjetet përkatëse për drejtimin e ajrit të thithur nga jashtë dhe çdo lëng i mbetur që nuk është shpërndarë dhe kërkohet të rrjedhë përsëri në pjesën e poshtme të kanalit për qarkullimin e lëngjeve, të cilat tentojnë të drejtojnë rrjedhën e ajrit në pjesën hidrofobike të membranës në mënyrë të preferueshme të rregulluar në qendër të membranës e përmendur dhe për të shpërndarë lëngun mbi pjesën hidrofile të saj.
14. Shishe sipas pretendimit 12 ose 13, në të cilën futja e përmendur synon të marrë pjesë në organizimin e qarkullimit të lëngjeve duke përbërë një rregullator rrjedhjeje

(11) **10720**

(97) EP3709318 / 10/11/2021

(96) 20168582.3 / 05/09/2018

(22) 20/12/2021

(21) AL/P/ 2021/930

(54) **MONTIME INDUKTORI**

09/03/2022

(30) 201762557289 12/09/2017 US and 201816114287 28/08/2018 US

(71) Raycap, S.A

Telou & Petroutsou 14, Maroussi 15124 Athens, GR

(72) DEFEMME, Alain (7 Rue des Galoubies Résidence Le Méridien Bat3, 63400 Chamalières)

;MERCIER, Fabrice (34 Avenue Léon Blum, 63000 Clermont-Ferrand)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një montim induktori që përmban:

një bobinë (530) duke përfshirë:

një fletë metalike e parë e mbështjellë në mënyrë spirale (532);

një fletë metalike e dytë (533) e bashkë-mbështjellë në mënyrë spirale në kontakt elektrik

ballë për ballë me fletën e parë metalike (532) për të formuar një përcjellës me shumë shtresa (537); dhe
një fletë izoluesi elektrik (534) i bashkë-mbështjellë në mënyrë spirale me fletë metalike të parë dhe të dytë,

karakterizuar në atë që:

fleta e parë metalike (532), fleta e dytë metalike (533) dhe fleta e izolantit elektrik (534) nuk janë të lidhura me njëra-tjetrën përgjatë gjerësisë së tyre.

2. Montimi i induktorit i Pretendimit 1 ku:

bobina ka një aks gjatësor bobine (A-A) dhe një trashësi radiale bobine (CT);
fletat metalike e parë dhe e dytë (532, 533) secila ka një gjerësi flete (MW) që shtrihet në thelb paralel me aksin e bobinës; dhe
gjerësitë e fletës (MW) është më e madhe se trashësia e bobinës.

3. Montimi i induktorit i Pretendimit 2 ku fletët e para dhe të dyta metalike (532, 533) kanë secila një trashësi flete (MT) në intervalin nga rreth 0,5 mm deri në 1 mm.

4. Montimi i induktorit i Pretendimit 2 ku raporti i gjerësisë së fletës (MW) me trashësinë e fletës (MT) të secilës prej fletëve metalike të parë dhe të dytë (532, 533) është në rangun nga rreth 170 në 500.

5. Montimi i induktorit i Pretendimit 1 ku fleta e izoluesit elektrik (534) ka një trashësi në rangun prej rreth 0,05 deri në 1 mm.

6. Montimi i induktorit i Pretendimit 1 ku:

bobina (530) ka skaje të kundërt; dhe
Montimi i induktorit përfshin një vazo izoluese elektrike që lidh fletën e parë metalike (532), fletën e dytë metalike (533) dhe fletën e izolatorit elektrik (534) me njëra-tjetrën në skajet e kundërta të bobinës dhe në mënyrë opsionale, vazoja është një rrëshirë epoksi izoluese elektrike.

7. Montimi i induktorit i Pretendimit 1 ku bobina ka një profil të jashtëm substancialisht cilindrik.

8. Montimi i induktorit i Pretendimit 1 duke përfshirë një rrëshirë epoksi izoluese elektrike (128) që rrethon dhe angazhon bobinën.

9. Montimi i induktorit i Pretendimit 8 ku:

montimi i induktorit përfshin më tej një bobinë të dytë; dhe
rrëshira epoksi rrethon dhe angazhon bobinën e dytë dhe ndërvendoset midis bobinave së parë dhe të dytë.

10. Montimi i induktorit i Pretendimit 1 duke përfshirë një mbyllje (110) që përcakton një dhomë të mbyllur (118), ku bobina është vendosur në dhomë.

11. Montimi i induktorit i Pretendimit 1 ku:

bobina (500) ka një aks gjatësor bobine (A-A);
bobina ka një mbështjellje më të brendshme (536E) të përcjellësit me shumë shtresa (537) dhe një mbështjellje më të jashtme (536F) të përcjellësit me shumë shtresa (537);
montimi i induktorit përfshin një shirit terminal të parë (540) të lidhur me mbështjelljen më të brendshme dhe që del nga jashtë nga një fund aksial i montimit të induktorit; dhe
Montimi i induktorit përfshin një shirit terminal të dytë (542) të lidhur me mbështjelljen më të jashtme dhe që del nga jashtë nga fundi aksial i montimit të induktorit.

12. Një sistem induktori multi-njësi që përmban:

Montimi i induktorit të cdonjërit prej Pretendimeve 1 deri në 8 ose 10 ose 11 si një montim i parë induktori (530); dhe një montim induktor të dytë duke përfshirë një bobinë të dytë; ku bobina e parë lidhet elektrikisht me bobinën e dytë.

13. Sistemi multi-njësi induktori i Pretendimit 12 ku:

bobina e parë (500) ka një aks gjatësor të parë të bobinës (A-A);
bobina e dytë ka një aks të dytë gjatësor bobine;
secili nga montimet e parë dhe të dytë të induktorit përfshin:
shiriti terminal i parë (540) i lidhur me bobinën e tij dhe që del nga jashtë nga një fund aksial i montimit të induktorit; dhe

një shirit terminal i dytë (542) i lidhur me bobinën e tij dhe që del nga jashtë nga fundi aksial i montimit të induktorit;

ku montimet e parë dhe të dytë të induktorit janë pozicionuar krah për krah dhe shiriti terminal i parë i montimit të dytë të induktorit është i lidhur elektrikisht me shiritin terminal të dytë të montimit të parë të induktorit.

14. Një mënyrë për formimin e montimit të induktorit, mënyra përmban:

bashkë-mbështjellje spirale e një fletë metalike të parë (532), një flete metalike e dytë (533) dhe një flete izoluesi elektrik (534);

ku fleta e parë metalike (532) dhe fleta e dytë metalike (533) janë bashkë-mbështjellur në kontakt elektrik ballë për ballë me njëra-tjetrën për të formuar një përcjellës me shumë shtresa (537)

e karakterizuar në atë që fleta e parë metalike (532), fleta e dytë metalike (533) dhe fleta e izoluesit elektrik (534) nuk janë të lidhura me njëra-tjetrën gjatë hapit të bashkë-mbështjelljes së fletës së parë metalike (532), fletës së dytë metalike (533) dhe fletës izoluese elektrike (534).

15. Mënyra e pretendimit 14 që përfshin lidhjen e fletës së parë metalike (532), fletës së dytë metalike (533) dhe fletës së izoluesit elektrik (534) me njëra-tjetrën në skajet e kundërta të bobinës (530) me një vazo izoluese elektrike dhe në mënyrë opsionale ku vazoja është një rrëshirë epoksi izoluese elektrike.

(11) **10721**

(97) EP3622051 / 06/10/2021

(96) 18731172.5 / 11/05/2018

(22) 20/12/2021

(21) AL/P/ 2021/931

(54) **NJË LLOJ MAJAJE E SAKAROMYCES BAJANUS**

09/03/2022

(30) 201700051113 11/05/2017 IT

(71) Bioenologia 2.0 S.R.L.

Via G. Verdi 32, 31046 Oderzo (TV), IT

(72) POLO, Maurizio (Via Bornia 21, 31043 Fontanelle (TV))

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një lloj i *Saccharomyces bayanus* subsp. *uvarum* i identifikuar si **SERIUS** dhe i depozituar në DBVPG me numër depozite 36P.

2. Lloji sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë** që është në formë kremi, formë të tharë, formë të liofilizuar, ose në formën e një paste.

3. Përdorimi i llojit të *Saccharomyces bayanus* subsp. *uvarum* i identifikuar si **SERIUS** (DBVPG 36P) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, si një inokulum ushqimor në prodhimin e ushqimeve të përfutuara nëpërmjet fermentimit alkoolik.

4. Përdorimi i llojit sipas pretendimit 3, **karakterizuar në atë** që ushqimi është një verë dhe fermentimi alkoolik është një proces i verës.

5. Përdorimi i llojit sipas pretendimit 4, **karakterizuar në atë** që vera është një verë e prodhuar nga rrushi i përzgjedhur nga rrushi me kokrra të bardha ose kokrra të kuqe.
6. Përdorimi i llojit sipas secilit prej pretendimeve 4 ose 5, **karakterizuar në atë** që vera përmban glicerol dhe acid malik të prodhuar në mënyrë natyrale nga lloje në përqendrimet e mëposhtme: glicerol më i lartë se rreth 8,5 g/l, i preferueshëm më i lartë se rreth 9,5 g/l, më i preferueshëm më i lartë se rreth 10 g/l; acid malik më i lartë se rreth 0,5 g/l, i preferueshëm më i lartë se rreth 1 g/l, më i preferueshëm më i lartë se rreth 2 g/l.
7. Përdorimi i llojit të *Saccharomyces bayanus* subsp. 4. *uvarum* i identifikuar si SERIUS (DBVPG 36P) sipas secilit prej pretendimeve 1 ose 2, si probiotik në suplementet dietike dhe ushqimet.
8. Inokulimi ushqimor që përfshin llojin e *Saccharomyces bayanus* subsp. *uvarum* i identifikuar si SERIUS dhe i depozituar në DBVPG me numër depozite 36P.
9. Inokulimi ushqimor sipas pretendimit 8, **karakterizuar në atë** që inokulimi ushqimor i përmendur është një fillestar i verës.
10. *Saccharomyces bayanus* subsp. kultura e majave *uvarum* SERIUS e përfutueshme nga shumëzimi i llojit sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë** që është i përshtatshëm për t'u përdorur për një përdorim sipas secilit prej pretendimeve 3 deri në 7, ku kultura në fjalë zgjidhet nga një kulturë në një formë të freskët të lëngshme, formë kremi ose paste ose një kulturë në një formë të thatë të tharë ose të liofilizuar.
11. Lloji sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë** që është në formën e një autolizati.

(11) **10722**

(97) EP3395796 / 24/11/2021

(96) 18177972.9 / 07/10/2011

(22) 20/12/2021

(21) AL/P/ 2021/932

(54) **NJË FORMË TRIHIDRATE KRISTALINE E (3S, 3S') 4,4'-DISULFANEDIILBIS (3-AMINOBUTANE 1- ACID SULFONIK)**

09/03/2022

(30) 10306099 07/10/2010 EP

(71) Quantum Genomics

33, rue Marbeuf, 75008 Paris, FR

(72) COQUEREL, Gérard (, 76520 BOOS); BALAVOINE, Fabrice (, 75002 PARIS); COUV RAT, Nicolas (, 76320 SAINT PIERRE LES ELBEUF); MADEC, Jonathan (, 78400 CHATOU); SCHNEIDER, Jean-Marie (, 78200 MAGNANVILLE); CARTIGNY, Yohann (, 76230 BOIS GUILLAUME) ;PETIT, Marie-Noëlle (, 76130 MONT SAINT AIGNAN)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një formë trihidrate kristaline e (3S,3S') 4,4'-disulfanediilbis(3-aminobutane 1-acid sulfonik), ku pasqyron të dhënat e mëposhtme të difraksionit me rreze-X:

h	k	l	2θ(°)	d(Å)	I(%)
0	0	1	5.09	17.34	76
0	1	2	14.30	6.19	23
0	0	3	15.30	5.79	100
-1	0	2	17.62	5.03	15
0	1	3	18.32	4.84	96
1	0	2	18.61	4.76	30
1	1	1	18.98	4.67	16
-1	1	2	20.34	4.36	26
0	2	1	20.75	4.28	26
1	1	2	21.16	4.19	11
1	0	3	22.09	4.02	37
0	1	4	22.79	3.90	37
-1	1	3	23.12	3.84	6
-1	0	4	24.65	3.61	74
1	2	0	25.15	3.54	7
0	0	5	25.60	3.48	62
1	2	1	25.83	3.45	39
-1	1	4	26.66	3.34	7
0	1	5	27.52	3.24	13
1	1	4	28.05	3.18	4
-1	0	5	28.94	3.08	4

(11) **10723**

(97) EP3204015 / 08/12/2021

(96) 15848512.8 / 09/10/2015

(22) 21/12/2021

(21) AL/P/ 2021/933

(54) **KOMPOZIMET DHE METODAT PËR FRENIMIN E HAO1 (HIDROKSIACID OKSIDAZA 1 (GLIKOLAT OKSIDAZA)) SHPREHJA E GJENIT**

09/03/2022

(30) 201462062751 P 10/10/2014 US; 201562147976 P 15/04/2015 US and 201562214602 P 04/09/2015 US

(71) Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

675 West Kendall Street, Henri. A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142, US

(72) BETTENCOURT, Brian (675 West Kendall StreetHenri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142); QUERBES, William (675 West Kendall StreetHenri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142); FITZGERALD, Kevin (675 West Kendall StreetHenri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142); LIEBOW, Abigail (675 West Kendall StreetHenri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142) ;ERBE, David V. (675 West Kendall StreetHenri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një agjent ARNi me dy zinxhirë i aftë për të frenuar shprehjen e HAO1 në një qelizë, ku agjenti në fjalë ARNi me dy zinxhirë përfshin një zinxhir kodues dhe një zinxhir jokodues duke formuar një rajon me dy zinxhirë, ku zinxhiri kodues dhe zinxhiri jokodues në fjalë përfshijnë një rajon komplementariteti i cili përfshin të paktën 15 nukleotide të njëpasnjëshme që ndryshojnë me jo më shumë se 3 nukleotide nga sekuenca jokoduese e SEQ ID NO:706;

ku në thelb të gjitha nukleotidet e zinxhirit kodues në fjalë dhe në thelb të gjitha nukleotidet e zinxhirit jokodues në fjalë janë nukleotide të modifikuara, dhe

ku zinxhiri kodues në fjalë është i konjuguar me një ligand të bashkëngjitur në skajin- 3'.

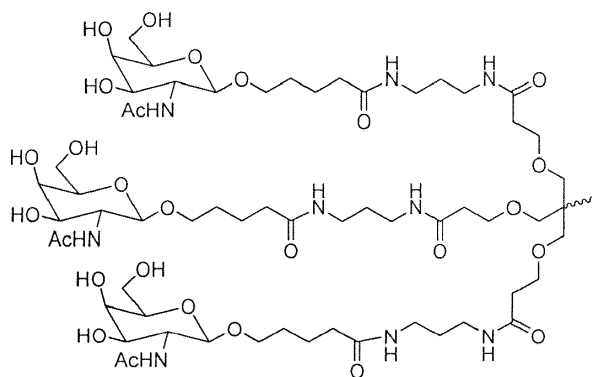
2. Agjenti ARNi me dy zinxhirë i pretendimit 1, ku të gjitha nukleotidet e zinxhirit kodues në fjalë dhe të gjitha nukleotidet e zinxhirit jokodues në fjalë janë nukleotide të modifikuara.

3. Agjenti ARNi me dy zinxhirë i pretendimit 1 ose 2, ku të paktën një nga nukleotidet e modifikuara në fjalë zgjidhet nga grupi që përbëhet nga një nukleotid 3'-skajor deoksi-timidine (dT), një nukleotid 2'-O-metil i modifikuar, një nukleotid 2'-fluoro i modifikuar, një nukleotid 2'-deoksi i modifikuar, një nukleotid i mbyllur, një nukleotid abazik, një nukleotid 2'-amino-i modifikuar, një nukleotid 2'-alkil-i modifikuar, një nukleotid morfolin, një fosforamidat , një bazë jo-natyrale që përfshin nukleotid, një nukleotid që përfshin një grup 5'-fosforotioat, një nukleotid që përfshin një 5' fosfat ose 5' fosfat imitues dhe një nukleotid skajor të lidhur me një derivat kolesteroli ose një grup bisdecilamid të acidit dodekanoik.

4. Agjenti ARNi me dy zinxhirë sipas pretendimit 1, ku të paktën një zinxhir përfshin një mbivendosje 3' e të paktën 1 nukleotidi.

5. Agjenti ARNi me dy zinxhirë i pretendimit 1, ku të paktën një zinxhir përfshin një mbivendosje 3' e të paktën 2 nukleotideve.

6. Agjenti ARNi me dy zinxhirë i pretendimit 1, ku ligandi është



7. Agjenti ARNi me dy zinxhirë i pretendimit 1, ku agjenti ARNi në fjalë përfshin 6 deri në 8 lidhje internukleotide fosforotioate.

8. ARNi me dy zinxhirë i pretendimit 7, ku zinxhiri jokodues përfshin dy lidhje internukleotide fosforotioate në skajin- 5' dhe dy lidhje fosforotioate ndërnukleotide në skajin- 3', dhe zinxhiri kodues përfshin të paktën dy lidhje fosforotioate ndërnukleotide qoftë në skajin- 5' ose skajin- 3'.

9. Agjenti ARNi me dy zinxhirë i pretendimit 1, ku çifti i bazës në pozicionin 1 të skajit- 5' të zinxhirit jokodues të dyfishtë është një çift bazash AU.

10. Agjenti ARNi me dy zinxhirë i pretendimit 1, ku agjenti ARNi është agjenti që përfshin sekuencën e zinxhirit kodues gsascuuuCfaUfCfCfuggaaauaL96 (SEQ ID NO:213) dhe sekuencën e zinxhirit jokodues usAfsuauUfuCfCfaggaUfgAfaagucscsa (SEQ ID NO:330) (AD-65585), ku L96 është N-[tris(GalNAc-alkil)-amidodekanoil]-4-hidroksiprolinol (Hyp-(GalNAc-alkil)₃), Af është 2'-fluoroadenozine-3'-fosfat, Cf është 2'-fluorocitidine-3'-fosfat, Uf është 2'-fluorouridine-3'-fosfat, a është 2'-O-metiladenozinë-3'-fosfat, c është 2'-O-metilcitidinë-3'-fosfat, g është 2'-O -metilguanozin-3'-fosfat, u është 2'-O-metiluridin-3'-fosfat dhe s është një lidhje fosforotioate.

11. Agjenti ARNi me dy zinxhirë i cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9,

ku në thelb të gjitha nukleotidet e vargut kodues në fjalë përfshijnë një modifikim të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga një modifikim 2'-O-metil dhe një modifikim 2'-fluoro,

ku vargu kodues në fjalë përfshin dy lidhje internukleotide fosforotioate në skajin- 5',

ku në thelb të gjitha nukleotidet e zinxhirit jokodues në fjalë përfshijnë një modifikim të zgjedhur nga grupi i përbërë nga një modifikim 2'-O-metil dhe një modifikim 2'-fluoro,

ku zinxhiri jokodues në fjalë përfshin dy lidhje internukleotide fosforotioate në skajin- 5' dhe dy lidhje ndërnukleotide fosforotioate në skajin- 3', dhe

ku zinxhiri kodues në fjalë është i konjuguar me një ose më shumë derivate GalNAc të bashkëngjitur përmes një lidhësi dyvalent ose trevalent të degëzuar në skajin- 3'.

12. Agjenti ARNi me dy zinxhirë i pretendimit 11 për përdorim në një metodë të trajtimit të një çrregullimi të lidhur me HAO1, ku agjenti ARNi në fjalë do të administrohet nën lëkurë te një subjekt.

13. Agjenti ARNi për përdorim i pretendimit 12, ku të gjitha nukleotidet e zinxhirit kodues në fjalë dhe të gjitha nukleotidet e zinxhirit jokodues në fjalë përfshijnë një modifikim.

14. Agjenti ARNi për përdorim i pretendimit 12, ku subjekti është një njeri.

15. Agjenti ARNi për përdorim i pretendimit 14, ku njeriu ka hiperoksaluri Primare tip 1 (PH1).

16. Agjenti ARNi për përdorim i pretendimit 12, ku agjenti ARNi me dy zinxhirë duhet të administrohet në një dozë prej rreth 0.01 mg/kg deri në rreth 10 mg/kg ose rreth 1 mg/kg deri në rreth 10 mg/kg.

17. Agjenti ARNi për përdorim i pretendimit 16, ku agjenti ARNi me dy zinxhirë duhet të administrohet në një dozë prej rreth 0.1 mg/kg, deri në rreth 1.0 mg/kg, ose rreth 3.0 mg/kg.

18. Agjenti ARNi për përdorim i pretendimit 16, ku agjenti ARNi në fjalë do të administrohet në dy ose më shumë doza.

19. Agjenti ARNi për përdorim i pretendimit 18, ku agjenti ARNi në fjalë do të administrohet në intervale të zgjedhura nga grupi që përbëhet nga një herë në rreth çdo 12 orë, një herë në rreth çdo 24 orë, një herë në rreth çdo 48 orë, një herë në rreth çdo 72 orë, dhe një herë në rreth çdo 96 orë.

20. Agjenti ARNi për përdorim i pretendimit 18, ku agjenti ARNi në fjalë duhet të administrohet një herë në javë deri në 2 javë, deri në 3 javë, deri në 4 javë, deri në 5 javë ose më gjatë.

(11) **10724**

(97) EP2887944 / 06/10/2021

(96) 13830765.7 / 21/08/2013

(22) 21/12/2021

(21) AL/P/ 2021/934

(54) **ALLOPREGNANOLON PËR TRAJTIMIN E STATUSIT REFRAKTAR EPILEPTIK**

09/03/2022

(30) 201261691545 P 21/08/2012 US and 201361789491 P 15/03/2013 US

(71) Sage Therapeutics, Inc.

215 First Street, Cambridge, MA 02142, US

(72) REDDY, Kiran (4 Emerson Place, Apt.813, Boston, MA 02114) ;KANES, Stephen Jay (125 Guernsey Rd, Swarthmore, PA 19081)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Allopregnanoloni për përdorim në një metodë të trajtimit të një subjekti që ka status refraktar epileptik (RSE) ose status super-refraktar epileptik (SRSE), metoda që përfshin:

administrimin e një doze të parë të allopregnanolonit;

administrimin e një doze të dytë të allopregnanolonit, e cila është më e ulët se doza e parë e sipërpërmendur; dhe

administrimin e një doze të tretë të allopregnanolonit,

dozat e sipërpërmendura të allopregnanolonit që janë të mjaftueshme për të trajtuar subjektin e sipërpërmendur; ku subjekt i sipërpërmendur është nën anestezë të përgjithshme.

2. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku doza e dytë është administruar

a) gjatë një periudhe kohore që është të paktën 60, 65, 70, 80, 90, 100, 110, ose 120 herë më e gjatë në kohëzgjatje se ajo e dozës së parë të sipërpërmendur;

b) gjatë një periudhe kohore që nuk është më shumë se 80, 90, 100, 110, 120, 130, ose 140 herë më e gjatë në kohëzgjatje se ajo e dozës së parë të sipërpërmendur;

c) gjatë një periudhe kohore që është të paktën 2, 3, 4, 5, 6 herë më e gjatë në kohëzgjatje se ajo e dozës së tretë të sipërpërmendur; ose

d) gjatë një periudhe kohore që nuk është më shumë se 5, 6, 7, 8, 9, ose 10 herë më e gjatë në kohëzgjatje se ajo e dozës së tretë të sipërpërmendur.

3. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e dytë, siç matet në µg/kg/orë, është të paktën 2, 3, 4, 5, ose 6 herë më e ulët se ajo e dozës së parë.

4. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku një, dy ose të gjitha dozat e sipërpërmendura janë administruar IV.

5. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku anesteziku i sipërpërmendur është zgjedhur nga benzodiazepina, propofoli, pentobarbitali, dhe ketamina.

- 6.** Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, më tej që përfshin një periudhë shkëputjeje në të cilën subjekti i sipërpërmendur është shkëputur nga anestezia e përgjithshme e sipërpërmendur.
- 7.** Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 6, ku
- a) periudha e shkëputjes e sipërpërmendur është nisur gjatë administrimit të dozës së dytë të sipërpërmendur;
 - b) periudha e shkëputjes e sipërpërmendur është përfunduar gjatë administrimit të dozës së dytë të sipërpërmendur;
 - c) periudha e shkëputjes e sipërpërmendur është nisur brenda 12, 24, 36, 48, 60 ose 72 orëve pas nisjes ose përfundimit të dozës së parë të allopregnanolonit; për shembull, në të cilën periudha e shkëputjes e sipërpërmendur është nisur në 48 orë pas nisjes ose përfundimit të dozës së parë të allopregnanolonit; ose
 - d) periudha e shkëputjes e sipërpërmendur është 18 deri në 30 orë, 20 deri në 28 orë, ose 22 deri në 26 orë në kohëzgjatje, ose, ku periudha e shkëputjes e sipërpërmendur është 24 orë në kohëzgjatje.
- 8.** Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku administrimi i dozës së parë, është nisur brenda një periudhe kohore të parazgjedhur, ku periudha kohore e parazgjedhur nuk është më e gjatë se 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2, ose 1 orë; ose, ku periudha kohore e parazgjedhur nuk është më e gjatë se 120, 60, 30, 15, ose 5 minuta.
- 9.** Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku sasia e allopregnanolonit të shpërndarë në orë në dozën e dytë të sipërpërmendur është e njëjtë ose më e ulët se sasia e shpërndarë në orë në dozën e parë të sipërpërmendur.
- 10.** Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku administrimi i dozës së parë të allopregnanolonit është nisur brenda një periudhe kohore të parazgjedhur;
- a) ku periudha kohore e parazgjedhur është të paktën 6, 12, 24, 48 ose 60 orë;
 - b) ku periudha kohore e parazgjedhur nuk është më e gjatë se 24, 48, ose 60 orë;
 - c) ku periudha kohore e parazgjedhur është mes 2 deri në 120, 2 deri në 60, 4 deri në 120, 4 deri në 60, 4 deri në 48, 4 deri në 36, ose 4 deri në 24 orë;
 - d) ku periudha kohore e parazgjedhur nuk është më e gjatë se 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2, ose 1 orë; ose
 - e) ku periudha kohore e parazgjedhur nuk është më e gjatë se 120, 60, 30, 15, ose 5 minuta.
- 11.** Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku doza e parë e sipërpërmendur rezulton në:
- a) një përqendrim plazmatik prej 50 deri në 500 nM, 100 deri në 400 nM, ose 200 deri në 300 nM;
 - b) një përqendrim plazmatik prej 500 deri në 1000 nM, 600 deri në 900 nM, ose 700 deri në 800 nM;
 - c) një përqendrim plazmatik prej 1000 deri në 1500 nM, 1100 deri në 1400 nM, ose 1200 deri në 1300 nM;
 - d) përqendrim plazmatik prej 1500 deri në 2000 nM, 1600 deri në 1900 nM, ose 1700 deri në 1800nM;
 - e) një përqendrim plazmatik prej 2000 deri në 2500 nM, 2100 deri në 2400 nM, ose 2200 deri në 2300nM;
 - f) një përqendrim plazmatik prej 300 deri në 800 nM, 400 deri në 700 nM, ose 500 deri në 600 nM;
 - g) një përqendrim plazmatik prej 800 deri në 1300 nM, 900 deri në 1200 nM, ose 1000 deri në 1100 nM;
 - h) një përqendrim plazmatik prej 1300 deri në 1800 nM, 1400 deri në 1700 nM, ose 1500 deri në 1600;
 - i) një përqendrim plazmatik prej 1800 deri në 2300 nM, 1900 deri në 2200 nM, ose 2000 deri në 2100 nM;
 - j) një përqendrim plazmatik prej 2300 deri në 2600 nM, 2400 deri në 2500 nM;
 - k) një përqendrim plazmatik prej 300 deri në 400 nM, 400 deri në 500, 600 deri në 700, 800 deri në 900, 1100 deri në 1200, 1300 deri në 1400, 1400 deri në 1500, 1600 deri në 1700, 1800 deri në 1900, 1900 deri në 2000, 2100 deri në 2200, 2300 deri në 2400 nM;
 - l) një përqendrim plazmatik prej 500 deri në 2500 nM, 500 deri në 1500 nM, 500 deri në 1000 nM, 500 deri në 800, ose 500 deri në 600, nM; ose
 - m) një përqendrim plazmatik prej 50 deri në 250 nM, 100 deri në 200 nM, ose 140 deri në 160 nM.

12. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku përqendrimi plazmatik i dozës së parë të sipërpërmendur është matur në një kohë të parazgjedhur, në 10, 15, 20, 30, 45, 60 minuta, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 orë, 2, 3, ose 4 ditë pas nisjes së dozës së parë të sipërpërmendur.

13. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku doza e parë e sipërpërmendur është administruar mbi:

- a) një periudhë kohore që nuk është më e gjatë se 6, 5, 4, 3, 2, ose 1 orë;
- b) një periudhë kohore që është të paktën 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, ose 90 minuta në kohëzgjatje;
- c) një periudhë kohore që është 30 deri në 120 minuta, 45 deri në 100 minuta, ose 50 deri në 70 minuta, në kohëzgjatje; ose
- d) një periudhë kohore që është 60 +/- 15 minuta, 60 +/- 10 minuta, 60 +/- 5 minuta, ose 60 minuta, në kohëzgjatje.

14. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku doza e parë e sipërpërmendur është administruar në një normë dozimi prej 200-3500 mg/kg/orë; ku doza e parë e sipërpërmendur është administruar në një normë dozimi prej 200-350 µg/kg/orë, 250-300 µg/kg/orë, 280-290 µg/kg/orë, 286 µg/kg/orë, 287 µg/kg/orë, ose 288 µg/kg/orë, për një orë.

15. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku administrimi i dozës së dytë të sipërpërmendur është nisur brenda një periudhe kohore të parazgjedhur, ku periudha kohore e sipërpërmendur fillon me: arritjen e një niveli të paracaktuar të allopregnanolonit në plazmë.

16. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 15, ku

- a) periudha kohore e sipërpërmendur fillon me fundin e dozës së parë;
- b) periudha kohore e parazgjedhur e sipërpërmendur fillon me fillimin ose fundin e administrimit të dozës së parë dhe nuk është më e gjatë se 240, 180, 120, 60, 30, 15, ose 5 minuta; ose
- c) periudha kohore e parazgjedhur e sipërpërmendur fillon me fillimin ose fundin e administrimit të dozës së parë dhe nuk është më e gjatë se 90, 80, 70, ose 60 minuta.

17. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku

- a) administrimi i dozës së dytë fillon jo më gjatë se 90, 80, 70, 60, ose 30 minuta pas fillimit ose fundit të administrimit të dozës së parë;
- b) doza e dytë fillon 50 deri në 70, 55 deri në 65, ose 60 minuta pas fillimit ose fundit të administrimit të dozës së parë;
- c) doza e dytë fillon jo më shumë se 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, ose 1 minutë pas fundit të administrimit të dozës së parë; ose
- d) doza e dytë fillon në fund të administrimit të dozës së parë.

18. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku doza e dytë e sipërpërmendur është administruar për:

- a) një periudhë kohore që është mes 48 dhe 192 orë, 60 dhe 144 orë, 60 dhe 120 orë, 80 dhe 110 orë, ose 90 dhe 100 orë;
- b) ku doza e dytë e sipërpërmendur është administruar për 95 +/- 5 orë; ose
- c) ku doza e dytë e sipërpërmendur është administruar për 95 orë.

19. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku doza e dytë e sipërpërmendur rezulton në:

- a) një përqendrim plazmatik prej 50 deri në 500 nM, 100 deri në 400 nM, ose 200 deri në 300 nM;
- b) një përqendrim plazmatik prej 500 deri në 1000 nM, 600 deri në 900 nM, ose 700 deri në 800 nM;
- c) një përqendrim plazmatik prej 1000 deri në 1500 nM, 1100 deri në 1400 nM, ose 1200 deri në 1300 nM;
- d) një përqendrim plazmatik prej 1500 deri në 2000 nM, 1600 deri në 1900 nM, ose 1700 deri në 1800 nM;
- e) një përqendrim plazmatik prej 2000 deri në 2500 nM, 2100 deri në 2400 nM, ose 2200 deri në 2300 nM;
- f) një përqendrim plazmatik prej 300 deri në 800 nM, 400 deri në 700 nM, ose 500 deri në 600 nM;

- g) një përqendrim plazmatik prej 800 deri në 1300 nM, 900 deri në 1200 nM, ose 1000 deri në 1100 nM;
- h) një përqendrim plazmatik prej 1300 deri në 1800 nM, 1400 deri në 1700 nM, ose 1500 deri në 1600 nM;
- i) një përqendrim plazmatik prej 1800 deri në 2300 nM, 1900 deri në 2200 nM, ose 2000 deri në 2100 nM;
- j) një përqendrim plazmatik prej 2300 deri në 2600 nM, 2400 deri në 2500 nM;
- k) një përqendrim plazmatik prej 300 deri në 400 nM, 400 deri në 500, 600 deri në 700, 800 deri në 900, 1100 deri në 1200, 1300 deri në 1400, 1400 deri në 1500, 1600 deri në 1700, 1800 deri në 1900, 1900 deri në 2000, 2100 deri në 2200, 2300 deri në 2400 nM;
- l) një përqendrim plazmatik prej 500 deri në 2500 nM, 500 deri në 1500 nM, 500 deri në 1000 nM, 500 deri në 800, ose 500 deri në 600, nM; ose
- m) një përqendrim plazmatik prej 50 deri në 250 nM, 100 deri në 200 nM, ose 140 deri në 160 nM.

20. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku:

- a) përqendrimi plazmatik i dozës së dytë të sipërpërmendur është matur në një kohë të parazgjedhur, në 10, 15, 20, 30, 45, 60 minuta, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 orë, 2, 3, ose 4 ditë pas nisjes së dozës së dytë të sipërpërmendur; ose
- b) doza e dytë e sipërpërmendur rezulton në një përqendrim plazmatik prej 150 nM, siç matet në një kohë të parazgjedhur, në 10, 15, 20, 30, 45, 60 minuta, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 orë, 2, 3, ose 4 ditë pas nisjes së dozës së dytë të sipërpërmendur.

21. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku doza e dytë e sipërpërmendur është administruar në sasi të njejtë të allopregnanolonit /njësi kohe gjatë gjithë dozës së dytë; ose, ku sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe ndryshon gjatë dozës së dytë.

22. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, doza e dytë e sipërpërmendur është administruar në një sasi të allopregnanolonit/njësi kohe prej 25-1500 µg/kg/orë; ku doza e dytë e sipërpërmendur është administruar në një sasi të allopregnanolonit/njësi kohe prej 25-150 µg/kg/orë, 50-100 µg/kg/orë, 75-100 µg/kg/orë, 85 µg/kg/orë, 86 µg/kg/orë, ose 87 µg/kg/orë.

23. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 1, ku administrimi i dozës së tretë të sipërpërmendur përfshin administrimin e:

- a) një sasi në rënie të vazhdueshme të allopregnanolonit;
- b) një sasi në rënie të vazhdueshme të allopregnanolonit/njësi kohe; ose
- c) një shumicë e dozave me hapa, ku çdo dozë e hapit pasues është më e ulët se doza e hapit që e paraprin.

24. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 23, që përfshin administrimin e një doze të parë, të dytë, dhe të tretë.

25. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 24, ku:

- a) doza e hapit të parë e sipërpërmendur është 60 deri në 90% e dozës së dytë; doza e hapit të dytë e sipërpërmendur është 40 deri në 70% e dozës së dytë; dhe doza e hapit të tretë e sipërpërmendur është 10 deri në 40% e dozës së dytë;
- b) sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e hapit të parë të sipërpërmendur është 60 deri në 90% e sasisë së allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e dytë të sipërpërmendur;

sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e hapit të dytë të sipërpërmendur është 40 deri në 70% e sasisë së allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e dytë të sipërpërmendur; dhe

sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e hapit të tretë të sipërpërmendur është 10 deri në 40% e sasisë së allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e dytë të sipërpërmendur;

c) doza e hapit të parë e sipërpërmendur është 70 deri në 80% e dozës së dytë;

doza e hapit të dytë e sipërpërmendur është 40 deri në 60% e dozës së dytë; dhe
doza e hapit të tretë e sipërpërmendur është 20 deri në 30% e dozës së dytë;

d) sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e hapit të parë të sipërpërmendur është 70 deri në 80% e sasisë së allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e dytë të sipërpërmendur;

sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e hapit të dytë të sipërpërmendur është 40 deri në 60% e sasisë së allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e dytë të sipërpërmendur; dhe

sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e hapit të tretë të sipërpërmendur është 20 deri në 30% e sasisë së allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e dytë të sipërpërmendur;

e) doza e hapit të parë e sipërpërmendur është 75% e dozës së dytë;

doza e hapit të dytë e sipërpërmendur është 50% e dozës së dytë; dhe
doza e hapit të tretë e sipërpërmendur është 25% e dozës së dytë; ose

f) sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e hapit të parë të sipërpërmendur është 75% e sasisë së allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e dytë të sipërpërmendur;

sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e hapit të dytë të sipërpërmendur është 50% e sasisë së allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e dytë të sipërpërmendur; dhe
sasia e allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e hapit të tretë të sipërpërmendur është 25% e sasisë së allopregnanolonit të shpërndarë/njësi kohe në dozën e dytë të sipërpërmendur.

26. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 24, ku, pas përfundimit të dozës së hapit të tretë të sipërpërmendur, nuk administrohet allopregnanolon te subjekti për të paktën 10, 20, 30, 40, 50, ose 60 ditë, ose derisa pacienti ka një episod pasues të SRSE.

27. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 24, ku:

a) doza e hapit të parë e sipërpërmendur është administruar në një sasi të allopregnanolonit/njësi kohe prej 25-1000 µg/kg/orë; 25-100 µg/kg/orë, 50-75 µg/kg/orë, 60-70 µg/kg/orë, 63 µg/kg/orë, 64 µg/kg/orë, ose 65 µg/kg/orë;

b) doza e hapit të dytë e sipërpërmendur është administruar në një sasi të allopregnanolonit/njësi kohe prej 10-700 µg/kg/orë; 10-70 µg/kg/orë, 25-55 µg/kg/orë, 40-50 µg/kg/orë, 42 µg/kg/orë, 43 µg/kg/orë, ose 44 µg/kg/orë; ose

c) doza e hapit të tretë e sipërpërmendur është administruar në një sasi të allopregnanolonit/njësi kohe prej 5-500 µg/kg/orë, 5-50 µg/kg/orë, 10-35 µg/kg/orë, 15-25 µg/kg/orë, 20 µg/kg/orë, 21µg/kg/orë, ose 22 µg/kg/orë.

28. Allopregnanoloni për përdorim sipas pretendimit 24, ku:

a) administrimi i dozës së tretë fillon jo më gjatë se 90, 80, 70, 60, ose 30 minuta pas administrimit ose fundit të dozës së dytë; administrimi i dozës së tretë fillon në fundin e administrimit të dozës së dytë; ose koha mes fundit të administrimit të dozës së hapit të dytë të sipërpërmendur dhe nisjes së

administrimit të dozës së hapit të tretë të sipërpërmendur është më pak se 120, 60, 30, 15 ose 5 minuta; dhe/ose

b) koha mes fundit të administrimit të dozës së hapit të parë të sipërpërmendur dhe nisjes së administrimit të dozës së hapit të dytë të sipërpërmendur është më pak se 120, 60, 30, 15 ose 5 minuta; dhe/ose

c) doza e tretë e sipërpërmendur është administruar për një periudhë kohore që është mes 10 dhe 100 orë, 12 dhe 96 orë, 12 dhe 48 orë, 16 dhe 32 orë, ose 20 dhe 30 orë.

(11) **10735**

(97) EP3820439 / 29/09/2021

(96) 18786389.9 / 11/09/2018

(22) 21/12/2021

(21) AL/P/ 2021/936

(54) **SISTEMI I NANOGRIMCAVE ME SHËRNDARJE MUKOADEZIVE DHE METODA PËR PRODHIM TË NJËJTË**

17/03/2022

(30)

(71) Lead Biotherapeutics Ltd.

24, Shipka, 1504 Sofia, BG

(72) TZACHEV, Christo, Tzachev (24, Shipka, Str., Sofia 1504)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Sistemi i nanogrimcave me shpërhapje mukoadhezive, duke përfshirë një mjedis uhor farmaceutikisht të pranueshëm dhe nanogrimca, **të karakterizuara nga** ajo që, mjedisi uhor që përmban 0,01 deri në 2,00 w % celulozë hidroksipropil metil, dhe nanogrimcat janë një formë e ngurtë lipidike (SLN) në një formë të shpërndarë dhe në një sasi nga 0,10 në 10 w%, shpërndarja e nanogrimcave të ngurta lipide (SLN) përfshin nanogrimca me diametër nga 15 deri në 100 nm, nga ku nanogrimcat përbëhen nga 20 deri në 99 w/w pjesë të një lipidi të ngurtë të zgjedhur nga grupi i dyllit natyror bimor ose sintetik, nga 0,01 deri në 20 w/w pjesë d- α -Tocopheryl polietilen glikol 1000 suksinat (TPGS), koncentrat i kuq vaj palme me përmbajtje 30% tokotrienol në një sasi deri në 20 w% të lipidit total dhe nga 0,00001 deri në 70 w/w pjesë të një të inkuorporuare në substancën e tyre aktive thelbësore.

2. Sistemi i nanogrimcave me shpërhapje mukoadhezive, sipas pretendimit 1, ku celuloza hidroksipropil metil e sistemit të nanogrimcave me shpërndarje mukoadhezive është me një viskozitet nga 2500 deri në 5500 cps (mPa.s), në mënyrë të preferuar më shumë se 3000 deri në më pak se 5000 cps (mPa.s), më e preferueshme nga 3200 në 4800 cps (mPa.s).

3. Sistemi i nanogrimcave me shpërhapje mukoadhezive sipas pretendimeve 1 dhe 2, ku lipidi i ngurtë në kompozimin e nanogrimcave të ngurta lipidike (SLN) është dylli i karnaubës.

4. Sistemi i nanogrimcave me shpërhapje mukoadhezive sipas pretendimeve nga 1 deri në 3, ku mjedisi uhor më tej përmban bufer, kripëra izotonike dhe konservues.

5. Sistemi i nanogrimcave me shpërhapje mukoadhezive sipas pretendimeve nga 1 deri në 4, ku nanogrimcat e ngurta lipide (SLN) që përmbajnë më tej nga 0,01 deri në 10 w/w pjesë polisorbati, të zgjedhur nga polisorbati 20, polisorbati 40, polisorbati 60 ose polisorbati 80.

6. Sistemi i nanogrimcave me shpërhapje mukoadhezive sipas pretendimit 5, ku polisorbati është polisorbati 40.

7. Sistemi i nanogrimcave me shpërhapje mukoadhezive sipas pretendimeve nga 1 deri në 6, karakterizuar nga fakti që, substanca aktive e inkuorporuar në thelbin e nanogrimcave të ngurta lipidike (SLN) zgjidhet nga përbërës farmaceutikisht aktiv, dhe nga substancat e përdorura si agjentë diagnostikues, produkte biologjike, suplemente ushqimore dhe në kozmetikë, pajisje mjekësore.

8. Metoda e prodhimit të sistemit të nanogrimcave me shpërhapje mukoadezive sipas pretendimeve nga 1 deri në 7, e karakterizuar nga ajo, që celuloza hidroksipropil metil tretet në ujë për të formuar një tretësirë ujore pas së cilës tretësira ujore e përfutur shtohet në të ftohur gradualisht duke e përzier deri në 20°C +/- 2°C dispersionin e nanogrimcave të ngurta lipidike, e cila përgatitet nga përzierja e përbërjes lipidike, d- α -Tokoferil polietileni glikol 1000 suksinat (TPGS), koncentrat i kuq vaj palme me përmbajtje 30% tokotrienole dhe substanca aktive, përzierja e përfutur ngrohet deri në 90°C +/- 2°C për t'u shkrirë, përziehet deri në homogjenizim pas kësaj përzierje së përfutur me përzierje i shtohet ujë i ngrohur deri në 90°C +/- 2°C.

(11) **10725**

(97) EP3334824 / 17/11/2021

(96) 16834640.1 / 09/08/2016

(22) 24/12/2021

(21) AL/P/ 2021/940

(54) **ANTITRUPA PD-1**

09/03/2022

(30) PCT/CN2015/086494 10/08/2015 WO

(71) Innovent Biologics (Suzhou) Co., Ltd.

168 Dongping Street Suzhou Industrial Park, Suzhou, Jiangsu 215123, CN

(72) BARUAH, Hemanta (, Indianapolis, Indiana 46206-6288); CHEN, Cheng (, Indianapolis, Indiana 46206-6288); LIU, Xiaolin (, Indianapolis, Indiana 46206-6288); TSUN, Andy (, Indianapolis, Indiana 46206-6288); YU, Dechao, M. (, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një antitrup që lidh PD-1 njerëzore (SEQ ID NO: 1), që përmban një zinxhir të lehtë (LC) dhe një zinxhir të rëndë (HC), ku zinxhiri i lehtë përmban një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë (LCVR) dhe zinxhiri i rëndë përmban një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë (HCVR), ku:

(1) LCVR ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 15, dhe HCVR ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 12; ose

(2) LCVR ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 15, dhe HCVR ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 13; ose

(3) LCVR ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 15, dhe HCVR ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 14.

2. Antitrupi i Pretendimit 1, ku LC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe HC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, ose SEQ ID NO: 21.

3. Antitrupi i Pretendimit 2, ku:

(1) LC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe HC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 16; ose

(2) LC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe HC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 17; ose

(3) LC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe HC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 18; ose

- (4) LC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe HC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 19; ose
 - (5) LC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe HC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 20; ose
 - (6) LC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe HC ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 21.
4. Antitrupi i Pretendimit 2, që përmban dy zinxhirë të lehtë dhe dy zinxhirë të rëndë, ku secili zinxhir i lehtë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe secili zinxhir i rëndë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, ose SEQ ID NO: 21.
 5. Antitrupi i Pretendimit 4, ku:
 - (1) secili zinxhir i lehtë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe secili zinxhir i rëndë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 16; ose
 - (2) secili zinxhir i lehtë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe secili zinxhir i rëndë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 17; ose
 - (3) secili zinxhir i lehtë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe secili zinxhir i rëndë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 18; ose
 - (4) secili zinxhir i lehtë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe secili zinxhir i rëndë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 19; ose
 - (5) secili zinxhir i lehtë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe secili zinxhir i rëndë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 20; ose
 - (6) secili zinxhir i lehtë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 22, dhe secili zinxhir i rëndë ka sekuencën aminoacide të dhënë në SEQ ID NO: 21.
 6. Antitrupi i Pretendimit 4 ose 5, ku njëri nga zinxhirët e rëndë formon një lidhje disulfide ndër-zinxhirore me njërin prej zinxhirëve të lehtë, dhe zinxhiri tjetër i rëndë formon një lidhje disulfide ndër-zinxhirore me zinxhirin tjetër të lehtë, dhe njëri nga zinxhirët e rëndë formon dy lidhje disulfide ndër-zinxhirore me zinxhirin tjetër të rëndë.
 7. Antitrupi i secilit prej Pretendimeve 1-6, ku antirupi është i glikoziluar.
 8. Një qelizë gjtari që përmban një molekulë ADN-je që përmban një sekuencë polinukleotide që kodon një polipeptid që ka një sekuencë aminoacide të SEQ ID NO: 22 dhe një sekuencë polinukleotide që kodon një polipeptid që ka një sekuencë aminoacide të SEQ ID NO: 17 ose SEQ ID NO: 20, ku qeliza është e aftë të shprehë një antitrop që përmban një zinxhir të lehtë që ka një sekuencë aminoacide të SEQ ID NO: 22 dhe një zinxhir të rëndë që ka një sekuencë aminoacide të SEQ ID NO: 22 dhe një zinxhir të rëndë që ka një sekuencë aminoacide të SEQ ID NO: 17 ose SEQ ID NO: 20.
 9. Një proces për të prodhuar një antitrop që përmban një zinxhir të lehtë që ka një sekuencë aminoacide të SEQ ID NO: 22 dhe një zinxhir të rëndë që ka një sekuencë aminoacide të SEQ ID NO: 17 ose SEQ ID NO: 20, që përmban mbjelljen e qelizës gjtare të Pretendimit 8 në kushte të tilla që shprehet antitropi, dhe ripërftohet antitropi i shprehur.
 10. Një përbërje farmaceutike që përmban antitropin e secilit prej Pretendimeve 1-7 dhe një transportues, tretës, ose mbushës farmaceutikisht të pranueshëm.

11. Antitropi i secilit prej Pretendimeve 1-7 për tu përdorur në terapi, preferueshëm për tu përdorur në trajtimin e kancerit, më preferueshëm, ku kanceri është melanomë, kancer mushkërie, kancer koke dhe qafe, kancer i zorrës së trashë, kancer i pankreasit, kancer gastrik, kancer i veshkës, kancer i fshikëzës së urinës, kancer i prostatës, kancer i gjirit, kancer i vezoreve, ose karcinomë hepatoqelizore.
12. Antitropi i secilit prej Pretendimeve 1-7 për tu përdorur në kombinim të njëkohshëm, të ndarë, ose të njëpasnjëshëm me një ose më shumë agjentë anti-tumoralë, në trajtimin e kancerit, më preferueshëm, ku kanceri është melanomë, kancer mushkërie, kancer i kokës dhe i qafës, kancer i zorrës së trashë, kancer i pankreasit, kancer gastrik, kancer i veshkës, kancer i fshikëzës së urinës, kancer i prostatës, kancer i gjirit, kancer i vezoreve, ose karcinomë hepatoqelizore.

(11) **10726**

(97) EP3707133 / 15/12/2021

(96) 18801226.4 / 30/10/2018

(22) 29/12/2021

(21) AL/P/ 2021/944

(54) **KOMPONIME FRENUESE TË BTK**

09/03/2022

(30) 201762581967 P 06/11/2017 US

(71) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

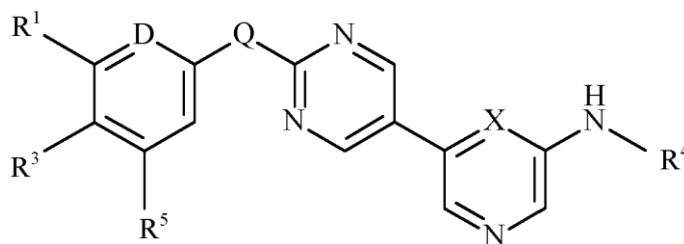
(72) QUIMBY, Steven, James (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); HENRY, Kenneth James, JR. (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); KHILEVICH, Albert (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); KUKLISH, Steven, Lee (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); PARTRIDGE, Katherine, Marie (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një komponim i formulës:



ku:

D është -CR²- ose N,

Q është O ose NH,

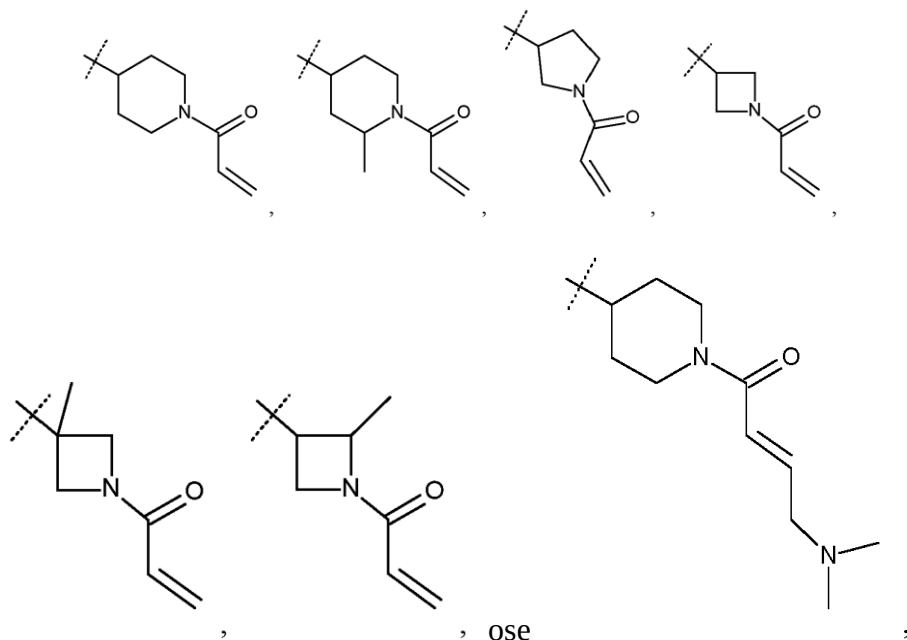
X është -CH- ose N,

R¹ është -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃, ose -C=CH,

R² është -H, -F ose -OCF₃,

R³ është -H, -Cl ose -F,

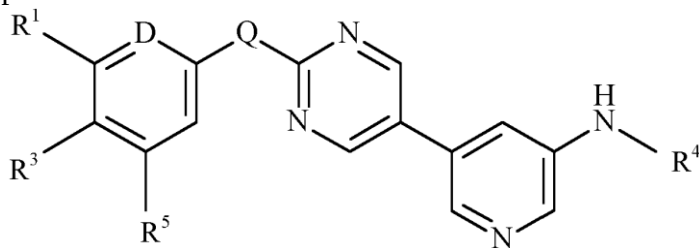
R⁴ është



R⁵ është -H ose -f,

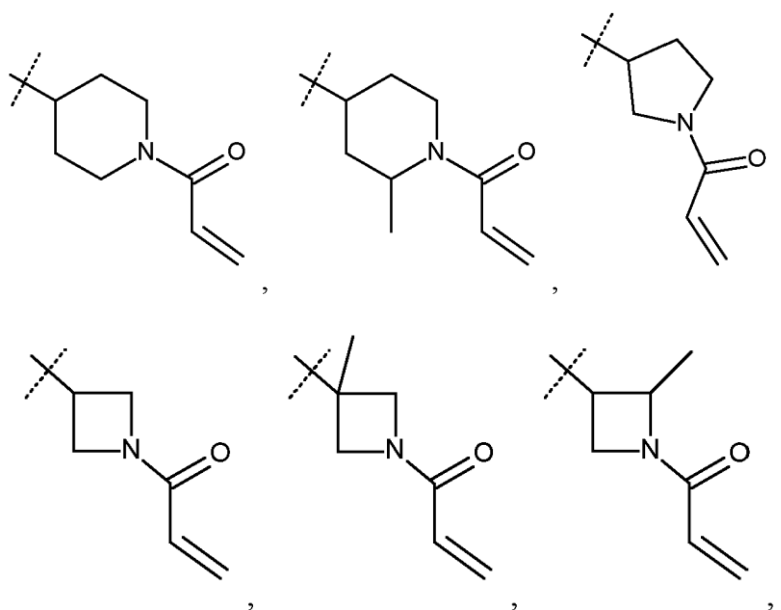
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

2. Komponimi sipas pretendimit 1, ku D është -CR²-, R¹ është -Cl, R³ është -H dhe R⁵ është - H, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
3. Komponimi sipas pretendimit 1 të formulës:

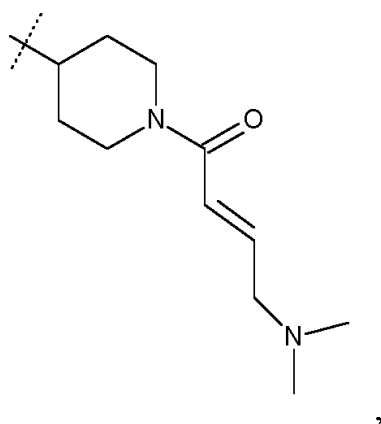


ku:

D është -CR²- ose N,
 Q është O ose NH,
 R¹ është -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃, ose -C=CH,
 R² është -H, -F ose -OCF₃,
 R³ është -H, -Cl ose -F,
 R⁴ është



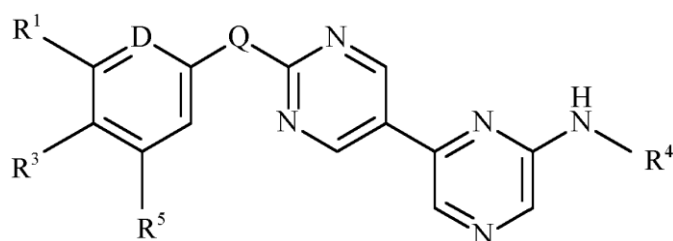
ose



R^5 është -H ose -F,

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

4. Komponimi sipas pretendimit 3 ku D është $-CR^2-$, R^1 është -Cl, R^3 është -H dhe R^5 është - H, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
5. Komponimi sipas pretendimit 1 të formulës:



ku:

D është $-CR^2-$ ose N,

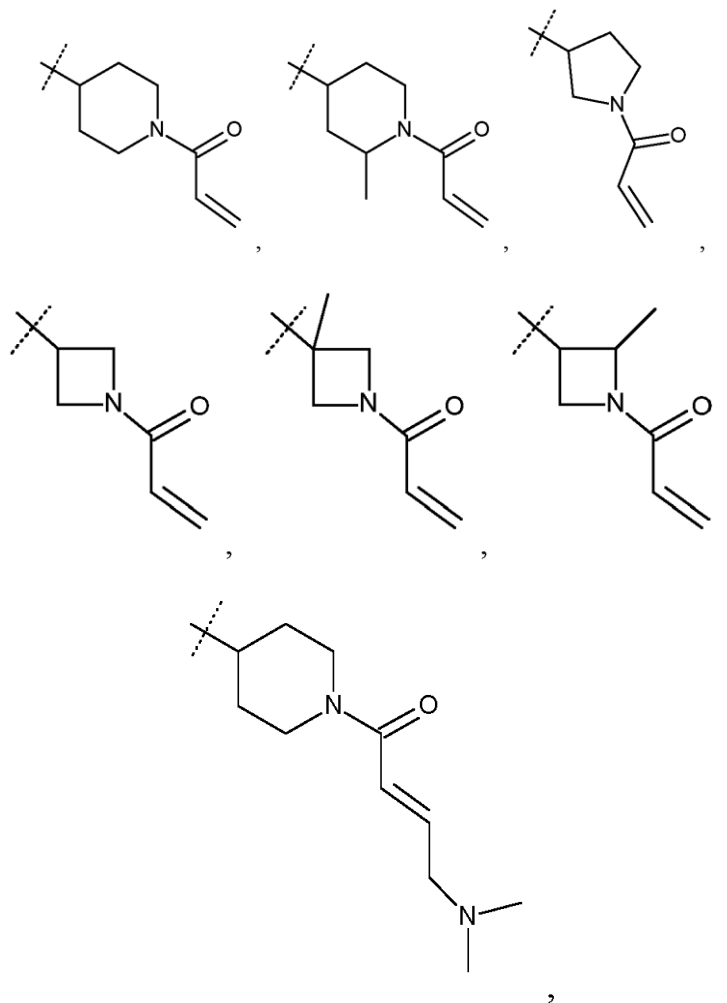
Q është O ose NH,

R¹ është -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃, ose -C=CH,

R² është -H, -F ose -OCF₃,

R³ është -H, -Cl ose -F,

R⁴ është



R⁵ është -H ose -F,

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

6. Komponimi sipas pretendimit 5 ku D është -CR², R¹ është -Cl, R³ është -H dhe R⁵ është -H, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

7. Komponimi sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

1-[3-[[5-[2-(3-kloro-2-fluoro-fenoksi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;

3-[5-[5-[(1-prop-2-enoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]pirimidin-2-il]oksibenzonitril;

1-[3-[[5-[2-[3-(difluorometoksi)fenoksi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;

1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoksi)fenoksi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-one;

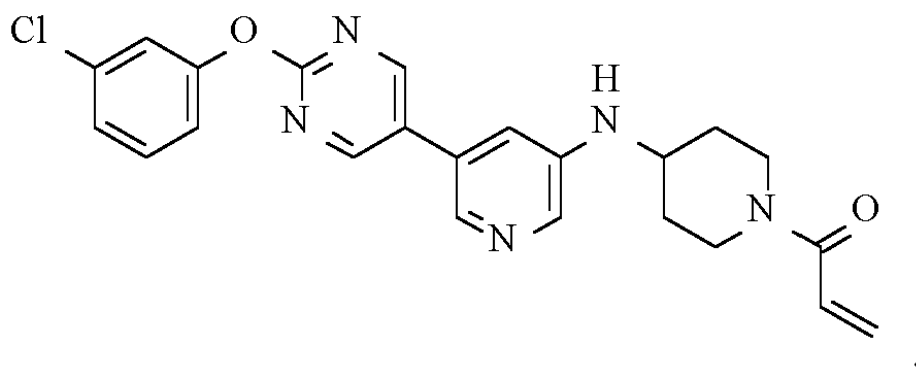
1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-klorofenoksi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-one;

1-[3-[[5-[2-(3-klorofenoksi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometil)fenoksi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[5-[2-[3-(difluorometoksi)-4-fluoro-fenoksi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometoksi)fenoksi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[5-[2-(3-fluorofenoksi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[5-[2-(3-klorofenoksi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[5-[2-(3-kloro-4-fluoro-fenoksi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[5-[2-(3-etinilfenoksi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[5-[2-(3-kloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 (S)-1-(3-((5-(2-((3-(difluorometoksi)fenil)amino)pirimidin-5-il)piridin-3-il)amino)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-((3S)-3-((5-{2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]pirimidin-5-il}piridin-3-il)amino)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometil)anilino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[4-[[5-[2-(3-kloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-one;
 1-[4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-one;
 1-[4-[[5-[2-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-one;
 1-[4-[[5-[2-(2-piridilamino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-one;
 (E)-1-[4-[[5-[2-(3-kloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-[3-(difluorometoksi)fenoksi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-(3-fluorofenoksi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometil)fenoksi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometoksi)fenoksi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-(2-fenoksipirimidin-5-il)pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-(3-klorofenoksi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-(3,5-difluorofenoksi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-(3-klorofenoksi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-klorofenoksi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-2-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-one, Izomer 1;
 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(trifluorometoksi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-kloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-(3-kloro-4-fluoro-anilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-(trifluorometoksi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-one;

1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometoksi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[4-[[6-[2-[3-(difluorometoksi)fenoksi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-one;
 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(difluorometoksi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-(4-klorofenoksi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-(3-metoksifenoksi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[3-[[6-[2-[2-(trifluorometoksi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-one;
 1-[4-[[6-[2-(3-klorofenoksi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-one;
 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-klorofenoksi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-one;
 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-kloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-one; dhe
 1-[4-[[5-[2-(3-kloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-2-metil-1-piperidil]prop-2-en-1-one,

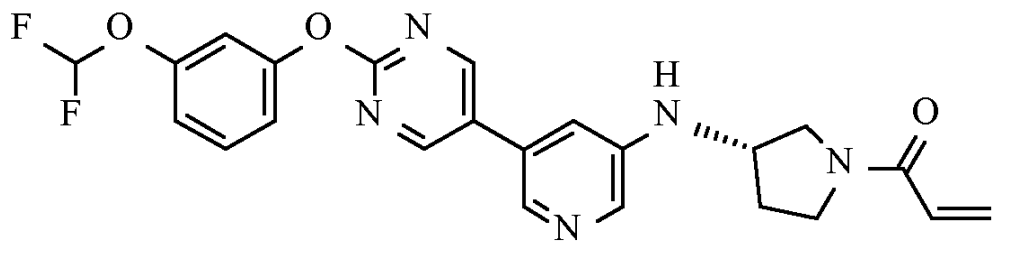
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

8. Komponimi sipas pretendimit 1 i cili është:



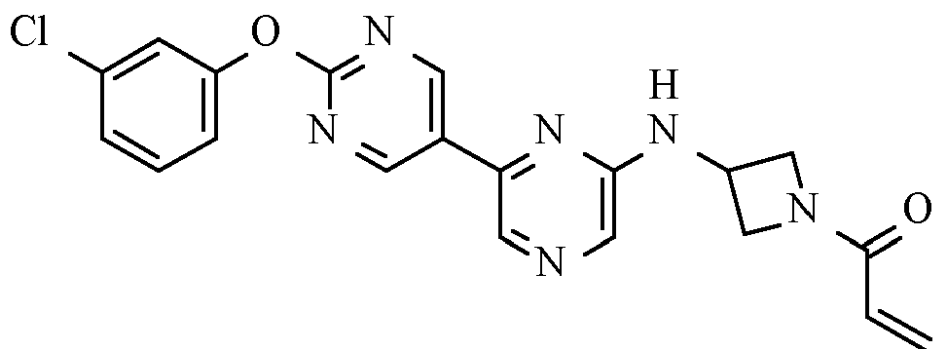
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

9. Komponimi sipas pretendimit 1 i cili është:

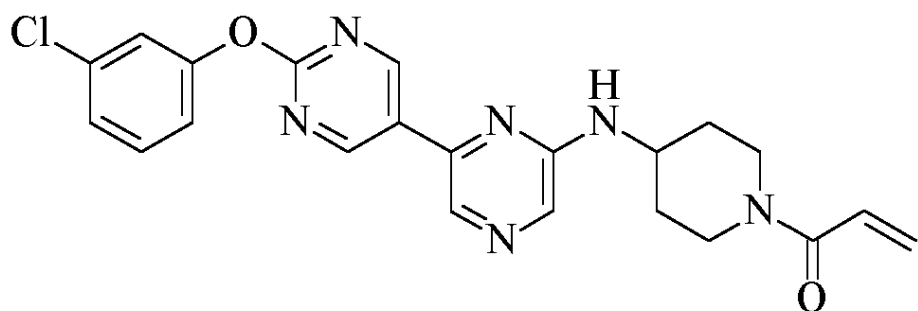


ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

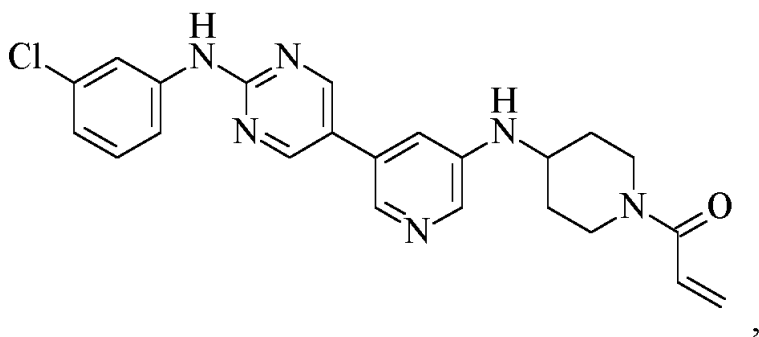
10. Komponimi sipas pretendimit 1 i cili është:



11. Komponimi sipas pretendimit 1 i cili është:

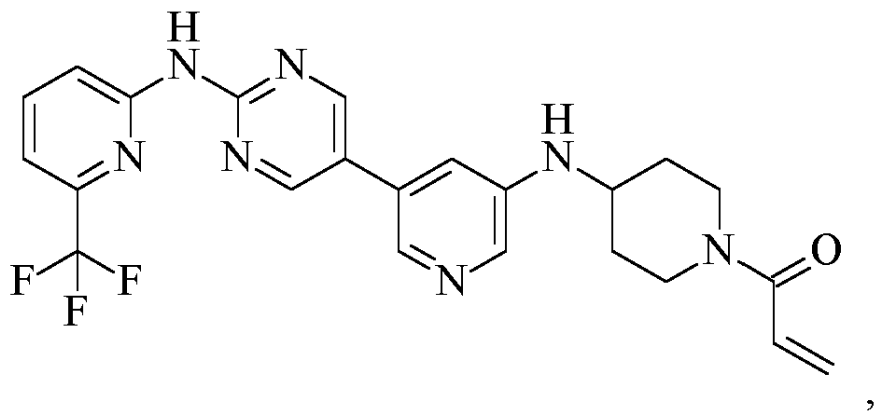


12. Komponimi sipas pretendimit 1 i cili është:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

13. Komponimi sipas pretendimit 1 i cili është:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

14. Një përbërje farmaceutike që përmban një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, dhe një mbartës, tretës ose mbushës farmaceutikisht i pranueshëm.
15. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në terapi.
16. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në trajtimin e Artritit Reumatoid.
17. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në trajtimin e Eritematozës Lupus Sistemike.
18. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në trajtimin e Sklerozës së Shumëfishtë.
19. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në trajtimin e Pemfigusit.

(11) **10727**

(97) EP3443180 / 13/10/2021

(96) 17716543.8 / 11/04/2017

(22) 30/12/2021

(21) AL/P/ 2021/946

(54) **KANGJELLA SIGURIE PËR KALLËPE PËR PLLAKA DYSHEMEJE**

09/03/2022

(30) UA20162457 11/04/2016 IT

(71) Faresin Formwork S.p.A.

Via Della Meccanica, 1, 36042 Breganze (VI), IT

(72) FARESIN, Guido (Via Ca' Molin 11, 36061 Bassano Del Grappa)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një kangjell sigurie (10, 110) për kallëpe për pllaka dysHEMEJE, që përmban:

- të paktën dy shtylla mbështetëse (11, 12, 111, 112) për një ose më shumë elemente mbrojtëse kundra-rënies (13, 113, 114, 115),
- për secilën shtyllë (11, 12, 111, 121), një kllapë mbështetëse për shtyllën (16, 17, 116, 117), e pajisur me mjete kapëse (18, 118) për lidhje të kthyeshme me faqet (19, 119) e një trau që mban ngarkesën (20) ose të një paneli kallëp (121),
- mjetet kapëse të përmendura (18, 118) kanë një system mbyllës të tipit-pykë (22, 122)
- secila shtyllë (11) përmban një trup cilindrik (45) që ka, në një anë të parë, një mbërtheckë të poshtme (46) për të mbështetur një rrjetë kundra-rënies (13) dhe, në një anë të dytë, mbërthecka me formë-L (47, 48, 49), të cilat janë të fiksuara në mënyrë të tillë që ato janë pozicionuar në një drejtim vertikal, ku secili bashkëpunon me një mbërtheckë në formë-L

simetrike të tjetrës nga të paktën dy shtyllat mbështetëse të përmendura (12) për të mbështetur një bord kundra-rënies (113, 114, 115),

e karakterizuar në atë që

në skajin e sipërm të secilës shtyllë (11) ndodhet një zgjatim bashkues (53) në formën e një gjilpërë cilindrike që zgjatet vertikalisht vetëm në boshtin qendror të secilës shtyllë (11), për bashkimin e një pjese të sipërme përkatëse të rrjetës kundra-rënies (13).

2. Kangjella e sigurisë sipas pretendimit 1, **e karakterizuar në atë që** kllapa mbështetëse për shtyllën e përmendur (16) përmban, në lidhje me një konfigurim për përdorim, një element gjatësor që mban ngarkesën (24) për secilën shtyllë (11, 12), dhe mjetet kapëse (18) janë fiksuar në elementin gjatësor që mban ngarkesën (24) të përmendur.

3. Kangjella e sigurisë sipas pretendimit 2, **e karakterizuar në atë që** mjetet kapëse të përmendura (18) përmbajnë

- një pllakë pushimi të poshtme (27), e cila mbështetet nga një segment cilindrik horizontal (28) që është fiksuar tek elementi gjatësor që mban ngarkesën (24),
- dhe sistemi mbyllës i tipit-pykë të përmendur (22), i cili është fiksuar në një zonë të sipërme të elementit gjatësor që mban ngarkesën (24),

pllaka e pushimit e përmendur paracaktohet të mbështetet mbi sipërfaqen e poshtme (30) të traut që mban ngarkesën (20), sistemi mbyllës i tipit-pykë (22) i përmendur vepron kundër sipërfaqes së sipërme (31) të traut që mban ngarkesën (20) të përmendur.

4. Kangjella e sigurisë sipas pretendimit 3, **e karakterizuar në atë që** sistemi mbyllës i tipit-pykë (22) i përmendur përmban një trup drejtues cilindrik (32), i cili ka një bosht vertical në konfigurimin për përdorim, dhe një rrëshkitës transferues (33), i cili është sistemuar në mënyrë të tillë që të rrëshkasë vertikalisht në trupin udhëzues cilindrik (32), ku rrëshkitësi transferues (33) i përmendur mbështet, në skajin e poshtëm, një element shtytës dhe bashkues (35), i cili është përshtatur që të ushtrojë presion ndaj sipërfaqes së sipërme (31) të traut që mbart ngarkesën (20).

5. Kangjella e sigurisë sipas pretendimit 4, **e karakterizuar në atë që** lëvizja e poshtme e rrëshkitësit transferues (33) sigurohet nëpërmjet mjeteve të një trupi në formë-pyke (34), i cili është futur në një drejtim tërthor në lidhje me drejtimin vertikal të transferimit të rrëshkitësit (33), ku trupi në formë-pyke i përmendur (34) është ndërfutur në hapjet përkatëse të formuara përkatësisht në trupin drejtues (32) dhe në rrëshkitësin e përmendur (33).

6. Kangjella e sigurisë sipas njërit ose më shumë pretendimeve të mëparshme 2-5, **e karakterizuar në atë që** elementi gjatësor që mban ngarkesën (24) është i pajisur me dy zgjatime të ndara të qendëruara (40, 41), të cilat janë sistemuar në mënyrë të tillë që mbështeten mbi kreshtat anësore gjatësore të jashtme (43, 44) të traut që mban ngarkesën (20) dhe janë përshtatur të mbështeten gjithashtu mbi sipërfaqen e jashtme të faqes (19).

7. Kangjella e sigurisë sipas njërit ose më shumë prej pretendimeve të mëparshme, **e karakterizuar në atë që** rrjeta kundra-rënies (13) është e pajisur me një ilik qendror vertikal (55), një kapak të përkulur të poshtëm (56) për tu mbështetur në mbërtheckën e përmendur (46), dhe një kapak të përkulur të sipërm (57) për tu bashkuar me zgjatimet bashkuese (53) të të paktën dy shtyllave mbështetëse (11, 12).

8. Kangjella e sigurisë sipas pretendimit 1, **e karakterizuar në atë që** secila kllapë mbështetëse për shtyllën (116, 117), në lidhje me një konfigurim për tu përdorur, përmban një element gjatësor që

mban ngarkesën (124) në të cilin janë fiksuar mjetet kapëse (118), ku mjetet kapëse të përmendura (118) janë përshtatur për të vepruar për mbyllje në një drejtim horizontal në konfigurimin për përdorim.

9. Kangjella e sigurisë sipas pretendimit 8, e karakterizuar në atë që mjetet kapëse të përmendura (118) përmbajnë

- një trup mbështetës të parë si-pjatë (127), i cili është vertikal dhe i mbështetur nga elementi gjatësor që mban peshën i përmendur (124) dhe është përshtatur të qëndrojë mbi faqen e jashtme (160) të një profili perimetrik (161) të një paneli kallëp (121);
- dhe sistemi mbyllës i tipit-pykë (122), i cili është fiksuar poshtë elementit gjatësor që mban peshën të përmendur (124) dhe është përshtatur të lëvizë një trup të dytë si-pjatë (163), i cili është pozicionuar përkundrajt trupit të parë si-pjatë (127) dhe është përshtatur të modelojë dorezën e mjeteve kapëse (118) duke u përballur me faqen e brendshme të profilit perimetrik (161) të panelit (121).

(11) **10753**

(97) EP3335092 / 06/10/2021

(96) 16763204.1 / 16/08/2016

(22) 05/01/2022

(21) AL/P/ 2022/1

(54) **APARAT PËR MENAXHIMIN E UJIT TË NGROHTE NË NJË SYSTEM NGROHËS TË REZERVUARIT PËR RUAJTJEN E UJIT TË NGROHTË DHE METODAT E LIDHURA**

23/03/2022

(30) 20150266 14/08/2015 IE

(71) Climote Limited

Finnabair Industrial Park County Louth, Dundalk A91 PCK2, IE

(72) RODDY, Ivor (c/o. Climote Limited) Finnabair Industrial Park County Louth, Dundalk A91 PCK2)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Aparat për menaxhimin e ujit të ngrohtë në një sistem ngrohjeje të rezervuarit të ujit të ngrohtë që ka një burim energjie dhe një rezervuar uji të ngrohtë (110) me një tub hyrje dhe një tub daljeje (180), aparati që përfshin:

një mbajtëse montimi (140) për ngjitjen në tubin e daljes së rezervuarit të ujit të ngrohtë, mbajtësja është rregulluar për të mbajtur një ose më shumë sensorë të temperaturës (312, 315), sensorët janë rregulluar për të siguruar sinjale të sensorit të temperaturës nga priza e rezervuarit të ngrohtë, një sistem përpunimi i implementuar nga kompjuteri i konfiguruar për të marrë sinjalet e sensorit të temperaturës, ku rregullimi i përpunimit është rregulluar për të drejtuar një ose më shumë mjete përpunimi për të vendosur shpërndarjen e temperaturës brenda rezervuarit dhe një ndërfaqe e konfiguruar për të komunikuar me një përdorues ose me procesorë shtesë, në nivel lokal ose në distancë,

karakterizuar në atë që një sensor i dytë i temperaturës (312) është i ndarë nga një sensor i parë (315) përgjatë tubit të daljes dhe veçorive të ftohjes (311) janë siguruar rreth sensorit të dytë duke promovuar kështu një delta më të madhe të temperaturës përgjatë mbajtësëve të montimit, duke rritur kështu saktësinë.

2. Aparat siç pretendohet në Pretendimin 1, në të cilin një program i përfshirë në rregullimin e përpunimit është përshtatur për të modeluar rezervuarin e ujit të ngrohtë si nën-elementë uniformë diskrete (162) përgjatë boshtit të tij vertikal, vetitë e ujit në nën-elementët e sipërpërmendur supozohen të jenë uniforme

në çdo nën-element, me modele empirike shtresimi që po zhvillohen për gjeometri të ndryshme rezervuarësh dhe burime energjie, dhe në të cilat nivelet e hyrjes së energjisë janë drejtpërdrejt të matshme duke përdorur një mjet matës aktual me rregullimin e përpunimit të konfiguruar për të marrë sinjale nga mjetet matëse aktuale, ose si alternativë, nivelet e hyrjes së energjisë së çdo burimi ngrohjeje mund të futen si veti themelore të sistemit të ngrohjes për t'u përfshirë në program.

3. Aparat siç pretendohet në Pretendimin 2, në të cilin uji i ngrohtë nxirret nga nën-elementi më i lartë i sistemit dhe uji i ftohtë tërhiqet në sistem në nën-elementin më të ulët, transferimi i brendshëm i energjisë brenda sistemit është në drejtim vertikal nga nën-elementi në nën-element, marrëveshja e përpunimit është përshtatur për të inkorporuar energjinë e nxjerrë nga sistemi dhe ndikimin që ajo ka në shtresëzimin e energjisë brenda sistemit në modelin e shtresimit.

4. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej Pretendimeve 1 deri në 3, ku sensori i dytë i temperaturës (312) është i ndarë nga sensori i parë (315) edhe brenda mbajtëses së montimit (140) ose në një grafit fluturues, mundësisht në të cilën saktësia përmirësohet duke izoluar sensorin e parë dhe tubin e daljes përkatëse (180) dhe përshtatjes midis sensorit të parë dhe rezervuarit (110), duke promovuar kështu një delta më të madhe të temperaturës midis sensorit të parë dhe të dytë të daljes, duke rritur në këtë mënyrë saktësinë, veçanërisht në të cilën rregullimi i përpunimit është përshtatur për të përdorur deltën e temperaturës për të identifikuar kur uji po nxirret nga sistemi, ku kur uji ndalon rrjedhën, tubi i daljes do të ftohet përsëri duke lejuar që rregullimi i përpunimit të zbulojë kur rrjedha e ujit ka pushuar, ku saktësia përmirësohet duke inkorporuar sensorin e dytë të temperaturës në mënyrë që deltat e temperaturës të rriten dhe shkalla në të cilën temperaturat konvergojnë përdoret gjithashtu për të përcaktuar shkallën e rrjedhës nëpër tub.

5. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, ku aparati përfshin më tej një sensor të temperaturës së ambientit (313) e rregulluar për të siguruar marrëveshjen e përpunimit me të dhëna mbi temperaturën e ambientit që vepron në rezervuar (110) dhe në tubin e hyrjes.

6. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej Pretendimeve 2 dhe 3 deri në 5 kur varet nga pretendimi 2, në të cilin modeli i shtresimit është në përputhje me sa vijon:

$$\text{Element}(x)_t(0) = \text{element}(x)_t(-1) * \text{norma e humbjes} + [\text{element}(x+1)_t(-1) - \text{element}(x)_t(-1)] * \text{rrjedhja}$$

kur

Element(x)_t(0) është ruajtja aktuale e energjisë sipër 0°C për çdo nën-element të rezervuarit

Element(x)_t(-1) është ruajtja e energjisë mbi ambientin për nën-elementin aktual të llogaritur në periudhën e paracaktuar të mëparshme

Element(x+1)_t(-1) është ruajtja e energjisë në nën-elementin poshtë elementit x në periudhën e mëparshme të paracaktuar

Rrjedhja = shpejtësia e rrjedhjes nga sistemi

Norma_e humbjes = Vlerësimi i jo-efikasitetit të rezervuarit

7. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, në të cilën një metodë përsëritëse e inkorporuar në aranzhimin e përpunimit ruan një paraqitje në kohë reale të ruajtjes së energjisë të secilit nën-element të sistemit të rezervuarëve të ngrohtë, ku kur dihet temperatura e dëshiruar e ujit, uji i ngrohtë i disponueshëm mund të përcaktohet duke llogaritur vëllimin e ujit të ambientit që do t'i shtohet secilit nën-element në mënyrë që të shpërndahet uji në temperaturën e kërkuar, duke llogaritur kështu kapacitetin total të mundshëm të ujit të ngrohtë të dobishëm duke përdorur formulën:

$$L = \sum_{sec=1} \text{if}(T(\text{sec}) > T_u, L_s * (T(\text{sec}) - T_u) / (T_u - T_a))$$

ku

L = litra totale të dobishme në dispozicion

Sec = numri i seksionit

$T(\text{sec})$ = temperatura e nënseksionit

T_u = temperatura e paracaktuar e ujit të kërkuar

L_s = kapaciteti i çdo nënseksioni

T_a = temperatura e furnizimit të ujit të ftohtë

duke lejuar që kapaciteti i disponueshëm i ujit të ngrohtë t'i raportohet përdoruesit ose ndonjë pale të tretë përkatëse në kohë reale.

8. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej Pretendimeve 2 deri në 7, në të cilat modelet empirike të shtresimit përdoren për të parashikuar në mënyrë rekursive profilet e shtresimit të ardhshëm brenda rezervuarit kur aktivizohen burime të ndryshme energjie, aranzhimi i përpunimit që përfshin një mekanizëm të hyrjes nga përdoruesi për të kërkuar një sasi fikse të ujit të ngrohtë, rregullimi i përpunimit është përshtatur për të parashikuar në mënyrë rekursive shtresimin në rezervuar bazuar në çdo burim ngrohjeje për të dhënë vëllimin e përmendur të ujit dhe duke marrë një vendim mbi të cilin burimi i ngrohjes që duhet të angazhohet dhe çfarë shkalle duhet të jepet vëllimi i përmendur i ujit bazuar në minimizimin e përdorimit të energjisë, shpejtësinë e shpërndarjes ose koston e shpërndarjes, në varësi të asaj se cila konsiderohet një prioritet më i lartë ose jo i përshtatshëm.

9. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, në të cilën rregullimi i përpunimit është përshtatur për të kontrolluar burimin e energjisë sipas nevojës, dhe monitoron performancën e sistemit për të siguruar kontroll të mbyllur reagimi dhe për të njoftuar përdoruesin kur vëllimi i kërkuar i ujit është i disponueshëm.

10. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, në të cilën të dhënat e energjisë llogariten si litra të dobishme aktuale të ujit të ngrohtë dhe i shfaqen përdoruesit përmes një ndërfaqeje përdoruesi që tregon litrat e dobishme si përqindje e kapacitetit total të rezervuarit, ky informacion i shfaqet përdoruesit në formën e niveleve të ndryshme të ujit që përfaqëson ujin e ngrohtë të dobishëm në një ekran ose brenda një paraqitjeje vizuale të një rezervuari tipik të ujit të ngrohtë, në mënyrë opsionale ky informacion shfaqet si grafikë horizontale me shirita që përfaqësojnë pjesë diskrete që lidhen drejtpërdrejt me temperaturën brenda një paraqitje vizuale të një rezervuari tipik të ujit të ngrohtë me një shkallë të temperaturës, ose në mënyrë opsionale, ky informacion shfaqet duke përdorur grafikët me shirita me temperatura të ndryshme të përfaqësuar nga shirita me ngjyra të ndryshme; ku prezantime të tilla janë metoda të thjeshtuara dhe të përmirësuara të paraqitjes së informacionit të përdoruesit kur krahasohen me një lexim bazë të temperaturës së ujit të ngrohtë.

11. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, në të cilën rregullimi i përpunimit përfshin një element komunikimi në distancë i cili përfshin bpor nuk kufizohet në komunikimet e linjës së energjisë dhe lejon sistemin të marrë kërkesa/komanda në nivel lokal ose në distancë në lidhje me fuqinë e tepërt ose shumë të vogël ose arsye të tjera që lidhen me sinjalin e çmimit të energjisë, sinjalin DSM dhe rregullimin e rregullave të paracaktuara se si të reagoni ndaj tensionit ose frekuencave, shqetësimeve ose ngjarjeve duke lejuar kështu sistemin të veprojë si një element në një sistem makro ku sisteme të shumta mund të kontrollohen së bashku ose në grupe për qëllime të menaxhimit të rrjetit, të tilla si, por pa u kufizuar në një rast të disponueshmërisë së sasive të mëdha të energjisë së rinovueshme të tepërt, sisteme të shumta mund të urdhërohen të përdorin energjinë e tepërt dhe të stabilizojnë rrjetin.

12. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, në të cilën rregullimi i përpunimit është përshtatur për të mbledhur të dhëna për vetitë e humbjes së ngrohtësisë së rezervuarit, ky informacion përdoret për t'i dhënë rezervuarit dhe sistemit një vlerësim të efikasitetit të energjisë, mundësisht në të cilin marrëveshja e përpunimit mbledh të dhëna për sistemet e ngrohjes që nuk funksionojnë mirë, shfaq operacione të pazakonta ose tregojnë zbulimin e gabimeve dhe prezanton të dhënat në nivel lokal dhe në distancë.

13. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, në të cilin rregullimi i përpunimit është përshtatur për të identifikuar marrjen e ujit të ngrohtë nga sistemi dhe përfshin një element mësimor për të parashikuar ciklet e përsëritura të përdorimit, ku aparati është përshtatur për të menaxhuar në mënyrë proaktive sistemin në lidhje me koston e energjisë së kërkuar dhe kohën e

përdorimit për të ofruar këto modele përdorimi, si dhe në lidhje me një sasi efçente emergjente uji që të jetë në dispozicion të përhershëm për përdoruesit.

14. Aparat siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, në të cilat rezultatet e dy ose më shumë metodave të monitorimit të një rezervuari të ngrohtë përfshijnë, por nuk kufizohen në (A) një fluks mesatar për sekondë metodë e monitorimit të një rezervuari të ngrohtë ose (B) një sondë e shumëfishtë e temperaturës poshtë metodës së rezervuarit ose (C) një metodë rezervuaresh shtresore e simuluar me kompjuter, që kanë karakteristika të ndryshme në seksione të ndryshme të ciklit të funksionimit të kombinuara me një metodë paragjykimore të bazuar në performancën e një metode monitorimi në seksionet e ciklit të operimit ku të dhënat empirike, me ose pa metoda statistikore, siç është analiza e regresionit, janë të inkorporuara në aranzhimin e përpunimit dhe përdoren për të kalibruar përmasat e animit të njëres metodë matjeje kundrejt tjetres ose të tjerave për të dhënë një rezultat më të saktë se sa nëse përdoret vetëm një metodë.

15. Një metodë për vendosjen e një shpërndarjeje të temperaturës brenda një rezervuari të ujit të ngrohtë, metoda që përdor një aparat për administrimin e ujit të ngrohtë në një sistem ngrohjeje për ruajtjen e ujit të ngrohtë që ka një burim energjie dhe një rezervuar uji të ngrohtë siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme.

(11) **10736**

(97) EP3353164 / 03/11/2021

(96) 16770484.0 / 22/09/2016

(22) 05/01/2022

(21) AL/P/ 2022/2

(54) **1,4-BENZODIAZEPINE E ZËVËNDËSUAR BI-HETEROARIL DHE PËRDORIMET E TYRE PËR TRAJTIMIN E KANCERIT**

17/03/2022

(30) 15186478 23/09/2015 EP

(71) Janssen Pharmaceutica, N.V.

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

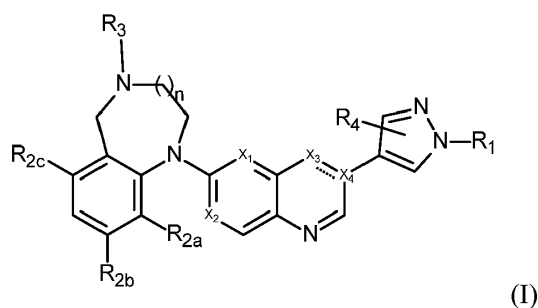
(72) VERMEULEN, Wim (, 2340 Beerse); QUEROLLE, Olivier, Alexis, Georges (, 92787 Issy-les Moulineaux Cedex 9); ANGIBAUD, Patrick, René (, 92787 Issy-les Moulineaux Cedex 9); BROGGINI, Diego, Fernando, Domenico (, CH-8200 Schaffhausen); CUYCKENS, Filip, Albert, C (, 2340 Beerse); HOSTYN, Steven, Anna (, 2340 Beerse); JONES, Russell, Mark (, 4102 Binningen)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (I)



që përmban ndonjë formë tautomerike ose stereokimike izomerike të saj, ku

X_1 është CH, X_2 është CH; X_3 është CH dhe X_4 është C

(a);

X_1 është N, X_2 është CH, X_3 është N dhe X_4 është C (b);

X_1 është N, X_2 është CH, X_3 është CH dhe X_4 është C (c);

ose

X_1 është CH, X_2 është CH, X_3 është C(=O) dhe X_4 është N (d);

dhe ku vija pika-pika përfaqëson një lidhje në rastin e (a), (b) dhe (c) dhe ku vija pika-pika është në mungesë në rastin e (d);

n përfaqëson një numër të plotë të barabartë me 1 ose 2;

R_1 përfaqëson hidrogjen, C_{1-6} alkil, hidroksi C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkil zëvendësuar me - C(=O)NHCH₃, ose C_{1-6} alkil zëvendësuar me -S(=O)₂- C_{1-4} alkil;

R_{2a} përfaqëson hidrogjen, fluoro ose kloro;

R_{2b} përfaqëson metoksi ose hidroksil;

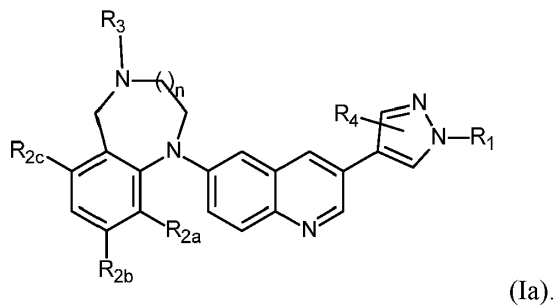
R_{2c} përfaqëson metoksi ose hidroksil;

R_3 përfaqëson hidrogjen, C_{1-6} alkil, C_{3-6} cikloalkil, ose C_{1-2} alkil zëvendësuar me C_{3-6} cikloalkil;

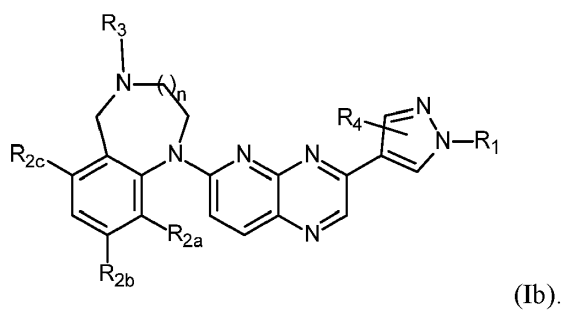
R_4 përfaqëson hidrogjen, metil ose etil;

një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj ose një tretës të saj.

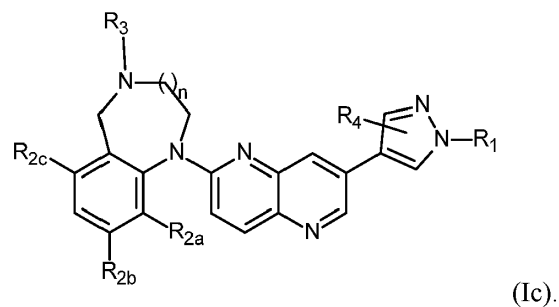
2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja ka strukturën e mëposhtme



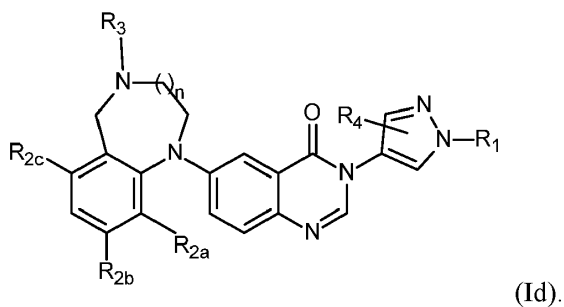
3. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja ka strukturën e mëposhtme



4. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja ka strukturën e mëposhtme



5. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja ka strukturën e mëposhtme



6. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme ku n përfaqëson një numër të plotë të barabartë me 1.

7. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme ku R₁ përfaqëson hidrogjen ose C₁₋₆alkil.

8. Përbërja sipas pretendimit 7 ku R₁ përfaqëson C₁₋₄alkil.

9. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme ku R_{2a} përfaqëson hidrogjen ose fluoro.

10. Përbërja sipas pretendimit 9 ku R_{2a} përfaqëson fluoro.

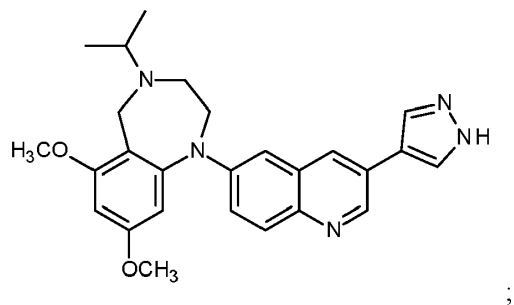
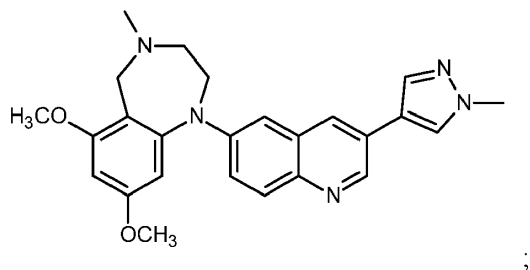
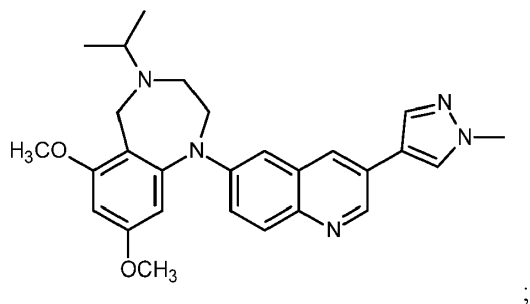
11. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme ku R_{2b} përfaqëson metoksi.

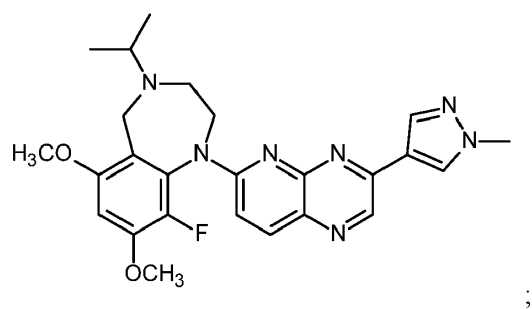
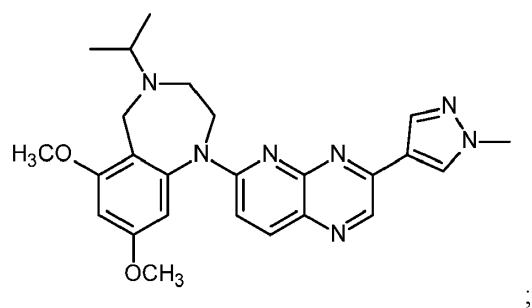
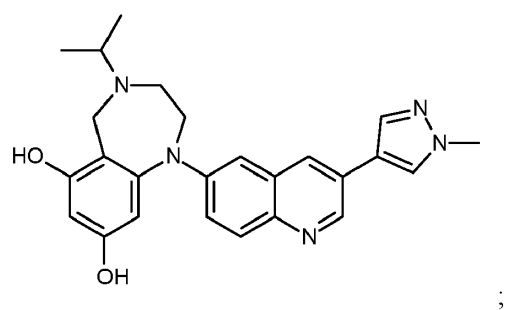
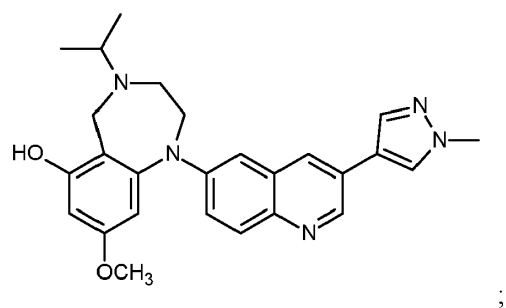
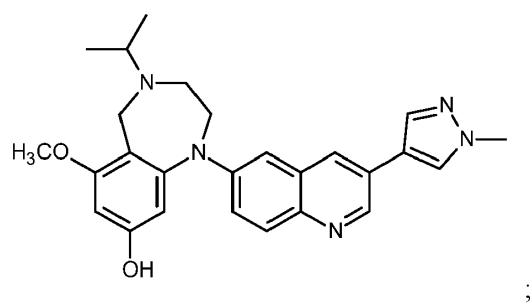
12. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme ku R_{2c} përfaqëson metoksi.

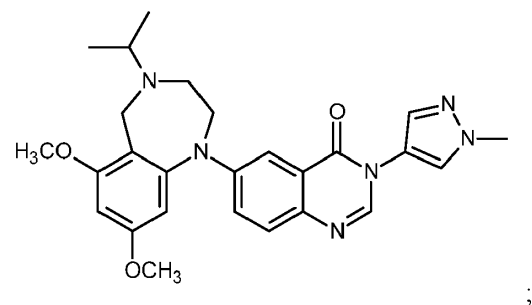
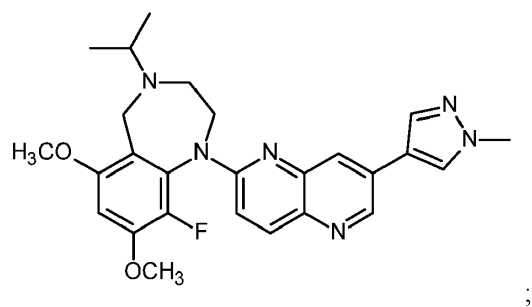
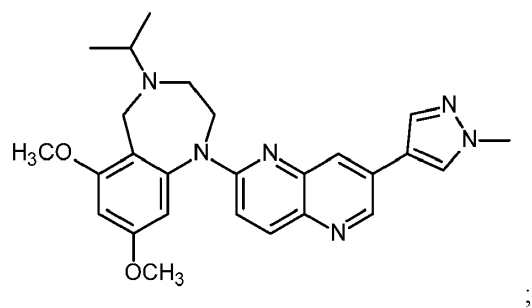
13. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme ku R₃ përfaqëson C₁₋₆alkil.

14. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme ku R₄ përfaqëson hidrogjen.

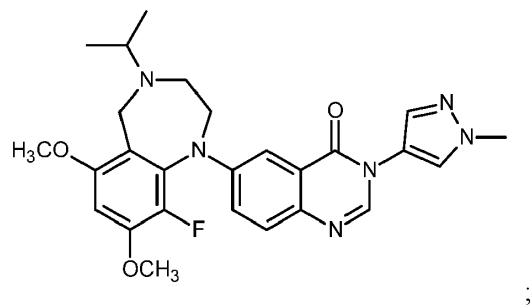
15. Përbërja sipas pretendimit 1 ku përbërja është zgjedhur nga







dhe



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

16. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 15.

17. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 15 për përdorim në terapi.

18. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 15 për përdorim në profilaksi ose trajtimin e kancerit.

(11) **10737**

(97) EP3551221 / 10/11/2021

(96) 17829609.1 / 07/12/2017

(22) 05/01/2022

(21) AL/P/ 2022/3

(54) **RECEPTORËT E RINJ TË QELIZAVE T DHE TERAPIA IMUNE ME PËRDORIM TË NJËJTË**

17/03/2022

(30) 102016123847 08/12/2016 DE and 201662431588 P 08/12/2016 US

(71) Immatics Biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tübingen, DE

(72) BUNK, Sebastian (Gertrud-Baeumer-Str. 19/1, 72074 Tübingen); MAURER, Dominik (Fleinerweg 7, 72116 Moessingen); ALTEN, Leonie (Weißdornweg 14App. 161, 72076 Tübingen) ;WAGNER, Claudia (Nürtinger Strasse 32, 72074 Tübingen)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një konstrukt që njih antigenin i cili lidhet në mënyrë specifike dhe/ose selektive me një peptid antigenik MAGEA1 të SEQ ID NR: 133 kur antigeni në fjalë paraqitet nga HLA, ku konstrukti në fjalë njihës i antigenit përfshin rajonet përcaktuese komplementare (CDRs) CDR1, CDR2 dhe sekuencat CDR3 që kanë sekuencën e aminoacideve të SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50 dhe SEQ ID NO: 51, respektivisht, dhe sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 që kanë sekuencën e aminoacideve të SEQ ID NR: 55, SEQ ID NO : 56 dhe SEQ ID NO: 57, respektivisht, ku konstrukti në fjalë që njih antigenin përfshin sekuencat përkatëse të aminoacideve CDR me jo më shumë se një aminoacid të modifikuar, ku aminoacidi i modifikuar në fjalë preferohet të jetë aminoacidi i parë ose i fundit i CDR-së përkatëse dhe modifikimi është një zëvendësim konservativ dhe ku konstrukti në fjalë që njih antigenin nuk lidh në mënyrë selektive asnjë nga peptidet e SEQ ID NO: 143 deri në 152.
2. Një konstrukt që njih antigenin i cili në mënyrë specifike dhe/ose selektive lidhet me një peptid antigenik MAGEA1 të SEQ ID NR: 133 kur antigeni në fjalë paraqitet nga HLA, ku konstrukti në fjalë njihës i antigenit është një receptor i qelizave T (TCR) ose fragment i tij dhe përfshin rajonet përcaktuese komplementare (CDRs) sekuencat CDR1 dhe CDR3 që kanë sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 49 dhe SEQ ID NO: 51, respektivisht, dhe sekuencat CDR1 dhe CDR3 që kanë sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 55 dhe SEQ ID NO: 57, respektivisht, ku konstrukti në fjalë që njih antigenin përfshin sekuencat përkatëse të aminoacideve CDR me jo më shumë se një aminoacid të modifikuar, ku aminoacidi i modifikuar në fjalë preferohet të jetë aminoacidi i pari ose i fundit i CDR-së përkatëse dhe modifikimi është një zëvendësim konservativ, dhe ku konstrukti në fjalë që njih antigenin nuk lidh në mënyrë selektive asnjë nga peptidet e SEQ ID NO: 143 deri në 152.
3. Konstrukti që njih antigenin sipas pretendimit 2,
ku konstrukti në fjalë që njih antigenin përfshin më tej
CDR2 që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NR: 50 dhe CDR2 që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NR: 56.

4. Konstrukti që njih antigenin sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku konstrukti që njih antigenin është një antitrop, ose derivat ose fragment i tij, ose një receptor i qelizave $\alpha\beta$ T (TCR), ose një derivat ose fragment i tij ose një $\gamma\delta$ TCR, ose një derivat ose fragment i tij.
5. Konstrukti që njih antigenin sipas pretendimit 4, ku antitropi në fjalë është një antitrop bispecifik.
6. Konstrukti që njih antigenin sipas pretendimit 2 ose 4, ku TCR në fjalë është një TCR me një zinxhir të vetëm (scTCR) dhe/ose një TCR i tretshëm.
7. Konstrukti që njih antigenin sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, që përfshin një rajon me zinxhir të ndryshueshëm TCR që ka të paktën 90%, në mënyrë të preferuar 95%, identitet sekuece me një sekuecë aminoacide të zgjedhur nga SEQ ID NO. 52 dhe 58.
8. Konstrukti që njih antigenin sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku konstrukti që njih antigenin është një TCR, ose një fragment i tij, që përmban të paktën një sekuecë zinxhiri TCR α dhe një TCR β , ku sekuenca e zinxhirit TCR α në fjalë përfshin një rajon me sekuecë të ndryshueshme që ka sekuecën aminoacide të SEQ ID Nr. 52, dhe ku sekuenca e zinxhirit TCR β në fjalë përfshin një rajon me sekuecë të ndryshueshme që ka sekuecën aminoacide të SEQ ID Nr. 58.
9. Një acid nukleik që kodon një konstrukt që njih antigenin sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8.
10. Një vektor që përmban një acid nukleik sipas pretendimit 9.
11. Një qelizë bujtëse që përfshin një konstrukt që njih antigenin sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ose një acid nukleik sipas pretendimit 9, ose një vektor sipas pretendimit 10, në mënyrë opsionale qeliza bujtëse është një limfocit, në mënyrë të preferuar një limfocit T ose paraardhës i limfociteve T, në mënyrë më të preferuar një qelizë T pozitive CD4 ose CD8.
12. Një kompozim farmaceutik që përfshin konstruktin që njih antigenin sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ose acidin nukleik sipas pretendimit 9, ose vektorin sipas pretendimit 10, ose qelizën bujtëse sipas pretendimit 11, dhe një mbartës farmaceutik të pranueshëm, stabilizues dhe/ose ekscipient.
13. Konstrukti që njih antigenin sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ose acidi nukleik sipas pretendimit 9, ose vektori sipas pretendimit 10, ose qeliza bujtëse sipas pretendimit 11, ose kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 12, për përdorim në mjekësi, në mënyrë opsionale për përdorim në diagnostikimin, parandalimin dhe/ose trajtimin e një sëmundjeje proliferative.
14. Konstrukti që njih antigenin, acidi nukleik, vektori, ose qeliza bujtëse, ose kompozimi farmaceutik, për përdorim sipas pretendimit 13, ku sëmundja proliferative është kanceri, si kanceri i qelizave jo të vogla të mushkërive, kanceri i qelizave të vogla të mushkërive, kanceri i qelizave renale, kanceri i trurit, kanceri i stomakut, kanceri kolorektal, kanceri hepatoqelizor, kanceri i kokës dhe qafës, kanceri i pankreasit, kanceri i prostatës, leucemia, kanceri i gjirit, karcinoma e qelizave Merkel, melanoma, kanceri i vezores, kanceri i fshikëzës urinare, kanceri i mitrës, kanceri i fshikëzës së tëmthit dhe kanalit biliar, kanceri i ezofagut ose një kombinim i tyre.
15. Konstrukti që njih antigenin, acidi nukleik, vektori, ose qeliza bujtëse, ose kompozimi farmaceutik, për përdorim sipas pretendimit 13 ose 14, ku konstrukti që njih antigenin sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ose acidi nukleik sipas pretendimit 9, ose vektori sipas pretendimit 10, ose qeliza bujtëse sipas pretendimit 11, ose kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 12 është një përbërje terapeutike imune.
16. Konstrukti që njih antigenin, acidi nukleik, vektori, ose qeliza bujtëse, ose kompozimi farmaceutik, për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 13 deri në 15, ku përdorimi në fjalë përfshin një transferim adoptues të qelizave imune te pacienti që ka nevojë për trajtimin, si transferimi heterolog ose autolog i qelizave T.
17. Një metodë e prodhimit të një konstrukti që njih antigenin specifik MAGEA1, që përfshin
 - a) sigurimin e një qelize të përshtatshme bujtëse,
 - b) sigurimin e një konstrukti gjenetik që përfshin një sekuecë koduese që kodon konstruktin që njih antigenin sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8,
 - c) futjen në qelizën bujtëse të përshtatshme në fjalë konstruktin gjenetik në fjalë,

d) shprehjen e konstruktit gjenetik në fjalë nga qeliza e pershtatshme bujtëse në fjalë.

18. Metoda sipas pretendimit 17, që përfshin më tej izolimin dhe pastrimin e konstruktit që njih antigenin nga qeliza e pershtatshme bujtëse dhe, në mënyrë opsionale, rindërtimin e konstruktit që njih antigenin në një qelizë T.

19. Një metodë *in-vitro* për zbulimin e kancerit në një mostër biologjike që përfshin:

e) kontaktin e mostrës biologjike me konstruktin që njih antigenin e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, dhe

f) zbulimin e lidhjes së konstruktit që njih antigenin me mostrën biologjike.

(11) **10738**

(97) EP3655006 / 17/11/2021

(96) 19826154.7 / 28/06/2019

(22) 06/01/2022

(21) AL/P/ 2022/4

(54) **PROTEINA TË SHKRIRA TË INSULINËS-FC ME VEPRIM ULTRA TË GJATË DHE METODAT E PËRDORIMIT**

17/03/2022

(30) 201862692498 P 29/06/2018 US; 201862692507 P 29/06/2018 US; 201862693814 P 03/07/2018 US; 201862696645 P 11/07/2018 US; 201862698648 P 16/07/2018 US; 201862702167 P 23/07/2018 US; 201862719347 P 17/08/2018 US; 201862740735 P 03/10/2018 US; 201862743358 P 09/10/2018 US; 201862774682 P 03/12/2018 US; 201862781368 P 18/12/2018 US; 201862781378 P 18/12/2018 US; 201962824176 P 26/03/2019 US; 201962827809 P 01/04/2019 US and 201962837188 P 22/04/2019 US

(71) Akston Biosciences Corporation

100 Cummings Center, Beverly, Massachusetts 01915, US

(72) LANCASTER, Thomas, M. (166 Larch Row, Wenham, MA 01984) ; ZION, Todd, C. (72 Nanepashemet Street, Marblehead, MA 01945)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një proteinë e shkrire që përfshin një polipeptid të insulinës dhe një fragment Fc, ku polipeptidi i insulinës dhe fragmenti Fc janë lidhur nga një lidhës, i tillë si një lidhës peptid, ku fragmenti Fc përfshin sekuencën e mëposhtme:

DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFDGKQMQT
AKTQPREEQFSGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSV
YVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSK
LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPG (SEQ ID NO: 22);

dhe polipeptidi i insulinës përfshin sekuencën e mëposhtme:

FVNQHLCGSHX₁LVEALALVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGIVEQCCX₂STCSLDQLE
NYC (SEQ ID NO: 10). ku X₁ nuk është D dhe X₂ nuk është H.

2. Proteina e shkrire e pretendimit 1, ku polipeptidi i insulinës përfshin sekuencën e mëposhtme:

FVNQHLCGSHX₁LVEALALVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGIVEQCCX₂STCSLDQLE
NYC (SEQ ID NO: 10). ku X₁ është H dhe X₂ është T.

3. Proteina e shkrire e pretendimeve 1 ose 2, ku polipeptidi i insulinës dhe fragmenti Fc janë lidhur nga një lidhës, i tillë si një lidhës peptid, që përfshin sekuencën e mëposhtme:

GGGGGQGGGGQGGGGQGGGGG (SEQ ID NO: 14).

4. Proteina e shkrirë e pretendimit 1, ku proteina e shkrirë përfshin sekuencën e mëposhtme:
FVNQHLCGSHLVEALALVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGIVEQCCTSTCSLDQLENYCGGGG
GQGGGGGQGGGGQGGGGGDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPE
DPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFSGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPS
PIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYR
TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPG (SEQ ID
NO: 36).

5. Proteina e shkrirë e ndonjërit prej pretendimeve 1-5 që përfshin domenet në orientimin e mëposhtëm nga N- deri te C-fundor: (Nfundor)--lidhës-poliipeptid i insulinës--fragment Fc--(C-fundor).

6. Proteina e shkrirë e ndonjërit prej pretendimeve 1-5 që përfshin domenet në orientimin e mëposhtëm nga (N-fundor)--B-vargu C-vargu-A-lidhës-vargu-fragment Fc-(C-fundor).

7. Proteina e shkrirë e ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku proteina e shkrirë është një homodimer,

8. Proteina e shkrirë e pretendimit 7 ku përqindja homodimer e proteinës së shkrirë është më e madhe se 90%.

9. Proteina e shkrirë e ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku proteina e shkrirë është bërë duke përdorur qeliza HEK293, dhe titrin e homodimerit që rezulton pas pastrimit duke përdorur kokrriza të Proteinës A ose një kolonë e Proteinës A është më e madhe se 50 mg/L.

10. Proteina e shkrirë e ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku receptori IC50 i insulinës për proteinën e shkrirë është më pak se ose i barabartë me 5000 nM.

11. Proteina e shkrirë e ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku gjysëm-jeta në serum e proteinës së shkrirë në gjakun ose serumin e një kafshe të synuar në administrim është më e gjatë se rreth 3 ditë.

12. Proteina e shkrirë e ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku koha gjatë së cilës ka një rënie statistikisht të rëndësishme në nivelin e glukozës në gjak në një subjekt relativ ndaj një niveli para-dozës është më i gjatë se një prej 2 orë, 6 orë, 9 orë, 12 orë, 18 orë, 1 ditë, 1.5 ditë, 2 ditë, 2.5 ditë, 3 ditë, 4 ditë, 5 ditë, 6 ditë, 7 ditë, ose më gjatë.

13. Proteina e shkrirë e ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku NAOC pas injeksionit subkutan të parë në një kafshe të synuar është më e madhe se 150 %FBGL·ditë·kg/mg.

14. Proteina e shkrirë e ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku raporti i NAOC pas injeksionit subkutan javor të tretë të proteinës së shkrirë në kafshën e synuar ndaj NAOC pas injeksionit subkutan të parë të proteinës së shkrirë në kafshën e synuar është më e madhe se 0.50.

15. Proteina e shkrirë e ndonjërit prej pretendimeve 1-14, ku proteina e shkrirë është formuluar si një kompozim farmaceutik.

16. Proteina e shkrirë e pretendimit 15 ku proteina e shkrirë është e pranishme në kompozimin farmaceutik në një përqëndrim prej rreth 3 mg/mL ose më të madh.

17. Proteina e shkrirë e pretendimeve 15 ose 16 ku kompozimi është i përshtatshëm për administrim subkutan.

18. Proteina e shkrirë e çdonjërit prej pretendimeve 1-6 ose një kompozim farmaceutik i saj për përdorim në trajtimin e diabetit në një kafshë të synuar.

19. Proteina e shkrirë për përdorim sipas pretendimit 18, ku kafsha e synuar është një qen.

20. Proteina e shkrirë për përdorim sipas pretendimeve 18 ose 19, ku proteina e shkrirë është administruar në mënyrë subkutane.

21. Proteina e shkrirë për përdorim sipas pretendimit 20, ku proteina e shkrirë është administruar çdo ditë, dy herë në javë, ose një herë në javë te kafsha e synuar.

22. Proteina e shkrirë për përdorim sipas pretendimit 21, ku proteina e shkrirë është administruar një herë në javë te kafsha e synuar në një dozë mes 0.025 dhe 0.5 mg/kg/javë.

23. Një qelizë e krijuar për të shprehur një proteinë të shkrirë të çdo njërit prej pretendimeve 1-6.

24. Qeliza e pretendimit 23 ku qeliza është transfektuar me një acid nukleik që kodon proteinën e shkrirë.
 25. Qeliza e pretendimit 24 ku qeliza është një qelizë HEK293 ose një qelizë CHO.
 26. Një cADN që kodon një proteinë të shkrirë të çdo njërit prej pretendimeve 1-6.
 27. Një cADN sipas pretendimit 26 ku ADN përfshin sekuencën amino acide të mëposhtme:

```
atggaatggagctgggtctttcttcttctcgtcagtaacgactgggtgtccactccttcgtgaaccagcacctgtgcggtcccacctggggaagct
ctggcactcgtgtgctggcgagcggggcttccactacgggggtggcgaggagggttctggtggcgggaggcatcgtggaacagtgtgcacc
tccacctgctccctggaccagctggaaaactactgcggtggcgagggtgtcaaggaggcgggtggacaggggtggaggtgggcagggaggag
gcggggggagactgccccaaagtggccgctcccgagatgctggggcgaccagcgtgttcattcttccctcccaagcccaaggacacactgctgat
cgccaggaccccgagggtgacctgcgtggtggtggacctggatcccgaagaccccgagggtgcagatcagctggttcgtggatggaaagcagat
gcagaccgccaagaccacccccgggaagagcagttctcaggcacctacagggtggtgagtggtgcccacggccaccaggactggctgaa
ggggaagcaattcacatgcaagggttaataacaaggccctgccagccccatcgagaggaccatcagcaaggccaggggcccaggcccaccagc
catctgtgtacgtgctgccccatctaggagggaactgagcaagaacacagtcagccttactgcctgatcaaggacttctccaccggacataga
cgtggagtggcagagtaacggccagcaggagcccagagcaagtataggaccacaccgccccaaactggacgaggacggaagctacttctct
acagcaaattgagcgttgacaaaagcaggtggcagcgaggcgacacctcatctgcgcgtgatgcacgaggctttgcataaccactacaccag
gagagcctgtccacagccccggatag (SEQ ID NO: 35).
```

(11) **10739**

(97) EP3737671 / 17/11/2021

(96) 19705818.3 / 11/01/2019

(22) 06/01/2022

(21) AL/P/ 2022/5

(54) **PROCESI PËR PËRGATITJEN E 4-(4-AMINOFENIL)MORFOLIN-3-ONE**

17/03/2022

(30) 1800007 12/01/2018 HU

(71) Richter Gedeon Nyrt.

Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, HU

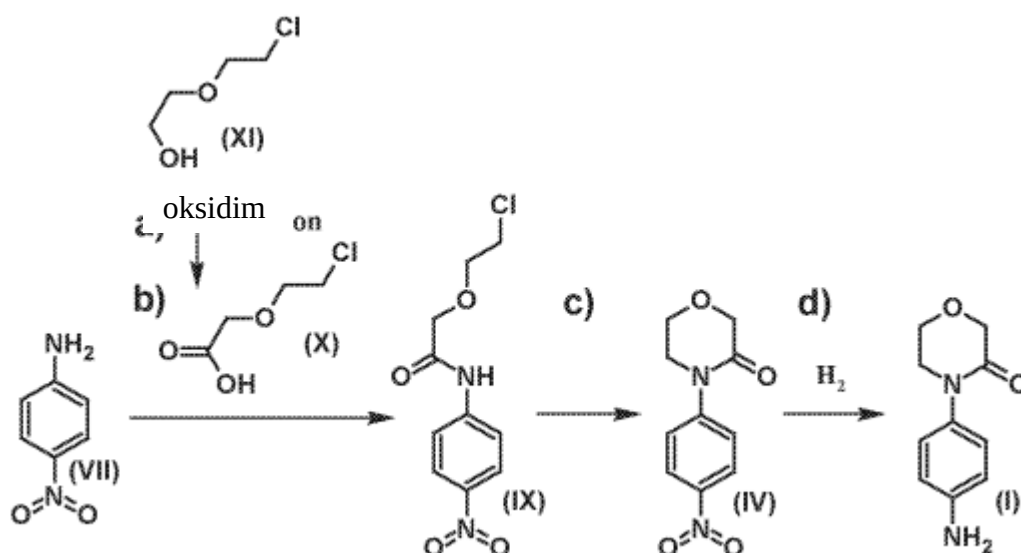
(72) NEU, József (, 1133 Budapest); SZABÓ, Tamás (, 2510 Dorog) ;GARADNAY, Sándor (, 1037 Budapest)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Proçesi për përgatitjen e **4-(4-aminoofenil)morfolin-3-one** të Formulës **(I)** sipas Skemës 6 që inkludon hapat e mëposhtëm:



- a) 2-(2-kloroetoksi)etanol i Formulës (XI) është oksiduar në acid 2-(2-kloroetoksi)acetik me një agjent oksidues,
 b) pastaj acidi 2-(2-kloroetoksi)acetik i përfutur i Formulës (X) është reaguuar me 4-nitro-aniline të Formulës (VII),
 c) pastaj 2-(2-kloroetoksi)-N-(4-nitrofenil)acetamidi i përfutur i Formulës (IX) është transformuar në 4-(4-nitrofenil)morfolin-3-one të Formulës (IV),
 d) pastaj 4-(4-nitrofenil)morfolin-3-one i Formulës (IV) është hidrogjenuar për të marrë 4-(4-aminofenil)morfolin-3-one të Formulës (I),

ku

- a) në Hapin-a agjenti oksidues është, hipoklorit natriumi- ose kalciumi ujor dhe katalizatori 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oksil është përdorur
 b) në Hapin-b katalizatori acid fenilboronik është përdorur,
 c) në Hapin-c produkti 2-(2-kloroetoksi)-N-(4-nitrofenil)acetamide (IX) është konvertuar në 4-(4-nitrofenil)morfolin-3-one (IV) në një procedurë "një-poç"
 d) në Hapin-d 4-(4-nitrofenil)morfolin-3-one (IV) është hidrogjenuar me palladium në katalizator karboni në mbipresion hidrogjeni për të marrë produktin 4-(4-aminofenil) morfolin-3-one (I) të synuar.

2. Proçesi sipas pretendimit 1 ku në Hapin-a 2-(2-kloroetoksi)etanol është tretur, agjenti oksidues ujor i natriumit- ose kalciumhipokloritit dhe katalizatori 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oksil janë shtuar te tretësira, pastaj përzierja me dy-faza është përzier derisa reaksioni i oksidimit është përfunduar ndërsa pH është mbajtur mes 8 dhe 12.

3. Proçesi sipas pretendimit 1 ku në Hapin-b një tretës që formon azeotrop ujor është shtuar te produkti i oksiduar i përfutur në Hapin-a, pastaj 4-nitro-aniline dhe katalizatori acid fenilboronik janë shtuar, dhe uji i formuar është hequr nga distilimi azeotrop.

4. Proçesi sipas pretendimit 1 ku në Hapin-c produkti 2-(2-kloroetoksi)-N-(4-nitrofenil)acetamide (IX) në të paktën dhjetë herë më shumë (ml/g) sasi të acetonitrilit me të paktën dy herë më shumë karbonat-kaliumi është konvertuar në 4-(4-nitrofenil)morfolin-3-one (IV).

5. Proçesi sipas pretendimit 2 ku sasia e 4-nitro-anilinës (VII) është 0.85-1 ekuivalente duke llogaritur acidin e formuar 2-(2-kloroetoksi)acetik (X), dhe sasia e acidit fenilboronik të shtuar është 5 - 50 mol%.

(11) **10740**

(97) EP3672614 / 06/10/2021

(96) 19731027.9 / 22/05/2019

(22) 06/01/2022

(21) AL/P/ 2022/6

(54) **VEZIKULA JASHTËQELIZORE TË INXHINIERUARA DHE PËRDORIMET E TYRE**
18/03/2022

(30) 201962835430 P 17/04/2019 US and PCT/US2018/061679 16/11/2018 WO

(71) Codiak BioSciences, Inc.

35 CambridgePark Drive, Suite 500, Cambridge, MA 02140, US

(72) DOOLEY, Kevin P. (c/o Codiak BioSciences, Inc.35 CambridgePark Drive, Suite 500, Cambridge, Massachusetts 02140); HARRISON, Rane A. (c/o Codiak BioSciences, Inc.35 CambridgePark Drive, Suite 500, Cambridge, Massachusetts 02140); XU, Ke (c/o Codiak BioSciences, Inc.35 CambridgePark Drive, Suite 500, Cambridge, Massachusetts 02140); HOUDE, Damian J. (c/o Codiak BioSciences, Inc.35 CambridgePark Drive, Suite 500, Cambridge, Massachusetts 02140); HAUPT, Sonya (c/o Codiak BioSciences, Inc.35 CambridgePark Drive, Suite 500, Cambridge, Massachusetts 02140); KULMAN, John D. (c/o Codiak BioSciences, Inc.35 CambridgePark Drive, Suite 500, Cambridge, Massachusetts 02140); WILLIAMS, Douglas E. (c/o Codiak BioSciences, Inc.35 CambridgePark Drive, Suite 500, Cambridge, Massachusetts 02140); MCCONNELL, Russell E. (c/o Codiak BioSciences, Inc.35 CambridgePark Drive, Suite 500, Cambridge, Massachusetts 02140) ;YOUNISS, Madeleine (c/o Codiak BioSciences, Inc.35 CambridgePark Drive, Suite 500, Cambridge, Massachusetts 02140)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një vezikul jashtëqelizore e izoluar (EV) që përfshin një molekulë biologjike aktive të lidhur te një proteinë mbajtëse,

ku proteina mbajtëse përfshin një fushë N-fundore (ND) dhe një fushë efektore (ED),

ku ND është i lidhur me sipërfaqen luminale të EV dhe ED është i lidhur me sipërfaqen luminale të EV,

ku ND përfshin sekuencën amino acide GGKLSK (SEQ ID NO: 203), por nuk përfshin një metioninë (Met) te N-fundor,

ku ED përfshin një lizinë (Lys) te N-fundor i tij që është i lidhur direkt te lizina te C-fundor i SEQ ID NO: 203 në ND; dhe

ku molekula biologjike aktive përfshin një ose më shumë proteina heterologe të bashkuara te C-fundor i proteinës mbajtëse.

2. EV i pretendimit 1, ku ED përfshin KK, KKK, KKKK (SEQ ID NO: 151), KKKKK (SEQ ID NO: 152), ose ndonjë kombinim të tyre.

3. EV i pretendimit 1 ose 2, ku proteina mbajtëse është lidhur te molekula biologjike aktive nga një lidhës.

4. EV i pretendimit 3, ku lidhësi përfshin një lidhës të shkëputshëm.

5. EV i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku proteina mbajtëse përfshin GGKLSKKK (SEQ ID NO: 161) ose GGKLSKKS (SEQ ID NO: 162).

6. EV i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku proteina mbajtëse është të paktën rreth 8 amino acide në gjatësi.

7. EV i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku molekula biologjikisht aktive është mbi sipërfaqen luminale ose në lumenin e EV.

8. EV i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku proteina mbajtëse më tej përfshin:

- (i) një fushë transmembranore,
- (ii) një fushë jashtëvezikulare, ose
- (iii) të dyja (i) dhe (ii).

9. EV i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku proteina mbajtëse më tej përfshin një fushë transmembranore dhe një fushë jashtëvezikulare dhe:

- (i) fushëi transmembranore është mes fushës ED të proteinës mbajtëse dhe molekulës biologjikisht aktive, dhe
- (ii) molekula biologjikisht aktive është lidhur te fusha jashtëvezikulare.

10. EV i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku molekula biologjikisht aktive përfshin:

- (a) një proteinë, ku proteina opsionalisht përfshin
 - (i) një peptid rekombinant, një peptid natyral, një peptid sintetik, një antitруп, një proteinë bashkimi, ose ndonjë kombinim të tyre;
 - (ii) një enzimë, një citokinë, një ligand, një receptor, një faktor transkriptimi, ose një kombinim të tyre;
 - (iii) një receptor të qelizës T (TCR), një bashkë-receptor të qelizës T, një kompleks të madh histokompatibiliteti (MHC), një antigen leukociti njerëzor (HLA), ose një derivat të tyre;
 - (iv) një antigen tumori opsionalisht të zgjedhur nga grupi i përbërë prej alfa-fetoprotein (AFP), antigen karcinoembrionik (CEA), antigen tumori epitelial (ETA), mucin 1 (MUC1), Tn-MUC1, mucin 16 (MUC16), tirosinazë, antigen të lidhur me melanomën (MAGE), proteinë tumori p53 (p53), CD4, CD8, CD45, CD80, CD86, ligand të programuar të vdekjes 1 (PD-L1), ligand të programuar të vdekjes 2 (PD-L2), NY-ESO-1, PSMA, TAG-72, HER2, GD2, cMET, EGFR, Mesotelin, VEGFR, receptor alfa-folate, CE7R, IL-3, antigen të kancer-testis, MART-1 gp100, dhe ligand që nxit apoptozën e lidhur me TNF;

- (b) një polipeptid;
- (c) një peptid;
- (d) një polinukleotid (ADN dhe/ose ARN);
- (e) një përbërje kimike;
- (f) një virus, ku virusi opsionalisht përfshin një virus të lidhur me adeno, një parvovirus, një retrovirus, një adenovirus, ose ndonjë kombinim të tyre;
- (g) një jonofor;
- (h) një mbartës për një jonofor;
- (i) një pjesë që formon një kanal ose një por; ose
- (j) ndonjë kombinim të tyre.

11. EV i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku EV më tej përfshin një proteinë mbajtëse të dytë, ku proteina mbajtëse e dytë opsionalisht përfshin një polipeptid PTGFRN, një polipeptid BSG, një polipeptid IGSF2, një polipeptid IGSF3, një polipeptid IGSF8, një polipeptid ITGB1, një polipeptid ITGA4, një polipeptid SLC3A2, një polipeptid transportues të ATP, një polipeptid të aminopeptidazës N (ANPEP), një polipeptid anëtar të familjes 1 të ektonukleotid pirofosfatazë/fosfodiesterazës (ENPP1), një polipeptid të neprilizinës (MME), një polipeptid të neuropilin-1 (NRP1), ose një fragment i tyre.

12. EV i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku molekula biologjikisht aktive është:

- (a) një frenues për një rregullator negativ të pikës së kontrollit ose një frenues për një partner lidhës të një rregullatori negativ të pikës së kontrollit, ku rregullatori negativ i pikës së kontrollit është opsionalisht i zgjedhur nga grupi i përbërë prej:
 - (i) proteinë 4 citotoksike të lidhur me limfocitet T (CTLA-4),
 - (ii) proteinë të programuar të vdekjes së qelizës 1 (PD-1),
 - (iii) gjen të aktivizuar nga limfocitet 3 (LAG-3),
 - (iv) proteinë 3 që përmban mucin imunoglobulinën e qelizave T (TIM-3),
 - (v) zbutës të limfociteve B dhe T (BTLA),
 - (vi) imunoreceptor të qelizave T me fushën Ig dhe ITIM (TIGIT),
 - (vii) supresor të fushës-V Ig të aktivizimit të qelizave T (VISTA),
 - (viii) receptor të adenosinës A2a (A2aR),
 - (ix) receptor të ngjashëm me imunoglobulinën e qelizave vrasëse (KIR),
 - (x) indoleamine 2,3-dioksigjenazë (IDO),
 - (xi) CD20,
 - (xii) CD39, dhe

(xiii) CD73;

(b) një proteinë imunogjenike;

(c) një toksinë, toksoid, ose një mutant jo-toksik të një toksine, ku

(i) toksina është opsionalisht një toksinë e difterisë, ose

(ii) toksoidi është opsionalisht një toksoid i tetanozi;

(d) një aktivizues për një molekulë pozitive bashkë-stimuluese ose një aktivizues për një partner lidhës të një molekule pozitive bashkë-stimuluese, ku molekula pozitive bashkë-stimuluese është opsionalisht e zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

(i) një anëtar të superfamiljes së receptorit TNF opsionalisht të zgjedhur nga grupi i përbërë prej: CD120a, CD120b, CD18, OX40, CD40, receptor Fas, M68, CD27, CD30, 4-1BB, TRAILR1, TRAILR2, TRAILR3, TRAILR4, RANK, OCIF, receptor TWEAK, TACI, receptor BAFF, ATAR, CD271, CD269, AITR, TROY, CD358, TRAMP, dhe XEDAR, opsionalisht ku aktivizuesi për molekulën pozitive bashkë-stimuluese është një anëtar i superfamiljes TNF opsionalisht i zgjedhur nga grupi i përbërë: TNF α , TNF-C, OX40L, CD40L, FasL, LIGHT, TL1A, CD27L, Siva, CD153, ligand 4-1BB, TRAIL, RANKL, TWEAK, APRIL, BAFF, CAMLG, NGF, BDNF, NT-3, NT-4, ligand GTR, dhe EDA-2; dhe

(ii) një molekulë bashkë-stimuluese e superfamiljes-CD28 opsionalisht e zgjedhur nga ICOS dhe CD28, opsionalisht ku aktivizuesi për molekulën pozitive bashkë-stimuluese është ICOSL, CD80 ose CD86.

13. EV i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku EV është një eksosom.

14. Një kompozim farmaceutik që përfshin EV e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13 dhe një mbartës farmaceutikisht aktiv.

15. EV i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13 për përdorim në parandalimin ose trajtimin e një sëmundje në një subjekt në nevojë për të.

(11) **10741**

(97) EP3666702 / 01/12/2021

(96) 20155339.3 / 21/07/2016

(22) 06/01/2022

(21) AL/P/ 2022/8

(54) **Bobina**

18/03/2022

(30) 2015145259 22/07/2015 JP and 2016135746 08/07/2016 JP

(71) Max Co., Ltd.

6-6 Nihonbashi hakozaiki-cho, Chuo-ku, Tokyo103-8502, JP

(72) KASAHARA, Akira (, Tokyo, Tokyo 103-8502)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një bobinë (1, 30, 40, 50, 60, 70, 200) që përfshin:

një qendër (3, 73, 205) që inkludon një pjesë mbështjellëse (2, 72, 204) mbi të cilën mbështjellët një tel;

flanxha të para dhe të dyta (4, 5, 74, 75, 201, 202) që janë të ndara në një drejtim boshtor përgjatë qendrës dhe që inkludojnë sipërfaqe përballë me pjesën mbështjellëse të ndërthurur midis tyre; një porcion të parë të shfaqjes së informacionit (9, 31, 41, 51, 61, 79, 210) që del nga një sipërfaqe kundër sipërfaqes përballë të flanxhit të parë (4, 74, 201), ku porcioni i parë i shfaqjes së informacionit është pozicionuar në një perimetër të parë të ndarë në mënyrë radiale nga qendra e boshtit të shpërndarësit;

një porcion të dytë të shfaqjes së informacionit (12, 33, 43, 53, 63, 82, 220) që del nga sipërfaqja e flanxhit të parë (4, 74, 201) dhe që është disponuar në një perimetër të dytë që ka një diametër më të vogël se perimetri i parë i sipërpërmendur;

ku në lidhje me një rreth të përcaktuar nga perimetri i parë i sipërpërmendur porcioni i parë i shfaqjes së informacionit (9, 31, 41, 51, 61, 79, 210) është pozicionuar në një sektor të parë të rrethit të sipërpërmendur, dhe të paktën pjesë e porcionit të dytë të shfaqjes së informacionit të sipërpërmendur (12, 33, 43, 53, 63, 82, 220) është pozicionuar në një sektor të dytë të rrethit të sipërpërmendur,

ku sektori i dytë i rrethit të sipërpërmendur është ngjitur dhe nuk mbivendoset me sektorin e parë të sipërpërmendur të rrethit të sipërpërmendur,

karakterizuar në atë që

një shumicë e porcioneve të parë të shfaqjes së informacionit (9, 31, 41, 51, 61, 79, 210) janë përkatësisht të pozicionuar brenda

një shumicë e sektorëve të parë të rrethit të sipërpërmendur, dhe një shumicë e porcioneve të dytë të shfaqjes së informacionit (12, 33, 43, 53, 63, 82, 220) janë të paktën pjesërisht të pozicionuar brenda një shumice të sektorëve të dytë të rrethit të sipërpërmendur, dhe sektorët e parë të sipërpërmendur dhe sektorët e dytë të sipërpërmendur janë renditur në mënyrë të alternuar rreth perimetrit të parë të sipërpërmendur.

2. Bobina e pretendimit 1, ku porcioni i dytë i shfaqjes së informacionit i sipërpërmendur (12, 33, 43, 53, 63, 82, 220) është pozicionuar tërësisht me sektorin e dytë të sipërpërmendur.

3. Bobina e pretendimit 1, ku secili prej porcioneve të shfaqjes së informacionit të sipërpërmendur (9,31,41,51,61,79,210) inkludon një porcion bllokues të dritës dhe një porcion transmetues të dritës; dhe ku secili prej porcioneve të dytë të shfaqjes së informacionit të sipërpërmendur (12, 33, 43, 53, 63, 82, 220) inkludon një porcion bllokues të dritës dhe një porcion transmetues të dritës.

4. Bobina e pretendimit 3, ku një mur shtrihet përgjatë perimetrit të parë të sipërpërmendur, dhe ku porcionet e para të shfaqjes së informacionit (9, 31, 41, 51, 61, 79, 210) secili inkludon një seksion të murit të sipërpërmendur dhe të paktën një hapje që shtrihet përmes seksionit të sipërpërmendur të murit të sipërpërmendur, dhe ku një hapje e zgjatur shtrihet përmes murit të sipërpërmendur në secilin prej sektorëve të dytë të sipërpërmendur.

5. Bobina e pretendimit 3, ku secili prej porcioneve të shfaqjes së informacionit të sipërpërmendur (9, 31, 41, 51, 61, 79, 210) inkludon të paktën dy projeksione (9a, 31a, 41a, 51a, 61a, 79a, 210a) dhe një ndërprerje (9b, 31b, 41b, 51b, 61b, 79b, 210b) mes projeksioneve ngjitur, ku projeksionet sigurojnë porcione bllokuese të dritës dhe ndërprerja siguron një porcion transmetues të dritës.

6. Bobina e pretendimit 1,

ku porcioni i parë i shfaqjes së informacionit (9, 31, 41, 51, 61, 79, 210) përfshin:

një seksion të parë të murit që ka të paktën një hapje të parë që shtrihet përmes tij; ose të paktën dy projeksione të parë (9a, 31a, 41a, 51a, 61a, 79a, 210a) që ka një ndërprerje të parë (9b, 31b, 41b, 51b, 61b, 79b, 210b) mes projeksioneve të parë ngjitur;

ku porcioni i dytë i shfaqjes së informacionit (12, 33, 43, 53, 63, 82, 220) përfshin:

një seksion të dytë të murit që ka të paktën një hapje të dytë që shtrihet përmes tij; ose të paktën dy projeksione të dytë (12a, 33a, 43a, 53a, 63a, 82a, 220a) që ka një ndërprerje të dytë (12b, 33b, 43b, 53b, 63b, 82b, 220b) mes projeksioneve të dytë ngjitur.

7. Bobina e pretendimit 1, ku porcioni i parë i shfaqjes së informacionit (9, 31, 41, 51, 61, 79, 210) inkludon të paktën dy projeksione të parë (9a, 31a, 41a, 51a, 61a, 79a, 210a) dhe një ndërprerje të parë (9b, 31b, 41b, 51b, 61b, 79b, 210b) mes të paktën dy projeksioneve të parë të sipërpërmendur; dhe ku porcioni i dytë i shfaqjes së informacionit (12, 33, 43, 53, 63, 82, 220) inkludon të paktën dy

projeksione të dytë (12a, 33a, 43a, 53a, 63a, 82a, 220a) dhe një ndërprerje të dytë (12b, 33b, 43b, 53b, 63b, 82b, 220b) mes të paktën dy projeksioneve të dytë të sipërpërmendur, dhe ku të paktën dy projeksionet e dytë të sipërpërmendur janë vendosur brenda seksionit të dytë të sipërpërmendur.

8. Bobina e pretendimit 7, më tej që inkludon tel të mbështjellë rreth pjesës mbështjellëse të sipërpërmendur.

9. Një shumicë e bobinave të pretendimit 8, ku çdo bobinë (1, 30, 40, 50, 60, 70, 200) është konfiguruar që të jenë grumbulluese me bobina të tjera të shumicës së bobinave, dhe ku në një pozicion të grumbulluar të shumicës së bobinave porcioni i dytë i shfaqjes së informacionit (12, 33, 43, 53, 63, 82, 220) të çdo bobinë është i dukshëm nga një drejtim anësor ortogonal në boshtet e bobinave të sipërpërmendura.

(11) **10742**

(97) EP3701944 / 08/12/2021

(96) 20171407.8 / 17/06/2016

(22) 07/01/2022

(21) AL/P/ 2022/12

(54) **NJËSIA E DOZIMIT ORODISPERSIBËL QË PËRMBAN NJË KOMPONENT TË ESTETROLIT**

18/03/2022

(30) 15172767 18/06/2015 EP

(71) Estetra SRL

Rue Saint-Georges 5-7, 4000 Liège, BE

(72) PLATTEEUW, Johannes Jan (Newtonplein 41, 5283 JH Boxtel); JASPART, Séverine Francine Isabelle (Rue des condruzes 19, 4560 Bois-et-Borsu); VAN DEN HEUVEL, Denny Johan Marijn (Ganzeneiland 11, 6642 DJ Beuningen)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një njësi dozimi e ngurtë farmaceutik orodispersibël që ka një peshë ndërmjet 30 dhe 1,000 mg, në mënyrë të preferueshme ndërmjet 40 dhe 500 mg, njësia e dozimit e sipërpërmendur e përbërë prej:

- 0.1-25 wt.%, në mënyrë të preferueshme 0.5-25 wt.% të grimcave të estetrolit që përmbajnë të paktën 90 wt.% të një komponenti estetrol të zgjedhur nga estetrol, esteret estetrol dhe kombinimet e tyre, në mënyrë të preferueshme komponenti estetrol është estetrol; dhe
- 75-99.9 wt.% të një ose më shumë përbërësve farmaceutikisht të pranueshëm;

njësia e dozimit të ngurtë që përfshin të paktën 100 µg të komponentit të estetrolit; u njësia e dozimit të ngurtë mund të merret nga një proces që përfshin:

- sigurimit të grimcave të estetrolit që përmbajnë të paktën 90 wt.% të komponentit të estetrolit dhe që ka një diametër mesatar vëllimi prej 2 µm) deri në 50 µm, në mënyrë të preferueshme prej 3 µm) deri në 35 µm;
- përzierjes së grimcave të estetrolit me një ose më shumë eksipientë të granulimit për të prodhuar një përzierje granulimi;
- përzierjes së përzierjes së granulimit me një lëng granulimi për të prodhuar granula që përmbajnë

esterol, lëngu i granulimit i sipërpërmendur që përmban të paktën 60 wt.% të tretësit të lëngshëm;

- duke hequr tretësin e lëngshëm nga granulat që përmbajnë estetrol për të prodhuar granula të thata që përmbajnë-estetrol;
- përzierja në mënyrë opsionale e granulave të thata me një ose më shumë eksipient tabletash; dhe
- formimin e granulave të thata ose përzierjen e granulave të thata dhe një ose më shumë eksipient tabletash në një njësi dozimi të ngurtë,

ku njësia e dozimit përmban 0.3-100 mg të komponentit estetrol.

2. Një njësi dozimi e ngurtë sipas pretendimit 1, ku njësia e dozimit përmban 50-99.9 wt.% të karbohidrateve të tretshme-në ujë zgjedhur nga maltoza, fruktoza, sakaroza, laktoza, glukoza, galaktoza, trehaloza, ksilitol, sorbitoli, eritritoli, maltitoli, manitoli, izomalti dhe kombinimet e tyre.

3. Një njësi dozimi e ngurtë sipas pretendimit 2, ku njësia e dozimit përmban të paktën 20 wt.% manitol.

4. Një njësi dozimi e ngurtë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku njësia e dozimit përmban 0.1-20 wt.% të një agjenti shpërbërës të zgjedhur nga niseshtet e modifikuara, polivinilpirolidoni i kryqëzuar, karmeloza e kryqëzuar dhe kombinimet e tyre.

5. Një njësi dozimi e ngurtë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku ingredientët farmaceutikisht të pranueshëm të sipërpërmendur përfshijnë një progestogen zgjedhur nga grupi i përbërë prej: progesterone, desogestrel, etonogestrel, gestodene, dienogest, levonorgestrel, norgestimate, noretisterone, acetat-noretisteroni (NETA), nomegestrol, nomegestrolacetat (NOMAC), drospirenone, trimegestone, nestorone dhe didrogesterone.

6. Një njësi dozimi e ngurtë sipas pretendimit 5, ku progestogeni i sipërpërmendur është 0.05-10 mg prej drospirenone.

7. Një njësi dozimi e ngurtë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme për përdorim në trajtim mjekësor ose për përdorim në terapinë e zëvendësimit të hormoneve femërore, përdorimi i sipërpërmendur që përfshin administrimi sublingual, bukal ose sublabial të njësisë së dozimit, në mënyrë të preferueshme përdorimi i sipërpërmendur që përfshin administrimin sublingual, bukal ose sublabial një herë në ditë të njësisë së dozimit gjatë një periudhe prej të paktën 1 jave.

8. Një metodë e kontracepsionit femëror, metoda e sipërpërmendur që përfshin administrimin sublingual, bukal ose sublabial të një njësie dozimi sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-6, në mënyrë të preferueshme metoda e sipërpërmendur që përfshin administrimin sublingual, bukal ose sublabial administration një herë në ditë të njësisë së dozimit gjatë një periudhe prej të paktën 1 jave.

9. Një proces për përgatitjen e një njësie të dozimit të ngurtë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, procesi i sipërpërmendur që përfshin hapat e:

- sigurimit të grimcave të estetrolit që përmbajnë të paktën 90 wt.% të një komponenti të estetrolit të zgjedhur nga estetrolit, esteret e estetrolit dhe kombinimet e tyre dhe që ka një diametër mesatar vëllimi prej 2 µm deri në 50 µm, në mënyrë të preferueshme prej 3 µm deri në 35 µm;
- përzierjes së grimcave të estetrolit me një ose më shumë eksipientë të granulimit për të prodhuar një përzierje granulimi;
- përzierjes së përzierjes së granulimit me një lëng granulimi për të prodhuar granula që përmbajnë esterol, në mënyrë të preferueshme në një raport peshe që është në një rangim prej 0.5:1 deri në 20:1, lëngu i granulimit i sipërpërmendur që përmban të paktën 60 wt.% të tretësit të lëngshëm;
- heqjes së tretësit të lëngshëm nga granulat që përmbajnë estetrol për të prodhuar granula të thata që përmbajnë estetrol;
- përzierjes në mënyrë opsionale të granulave të thata me një ose më shumë eksipient tabletash, në mënyrë të preferueshme eksipientët janë zgjedhur nga laktoza, manitoli, ksilitol, celuloza mikrokristaline, niseshteja, natrium kroskarmeloze, polivinil pirrolidone dhe kombinimet e tyre; dhe
- formimit të granulave të thata ose përzierjen e granulave të thata dhe një ose më shumë eksipient tabletash në një njësi dozimi të ngurtë, në mënyrë të preferueshme nga shtypja e drejtpërdrejtë ose shtypja e derdhur.

10. Procesi sipas pretendimit 9, ku përzierja e granulimit përmban 0.1-20 wt.% e një agjenti shpërbërës të zgjedhur nga niseshte të modifikuara, PVP e kryqëzuar, karmeloz e kryqëzuara dhe kombinime të tyre.

11. Procesi sipas çdo njërit prej pretendimeve 9 ose 10, ku përzierja e granulimit është prodhuar duke kombinuar grimcat e estetrolit me një ose më shumë eksipientë të granulimit në një raport peshe që është në rangun e 1:4 deri në 1:1,000.
12. Procesi sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-11, ku granulat që përmbajnë estetrol prodhohen duke u përzier përzierjen e granulimit me lëngun e granulimit në një tendosje të lartë të granulatorit, një tendosje të ulët të granulatorit ose një granulatur të shtretërve të rrjedhshëm.
13. Procesi sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-12, ku lëngu i granulimit përmban të paktën 60 wt.% të tretësit polar të zgjedhur nga uji, metanol, etanol, iso-propanol, aceton dhe kombinimet e tyre, në mënyrë të preferueshme zgjedhur nga ujë, etanol dhe kombinimet e tyre.
14. Procesi sipas pretendimit 13, ku tretësi polar përmban të paktën 80 wt.% ujë.
15. Procesi sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-14, ku lëngu i granulimit përmban 0.2-50 wt.% të lidhësit, lidhësi i sipërpërmendur është zgjedhur nga derivatet e celulozës, niseshtes dhe derivateve të niseshtes, alkooli polivinil, polivinilpirrolidoni, agar, xhelatinë, çamçakëz guar, çamçakë arab, alginat, polietilen glikol, glukozë, sakarozë, sorbitol dhe kombinime të tyre, në mënyrë të preferueshme zgjedhur nga derivatët celulozë, niseshte e paraxhelatinizuar, polivinilpirrolidone dhe kombinime të tyre.
16. Procesi sipas pretendimit 15, ku derivatet e celulozës janë zgjedhur nga celuloza hidroksipropilit, hidroksietilceluloza, celuloza hidroksimetilit, hidroksipropilmetilceluloza, metilceluloza, etilceluloza, celuloza karboksimetil dhe kombinimet e tyre.
17. Procesi sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-16, ku granulat e thata që përmbajnë-estetrol kanë një diametër mesatar vëllimi në rangun e 100-4,000 µm.

(11) **10743**

(97) EP3297438 / 20/10/2021

(96) 16797279.3 / 19/05/2016

(22) 07/01/2022

(21) AL/P/ 2022/13

(54) **MODULATORË CCR2**

18/03/2022

(30) 201562164957 P 21/05/2015 US

(71) ChemoCentryx, Inc.

835 Industrial Road, Suite 600, San Carlos, California 94070, US

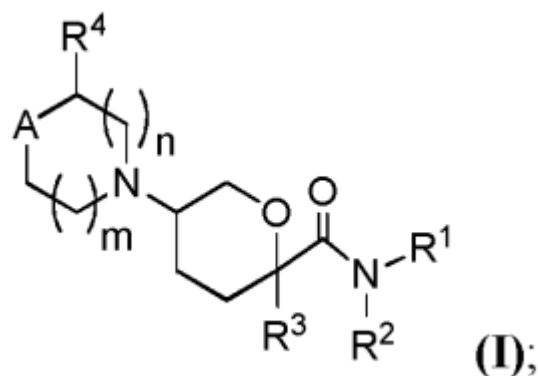
(72) ZHANG, Penglie (1036 Jamaica Street, Foster City, CA 94404); FAN, Junfa (4292 Wilkie Way H, Palo Alto, CA 94306); KALISIAK, Jaroslaw (1031 Crestview Drive Apt. 104, Mountain View, CA 94040); LUI, Rebecca, M. (3901 Lick Mill Boulevard 346, Santa Clara, CA 95054); MALI, Venkat, Reddy (20800 Valley Green Drive 427, Cupertino, CA 95014); MCMAHON, Jeffrey, P. (150 Seal Rock Drive, San Francisco, CA 94121); POWERS, Jay, P. (745 Rockaway Beach Avenue, Pacifica, CA 94044); TANAKA, Hiroko (600 Rainbow Drive 148, Mountain View, CA 94041); ZENG, Yibin (917 Aruba Lane, Foster City, CA 94404)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një përbërje që ka formulën



ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht të pranueshëm të saj; ku

A është C(R⁵)(R⁶) ose N(R⁵);

nënshkrimet m dhe n janë secili në mënyrë të pavarur numra të plotë prej nga 0 deri në 2, dhe m + n është ≤ 3;

R¹ dhe R² janë kombinuar me atomin azot të cili secila është bashkangjitur për të formuar një unazë biciklike të bashkuar në 6- deri në 11-elementë ose monociklike - heterociklike ose heteroaril, ku -NR¹R² është opsionalisht më tej i zëvendësuar me nga 1 deri në 4 zëvendësues R^x;

ose,

R¹ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej aril, aril- C₁₋₄ alkil, heteroaril dhe heteroaril-C₁₋₄ alkil, ku pjesa heteroaril ka nga 1-3 heteroatome si elementë uanzorë të zgjedhur nga N, O dhe S; dhe ku grupet ose pjesët aril dhe heteroaril të sipërpërmendura janë opsionalisht të zëvendësuar me nga 1 deri në 5 zëvendësues R^x;

R² është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, C₁₋₈ alkil, C₃₋₈ cikloalkil, C₃₋₈ cikloalkil-C₁₋₄ alkil, aril, aril C₁₋₄ alkil, heteroaril dhe heteroaril-C₁₋₄ alkil, ku pjesa heteroaril ka nga 1-3 heteroatome si elementë uanzorë të zgjedhur nga N, O dhe S; dhe ku grupet ose pjesët aril dhe heteroaril të sipërpërmendura janë opsionalisht të zëvendësuar me nga 1 deri në 4 zëvendësues R^x;

R³ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C₃₋₈ cikloalkil, H, C₁₋₈ alkil, dhe C₃₋₈ cikloalkil-C₁₋₄ alkil, secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar me nga 1-3 zëvendësues R^y;

R⁴ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C₁₋₈ alkil opsionalisht të zëvendësuar me 1 deri në 2 R^y, H, dhe -CO₂H;

R⁵ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej aril, C₁₋₈ alkil, C₁₋₈ alkoksi, C₃₋₈ cikloalkil, C₃₋₈ cikloalkiloksi, C₃₋₈ cikloalkil-C₁₋₄ alkil, C₁₋₈ alkilamino, di-C₁₋₈ alkilamino, ariloksi, arilamino, aril-C₁₋₄ alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroarilamino dhe heteroaril-C₁₋₄ alkil, secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar me nga 1 deri në 5 zëvendësues R^z;

R⁶ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, F, OH, C₁₋₈ alkil dhe C₁₋₈ alkoksi, ku grupet C₁₋₈ alkil dhe C₁₋₈ alkoksi janë opsionalisht të zëvendësuar me nga 1 deri në 3 zëvendësues R^z;

ose opsionalisht, R⁵ dhe R⁶ janë lidhur për të formuar një unazë cikloalkil spirociklike me 5- ose 6- elementë e cila është opsionalisht e pasaturuar, dhe ka një grup aril të bashkuar i cili është opsionalisht i zëvendësuar me nga 1 deri në 4 zëvendësues R^z;

secili R^x është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^a-C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -O-X¹-OR^a, -O-X¹-NR^aR^b, -O-X¹-CO₂R^a, -O-X¹-CONR^aR^b, -X¹-OR^a, -X¹-NR^aR^b, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, -SF₅, -S(O)₂NR^aR^b, dhe aril ose heteroaril me 5- ose 6-elementë, ku secili X¹ është një C₁₋₄ alkilen; secili R^a dhe R^b është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga hidrogjen, C₁₋₈ alkil, dhe C₁₋₈ haloalkil, ose kur bashkangjiten te i njëjti atom azot mund të kombinohen me atomin azot për të formuar një unazë me pesë ose gjashtë-elementë që ka nga 0 deri në 2 heteroatome shtesë si elementë uanzorë të zgjedhur nga N, O ose S, dhe opsionalisht të zëvendësuar me okso; secili R^c është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej C₁₋₈ alkil, C₁₋₈ haloalkil dhe C₃₋₆ cikloalkil; dhe opsionalisht kur dy zëvendësues R^x janë në atome fqinje, janë kombinuar për të formuar një unazë

karbociklike të bashkuar me pesë ose gjashtë-elementë, dhe ku grupet aril ose heteroaril janë opsionalisht të zëvendësuar me 1-3 elementë të zgjedhur nga halogjen, hidroksil, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₄ haloalkil, dhe C₁₋₄ haloalkoksi;

secili R^y është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d, dhe -S(O)₂NR^dR^e; ku secili R^d dhe R^e është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga hidrogjen, C₁₋₈ alkil, dhe C₁₋₈ haloalkil, ose kur bashkangjiten te i njëjti atom azot mund të kombinohen me atomin azot për të formuar një unazë me pesë ose gjashtë elementë që ka nga 0 deri në 2 heteroatome shtesë si elementë uanzorë të zgjedhur nga N, O ose S; secili R^f është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej C₁₋₈ alkil, C₁₋₈ haloalkil dhe C₃₋₆ cikloalkil; secili R^z është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X¹-R^j, -X¹-NR^gR^h, -X¹-CO NR^gR^h, -X¹-NR^hC(O)R^g, -NHR^j, -NHCH₂R^j, dhe tetrazole; ku secili R^g dhe R^h është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga hidrogjen, C₁₋₈ alkil, C₃₋₆ cikloalkil dhe C₁₋₈ haloalkil, ose kur bashkangjiten te i njëjti atom azot mund të kombinohen me atomin azot për të formuar një unazë me pesë ose gjashtë-elementë që ka nga 0 deri në 2 heteroatome shtesë si elementë uanzorë të zgjedhur nga N, O ose S dhe është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy okso; secili R¹ është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej C₁₋₈ alkil, C₁₋₈ haloalkil dhe C₃₋₆ cikloalkil; dhe secili R^j është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C₃₋₆ cikloalkil, pirrolinil, piperidinil, morfolinil, tetrahidrofurinil, dhe tetrahidropiranil.

2. Përbërja e pretendimit 1, ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht të pranueshëm të saj; ku

A është C(R⁵)(R⁶) ose N(R⁵);

nënshkrimet m dhe n janë secili në mënyrë të pavarur numra të plotë prej nga 0 deri në 2, dhe m + n është ≤ 3;

R¹ dhe R² janë kombinuar me atomin azot te i cili secili është bashkangjitur për të formuar një unazë heterociklike ose heteroaril me 6- deri në 11-elementë, opsionalisht të zëvendësuar me nga 1 deri në 4 zëvendësues R^x;

ose,

R¹ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej aril, aril-C₁₋₄ alkil, heteroaril dhe heteroaril-C₁₋₄ alkil, ku pjesa heteroaril ka nga 1-3 heteroatome si elementë uanzorë të zgjedhur nga N, O dhe S; dhe ku grupet ose pjesët aril dhe heteroaril të sipërpërmendura janë opsionalisht të zëvendësuar me nga 1 deri në 5 zëvendësues R^x;

R² është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, C₁₋₈ alkil, C₃₋₈ cikloalkil, C₃₋₈ cikloalkil-C₁₋₄ alkil, aril, aril-C₁₋₄ alkil, heteroaril dhe heteroaril-C₁₋₄ alkil, ku pjesa heteroaril ka nga 1-3 heteroatome si elementë uanzorë të zgjedhur nga N, O dhe S; dhe ku grupet ose pjesët aril dhe heteroaril të sipërpërmendura janë opsionalisht të zëvendësuar me nga 1 deri në 4 zëvendësues R^x;

R³ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C₃₋₈ cikloalkil, H, C₁₋₈ alkil, dhe C₃₋₈ cikloalkil-C₁₋₄ alkil, secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar me nga 1-3 zëvendësues R^y;

R⁴ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C₁₋₈ alkil opsionalisht të zëvendësuar me 1 deri në 2 R^y, H, dhe -CO₂H;

R⁵ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej aril, C₁₋₈ alkil, C₁₋₈ alkoksi, C₃₋₈ cikloalkil, C₃₋₈ cikloalkiloksi, C₃₋₈ cikloalkil-C₁₋₄ alkil, C₁₋₈ alkilamino, di-C₁₋₈ alkilamino, ariloksi, arilamino, aril-C₁₋₄ alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroarilamino dhe heteroaril-C₁₋₄ alkil, secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar me nga 1 deri në 5 zëvendësues R^z;

R⁶ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, F, OH, C₁₋₈ alkil dhe C₁₋₈ alkoksi, ku grupet C₁₋₈ alkil dhe C₁₋₈ alkoksi janë opsionalisht të zëvendësuar me nga 1 deri në 3 zëvendësues R^z;

ose opsionalisht, R⁵ dhe R⁶ janë lidhur për të formuar një unazë cikloalkil spirociklike me 5- ose 6- elementë e cila është opsionalisht e pasaturuar, dhe ka një grup aril të bashkuar i cili është opsionalisht i zëvendësuar me nga 1 deri në 4 zëvendësues R^z;

secili R^x është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, $-CN$, $-R^c$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^a-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, dhe $-S(O)_2NR^aR^b$; ku secili R^a dhe R^b është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga hidrogjen, C_{1-8} alkil, dhe C_{1-8} haloalkil, ose kur bashkangjiten te i njëjti atom azot mund të kombinohen me atomin azot për të formuar një unazë me pesë ose gjashtë elementë që ka nga 0 deri në 2 heteroatome shtesë si elementë uanzorë të zgjedhur nga N, O ose S, dhe opsionalisht të zëvendësuar me okso; secili R^c është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_{1-8} alkil, C_{1-8} haloalkil dhe C_{3-6} cikloalkil; dhe opsionalisht kur dy zëvendësues R^x janë në atome fqinje, janë kombinuar për të formuar një unazë karbociklike të bashkuar me pesë ose gjashtë-elementë;

secili R^y është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, $-CN$, $-R^f$, $-CO_2R^d$, $-CONR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NR^eC(O)_2R^f$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-OR^d$, dhe $-S(O)_2NR^dR^e$; ku secili R^d dhe R^e është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga hidrogjen, C_{1-8} alkil, dhe C_{1-8} haloalkil, ose kur bashkangjiten te i njëjti atom azot mund të kombinohen me atomin azot për të formuar një unazë me pesë ose gjashtë elementë që ka nga 0 deri në 2 heteroatome shtesë si elementë uanzorë të zgjedhur nga N, O ose S; secili R^f është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_{1-8} alkil, C_{1-8} haloalkil dhe C_{3-6} cikloalkil;

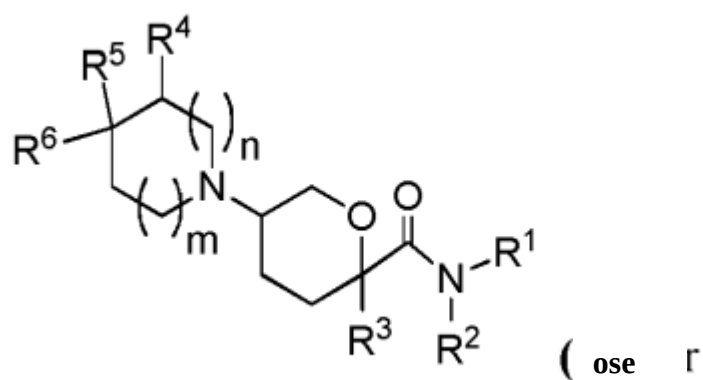
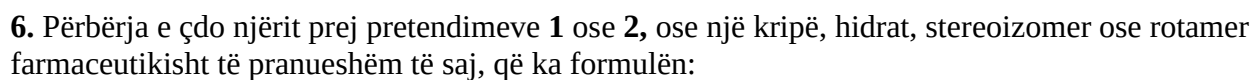
secili R^z është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, $-CN$, $-R^i$, $-CO_2R^g$, $-CONR^gR^h$, $-C(O)R^g$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)_2R^i$, $-NR^gC(O)NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-OR^g$, $-S(O)_2NR^gR^h$, $-X^1-R^j$, $-X^1-NR^gR^h$, $-X^1-CO NR^gR^h$, $-X^1-NR^hC(O)R^g$, $-NHR^j$ dhe $-NHCH_2R^j$, ku X^1 është një C_{1-4} alkilen; secili R^g dhe R^h është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga hidrogjen, C_{1-8} alkil, C_{3-6} cikloalkil dhe C_{1-8} haloalkil, ose kur bashkangjiten te i njëjti atom azot mund të kombinohen me atomin azot për të formuar një unazë me pesë ose gjashtë-elementë që ka nga 0 deri në 2 heteroatome shtesë si elementë uanzorë të zgjedhur nga N, O ose S dhe është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy okso; secili R^1 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_{1-8} alkil, C_{1-8} haloalkil dhe C_{3-6} cikloalkil; dhe secili R^1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_{3-6} cikloalkil, pirrolinil, piperidinil, morfolinil, tetrahidrofuranil, dhe tetrahidropiranil.

3. Përbërja e ndonjërit prej pretendimeve 1 ose 2, ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku R^3 është një element i zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, ciklopropil, ciklopropilmetil, ciklobutil dhe ciklobutilmetil.

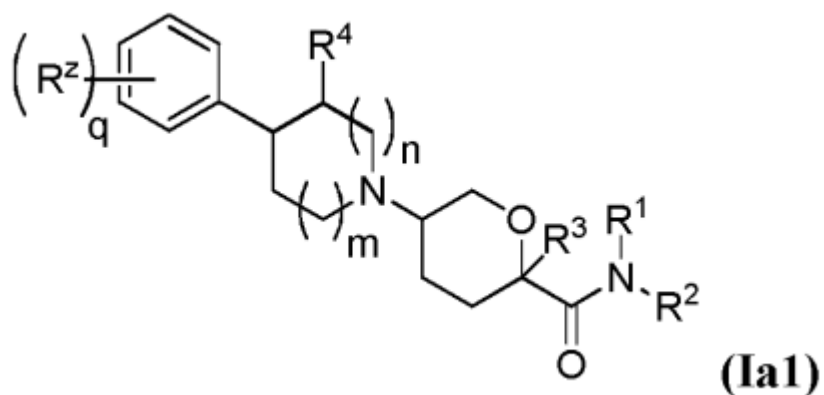
4. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku

- (i) m dhe n janë të dy 0; ose
- (ii) m dhe n janë të dy 1; ose
- (iii) m është 1 dhe n është 0; ose
- (iv) m është 1 dhe n është 2.

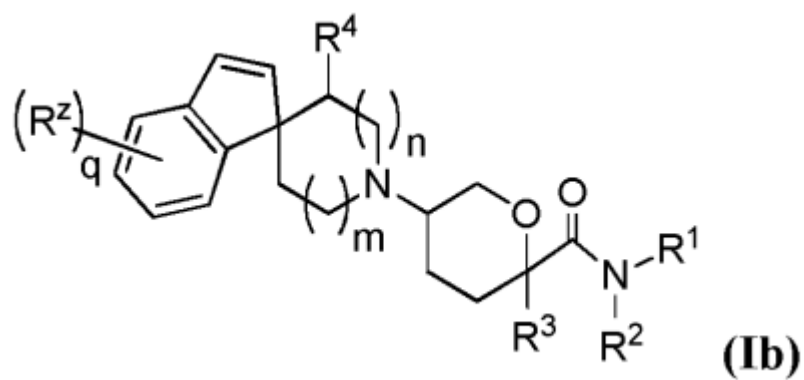
5. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1, 2, 3, ose 4, ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku unaza që ka verteks A të Formulës (I) është e përfaqësuar nga një formulë e zgjedhur nga grupi i përbërë prej:



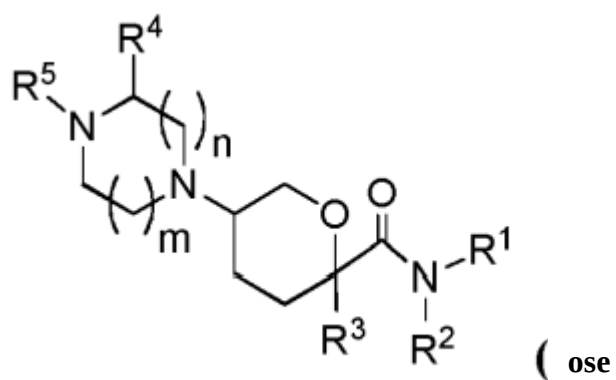
që ka formulën:



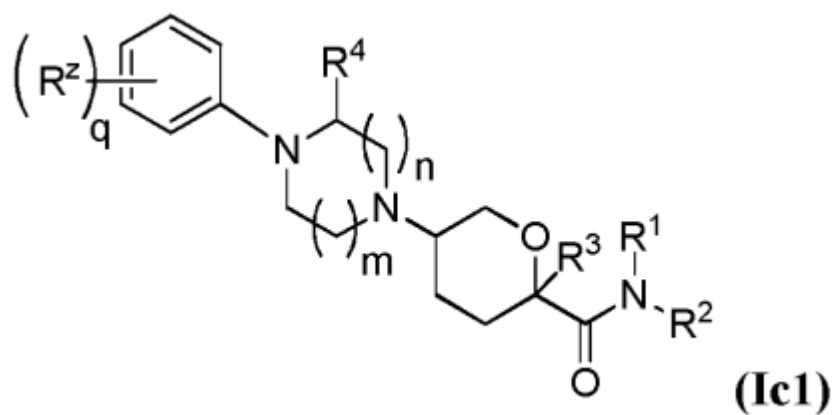
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5; ose që ka formulën:



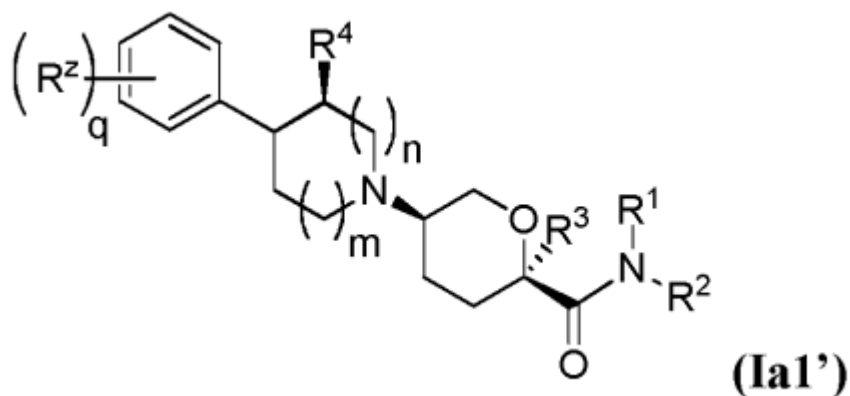
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4; ose që ka formulën:



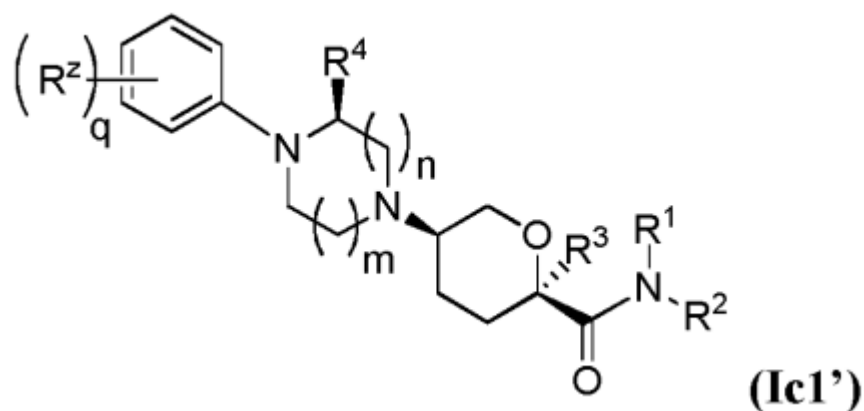
që ka formulën:



ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5; ose që ka formulën:



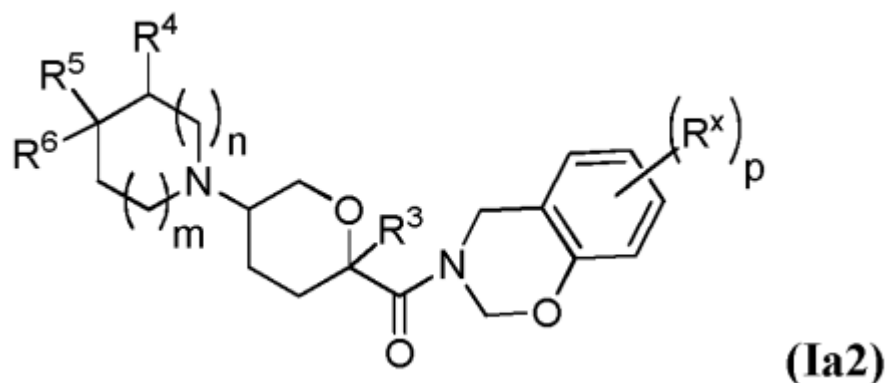
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; ose që ka formulën:



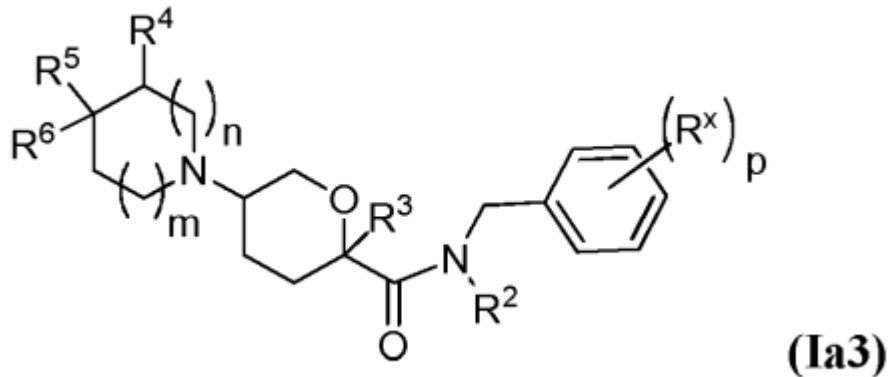
ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; opsionalisht ku

- (i) m dhe n janë të dy 0; ose
- (ii) m dhe n janë të dy 1; ose
- (iii) m është 1 dhe n është 0; ose
- (iv) m është 1 dhe n është 2.

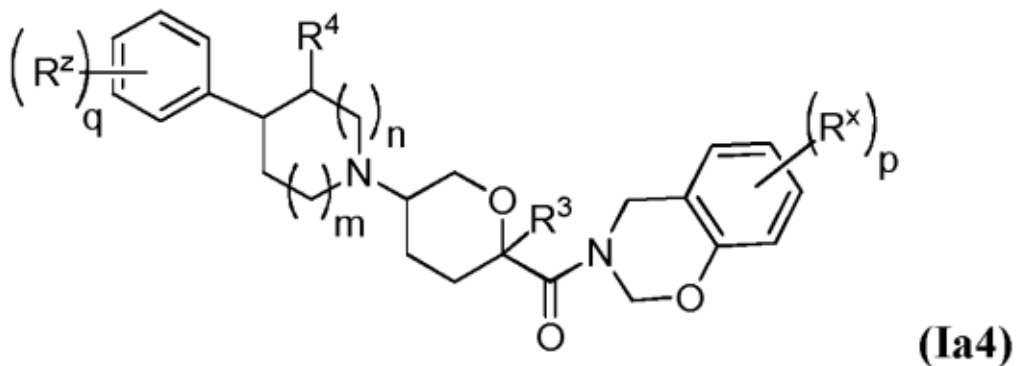
7. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 ose 2, ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht të pranueshëm të saj, që ka formulën:



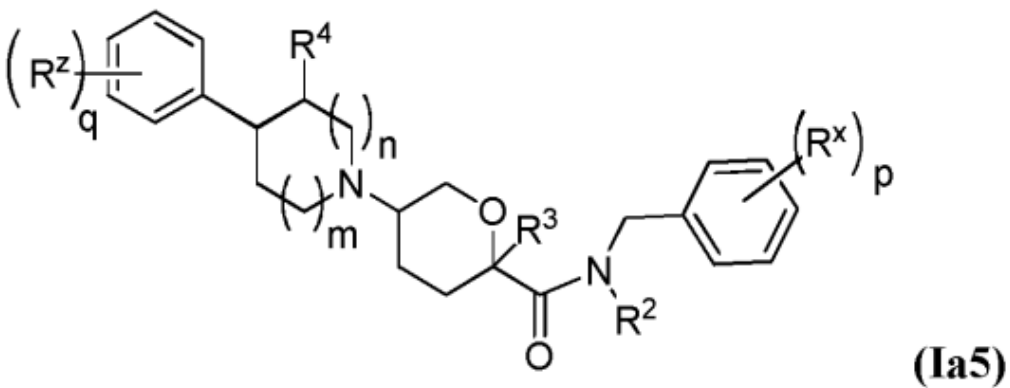
ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4; ose.
që ka formulën:



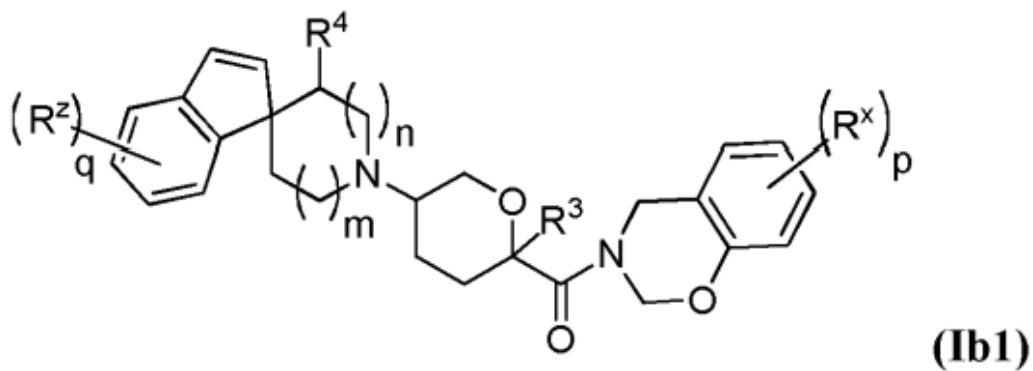
ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5; ose
që ka formulën:



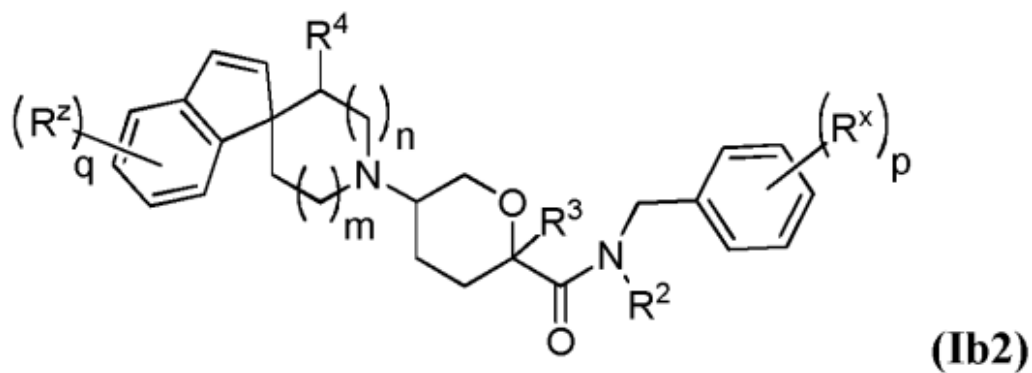
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, dhe nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4; ose
që ka formulën:



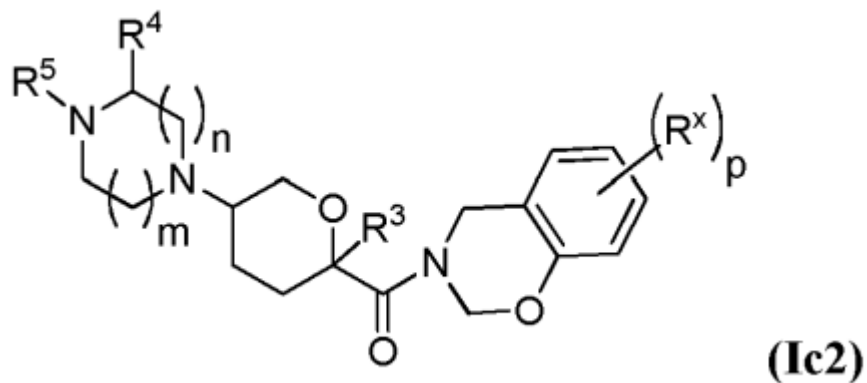
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, dhe nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5; ose
që ka formulën:



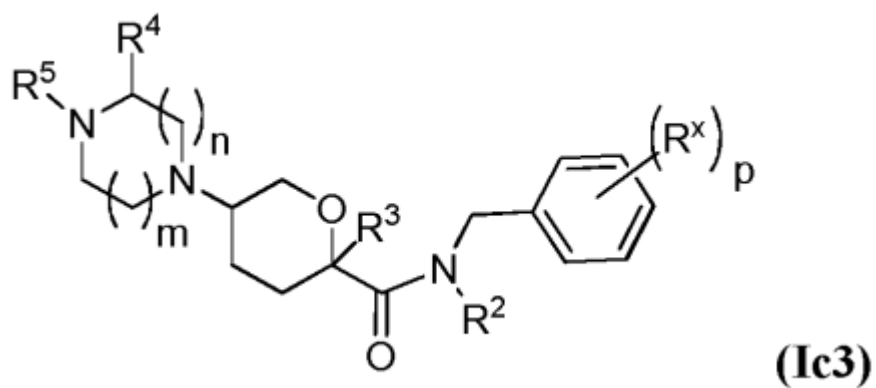
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4, dhe nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4; ose që ka formulën:



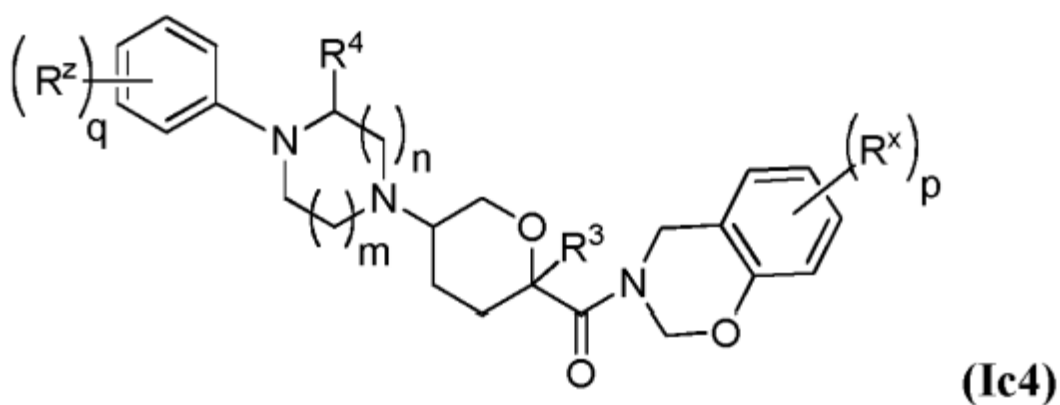
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4, dhe nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5; ose që ka formulën:



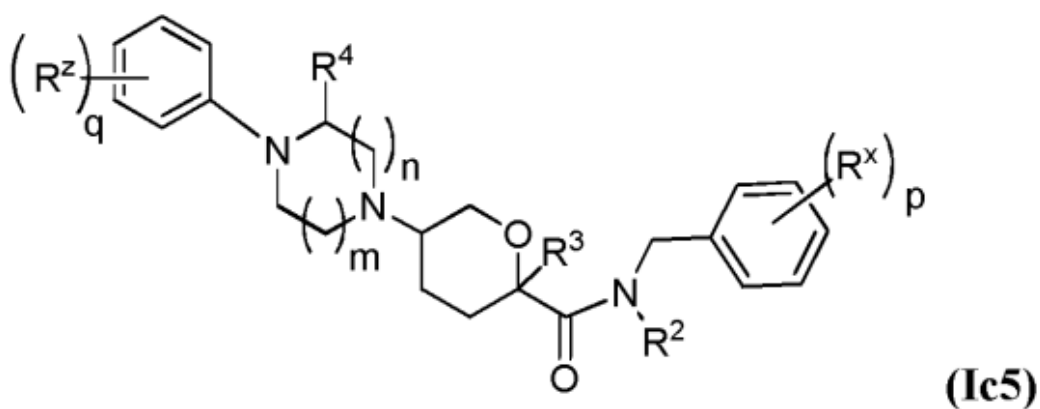
ku p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4; ose që ka formulën:



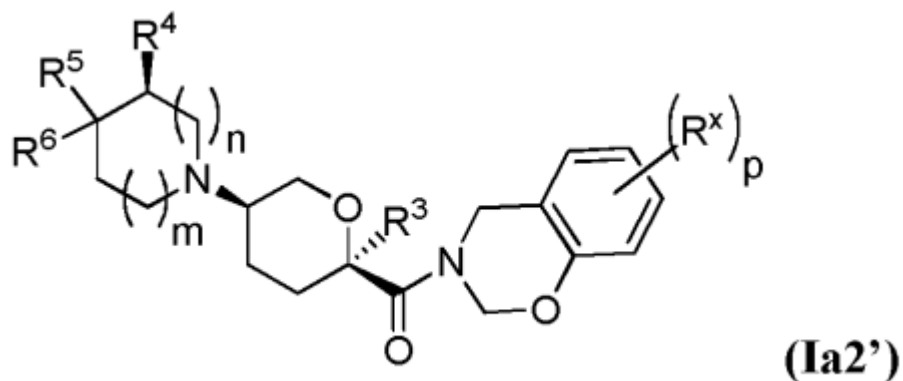
ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5; ose që ka formulën:



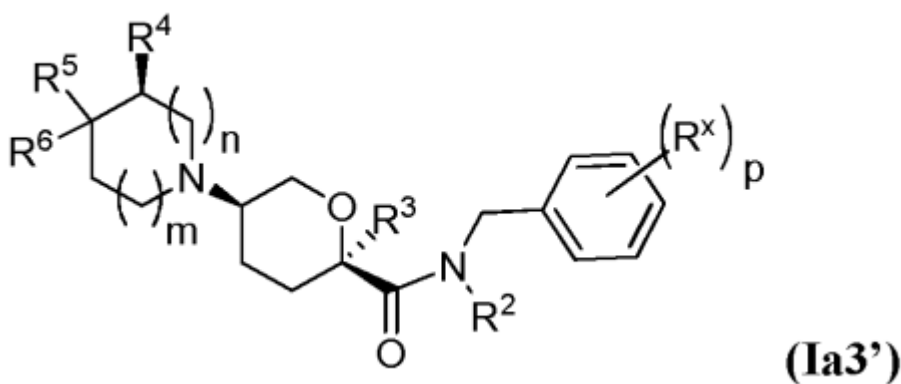
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, dhe nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4; ose që ka formulën:



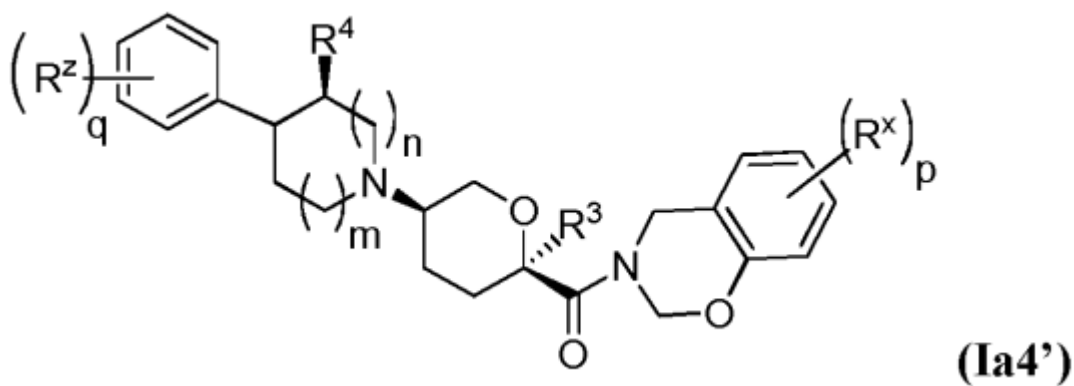
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, dhe nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5; ose që ka formulën:



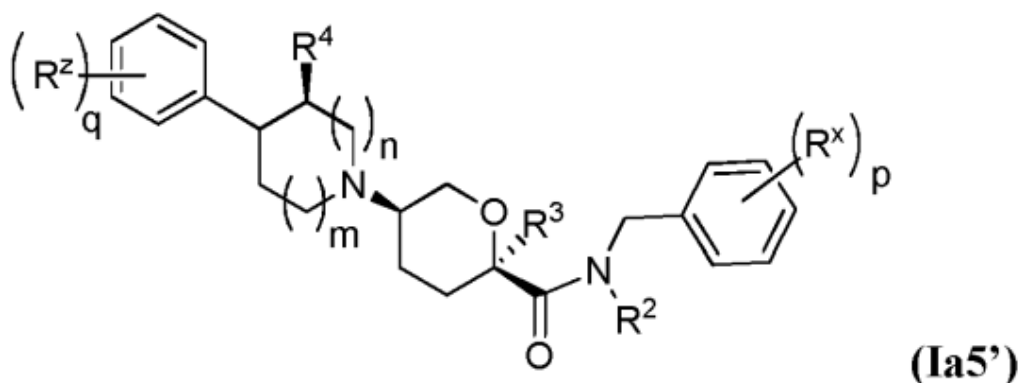
ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; ose që ka formulën:



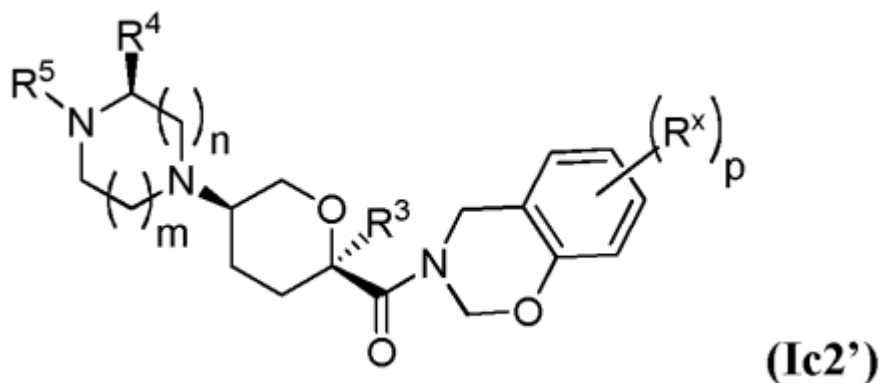
ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; ose që ka formulën:



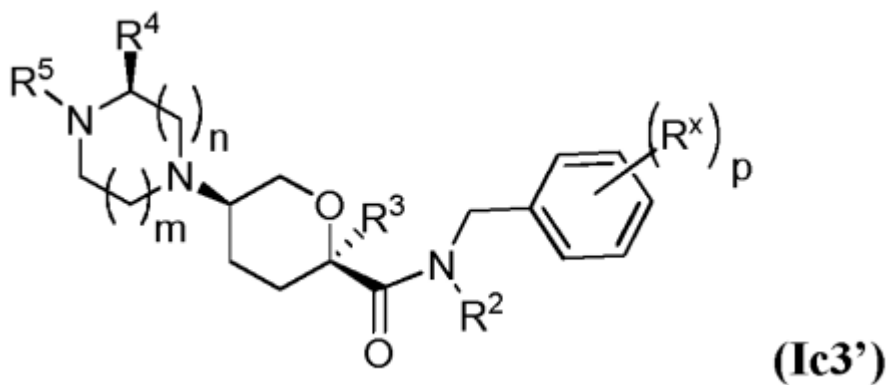
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; ose që ka formulën:



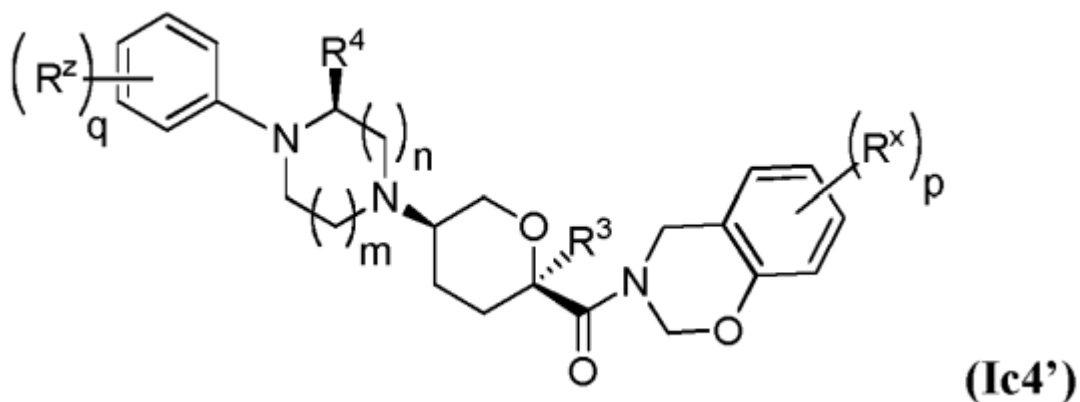
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; ose që ka formulën:



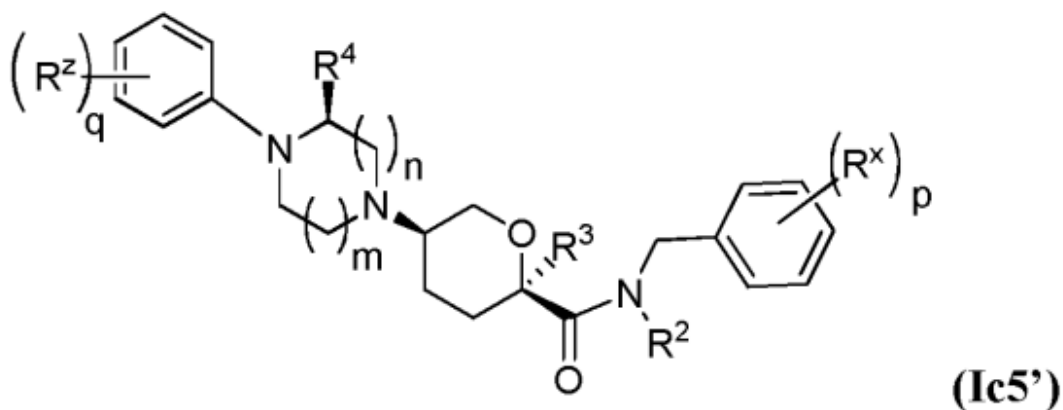
ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; ose që ka formulën:



ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; ose që ka formulën:



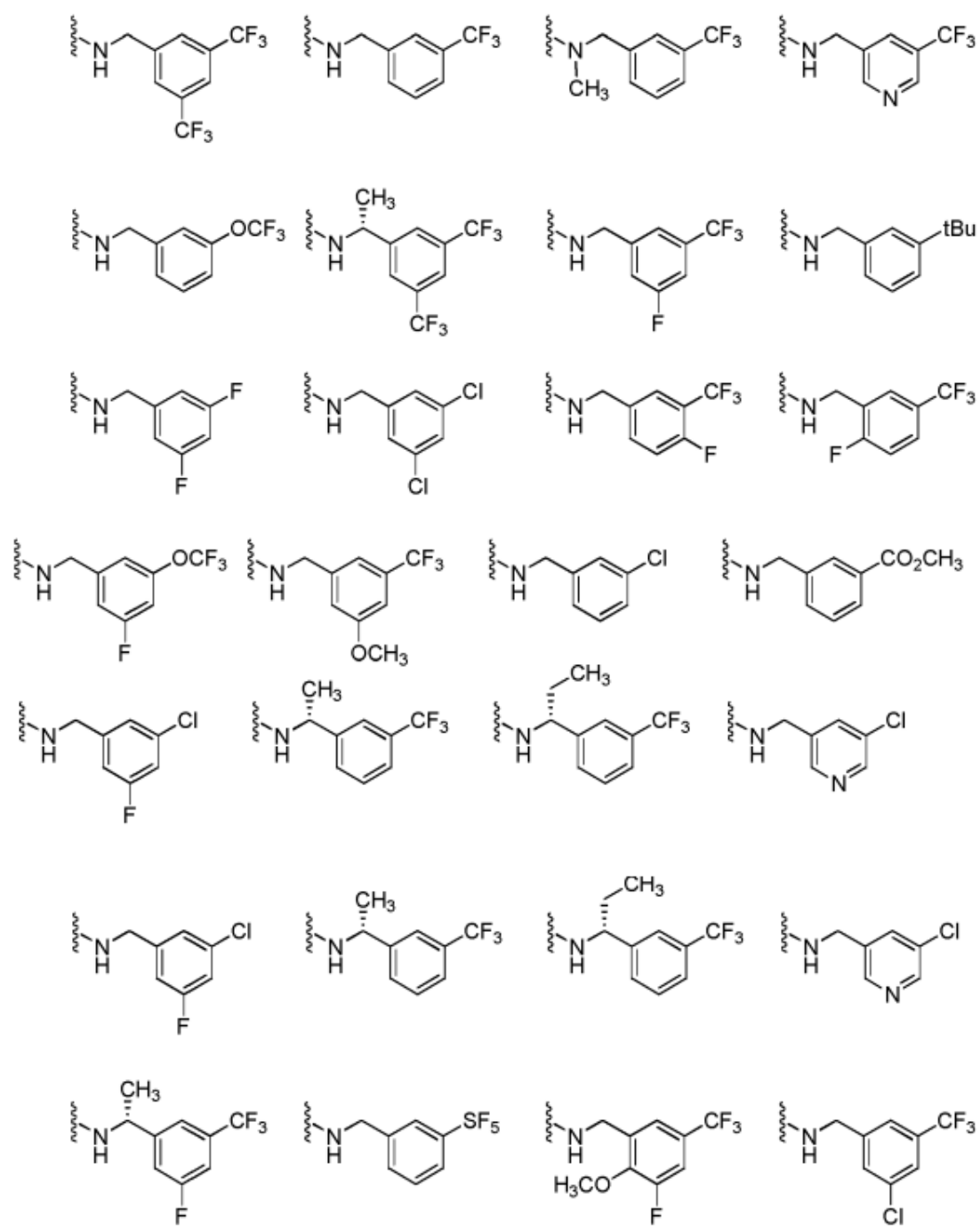
ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; ose që ka formulën:

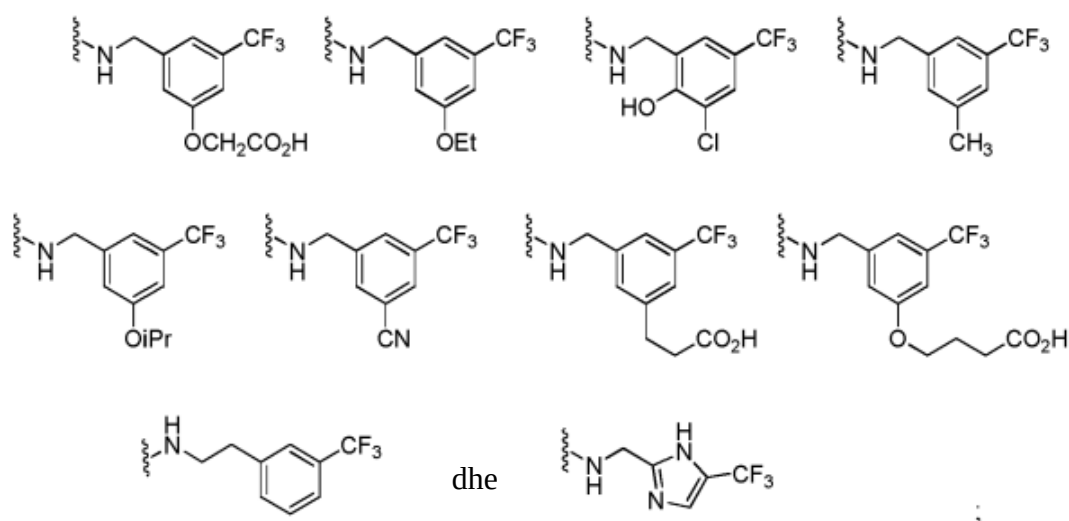


ku nënshkrimi q është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; opsionalisht ku

- (i) m dhe n janë të dy 0; ose
- (ii) m dhe n janë të dy 1; ose
- (iii) m është 1 dhe n është 0; ose
- (iv) m është 1 dhe n është 2.

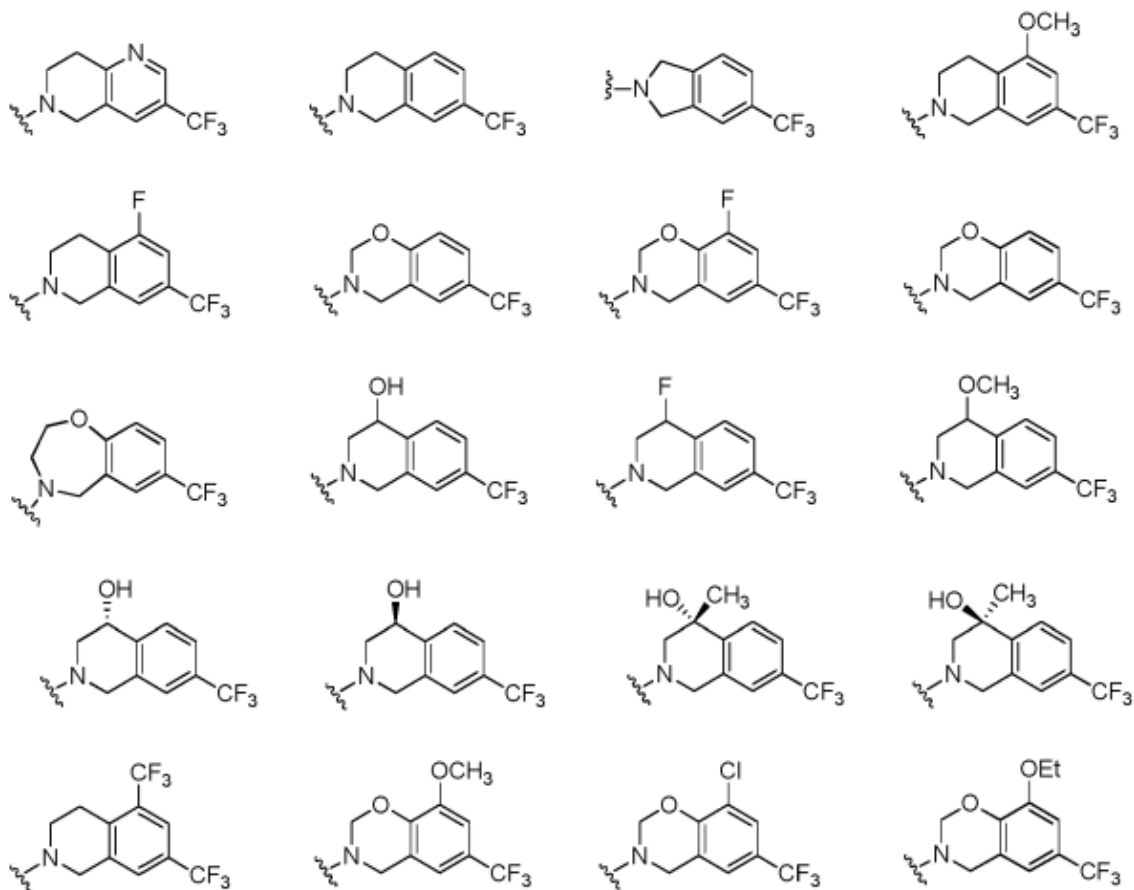
8. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-4 ose 6, ku
 (i) -N(R¹)(R²) është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

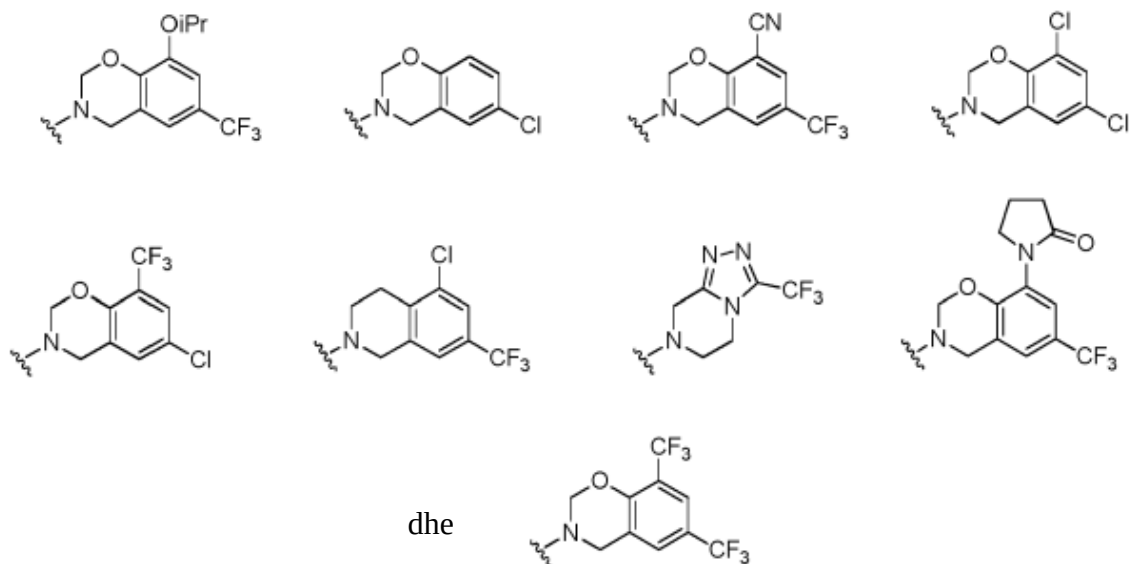




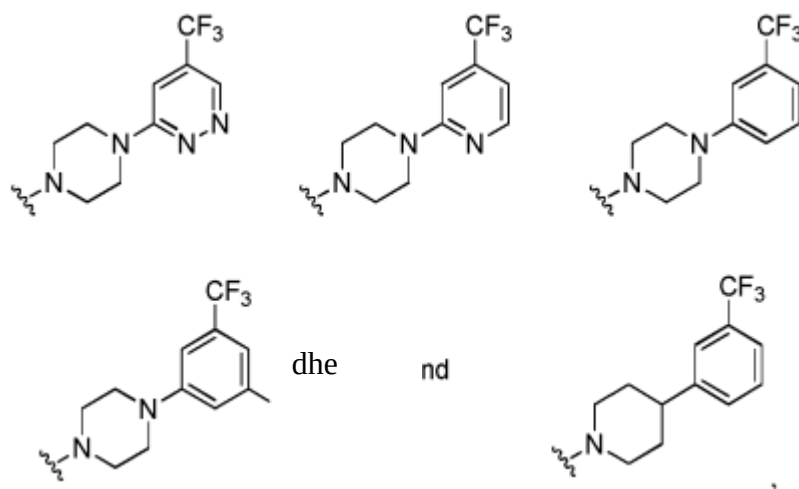
ose

(ii) ku $-N(R^1)(R^2)$ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

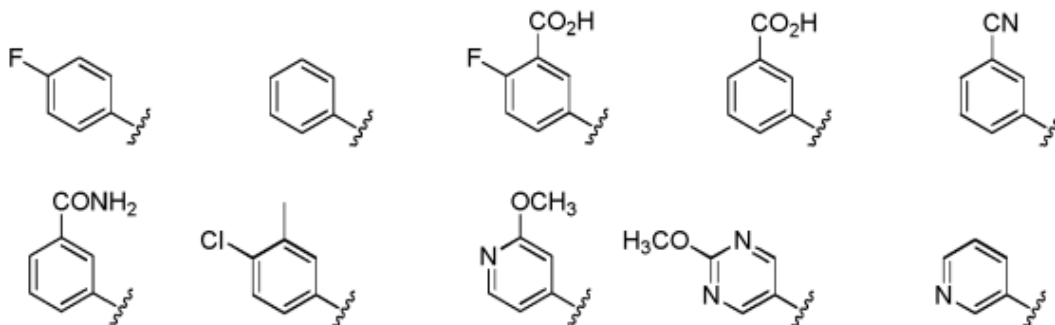


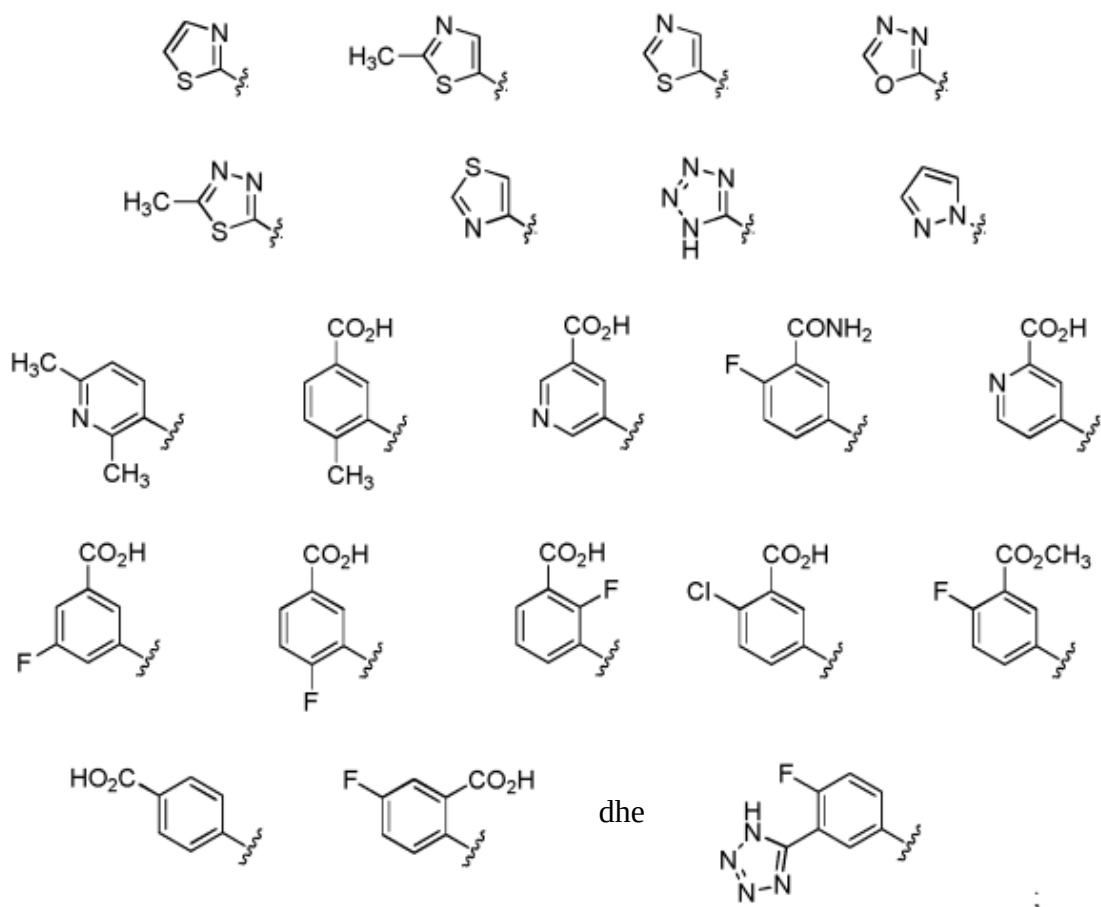


9. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve **1-4**, ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku $-N(R^1)(R^2)$ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:



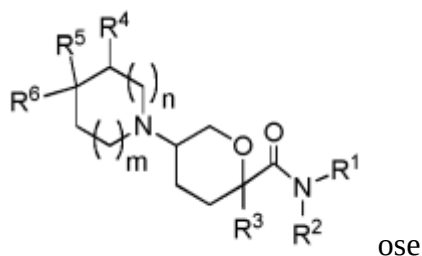
10. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve **1-4**, ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku A është $C(R^5)(R^6)$ dhe R^5 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej aril, ariloksi, arilamino, aril- C_{1-4} alkil, heteroaril, heteroariloksi, heteroarilamino dhe heteroaril- C_{1-4} alkil, ku pjesët aril dhe heteroaril janë të zgjedhur nga grupi i përbërë prej:



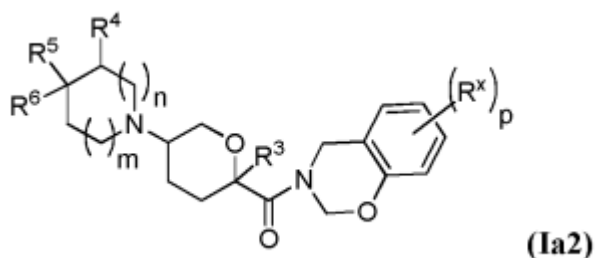


opsionalisht R^5 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej aril, ariloksi, arilamino dhe aril- C_{1-4} alkil; ose opsionalisht R^5 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej heteroaril, heteroariloksi, heteroarilamino dhe heteroaril- C_{1-4} alkil;

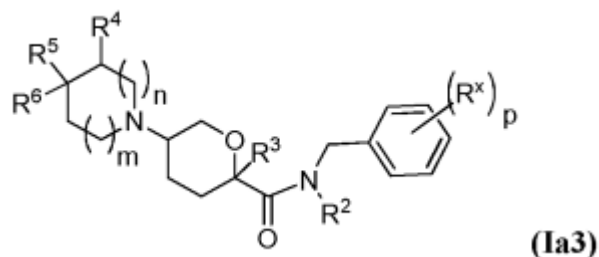
kur varet në pretendimin 1 ose pretendimin 2, përbërja opsionalisht që ka formulën:



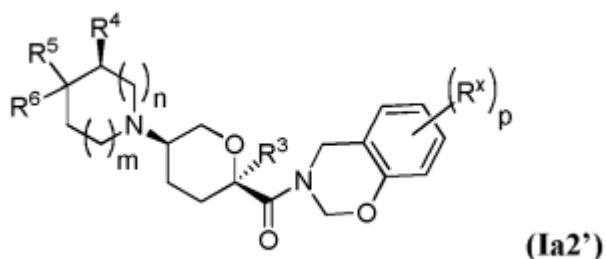
opsionalisht që ka formulën:



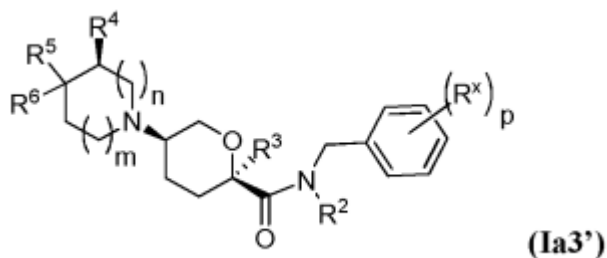
ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4; ose opsionalisht që ka formulën:



ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5; ose opsionalisht që ka formulën:



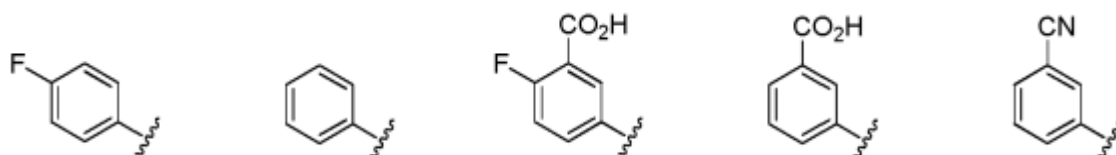
ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 4, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë; ose opsionalisht që ka formulën:

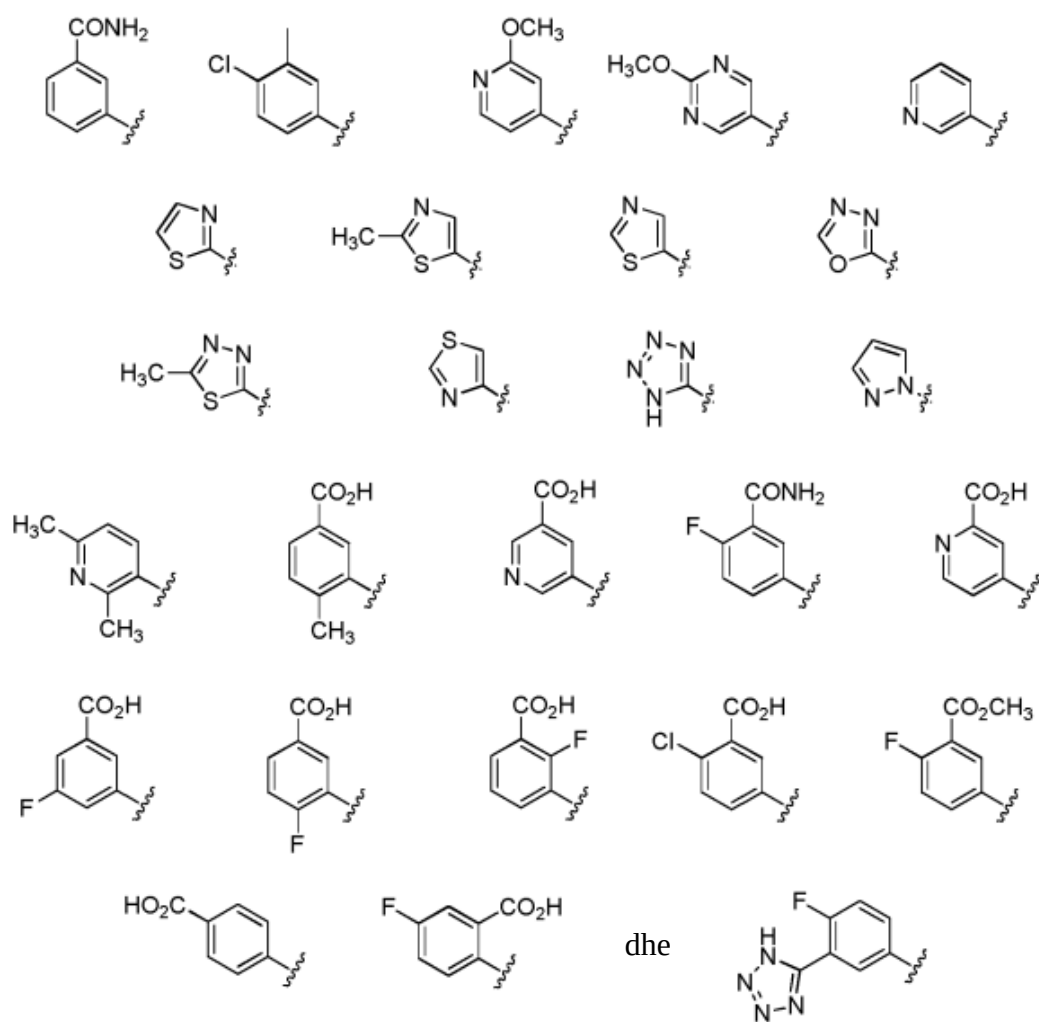


ku nënshkrimi p është një numër i plotë prej nga 1 deri në 5, dhe ku përbërja e sipërpërmendur është të paktën 90% pa stereoizomerë të tjerë.

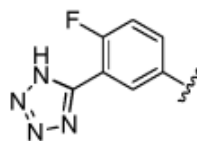
11. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve **1-4**, ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku

(i) A është N(R⁵) dhe R⁵ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej aril, aril-C₁₋₄ alkil, heteroaril dhe heteroaril-C₁₋₄ alkil, ku pjesët aril dhe heteroaril janë të zgjedhur nga grupi i përbërë prej:



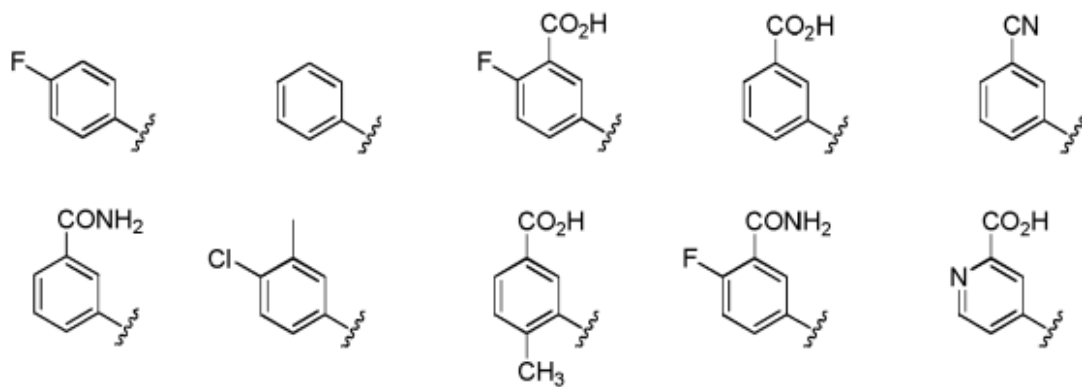


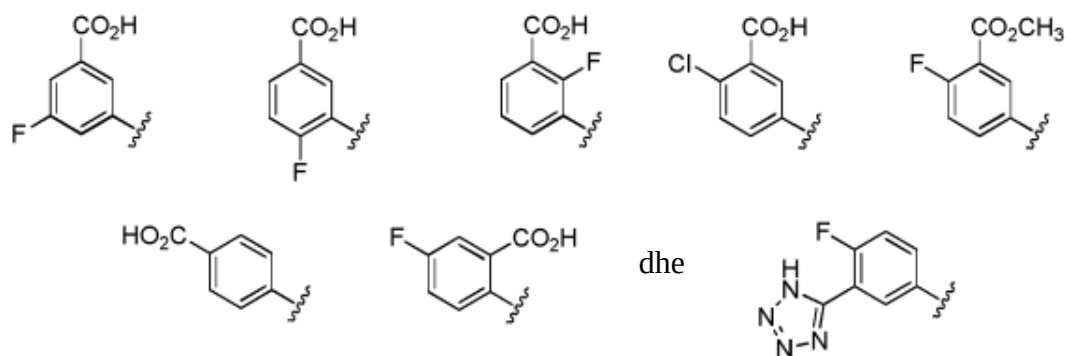
dhe



opsionalisht në këtë grup (i) R^5 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej aril dhe aril- C_{1-4} alkil; ose opsionalisht në këtë grup (i) R^5 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej heteroaril dhe heteroaril- C_{1-4} alkil; ose

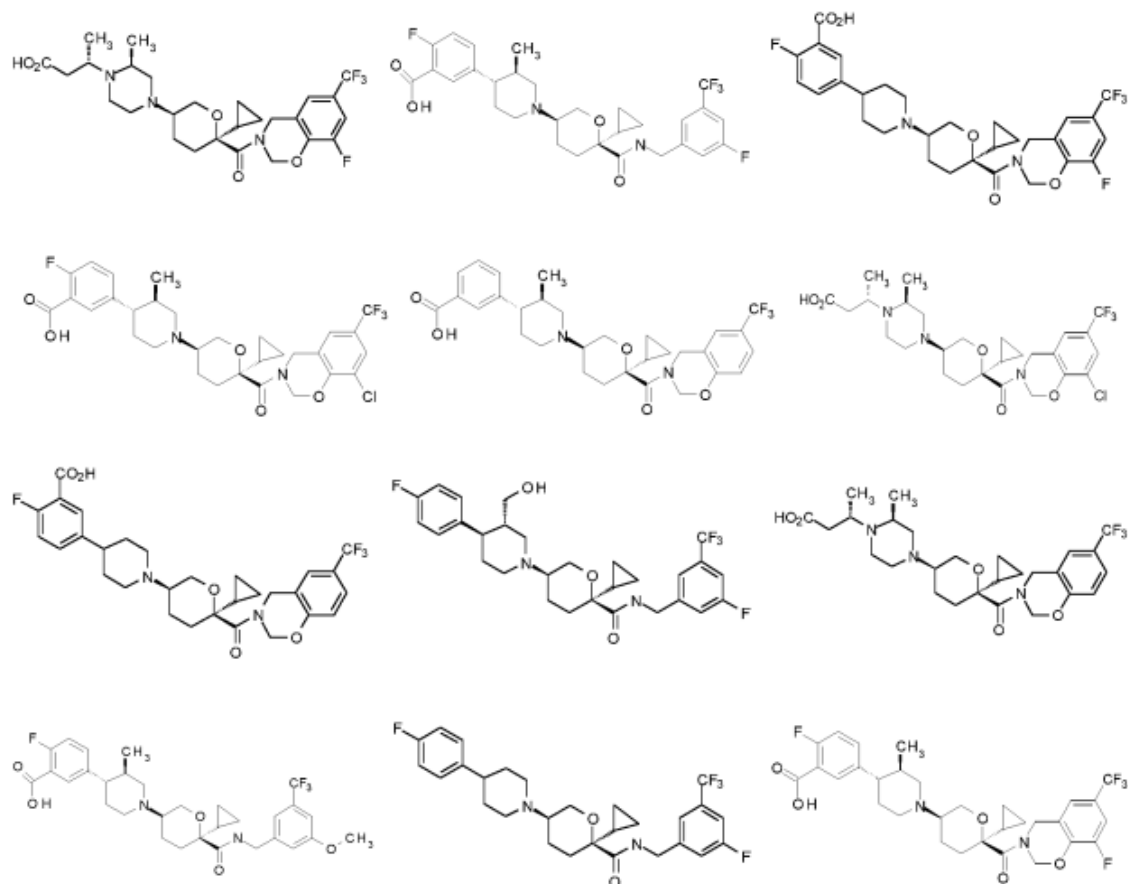
(ii) ku A është $N(R^5)$ dhe R^5 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

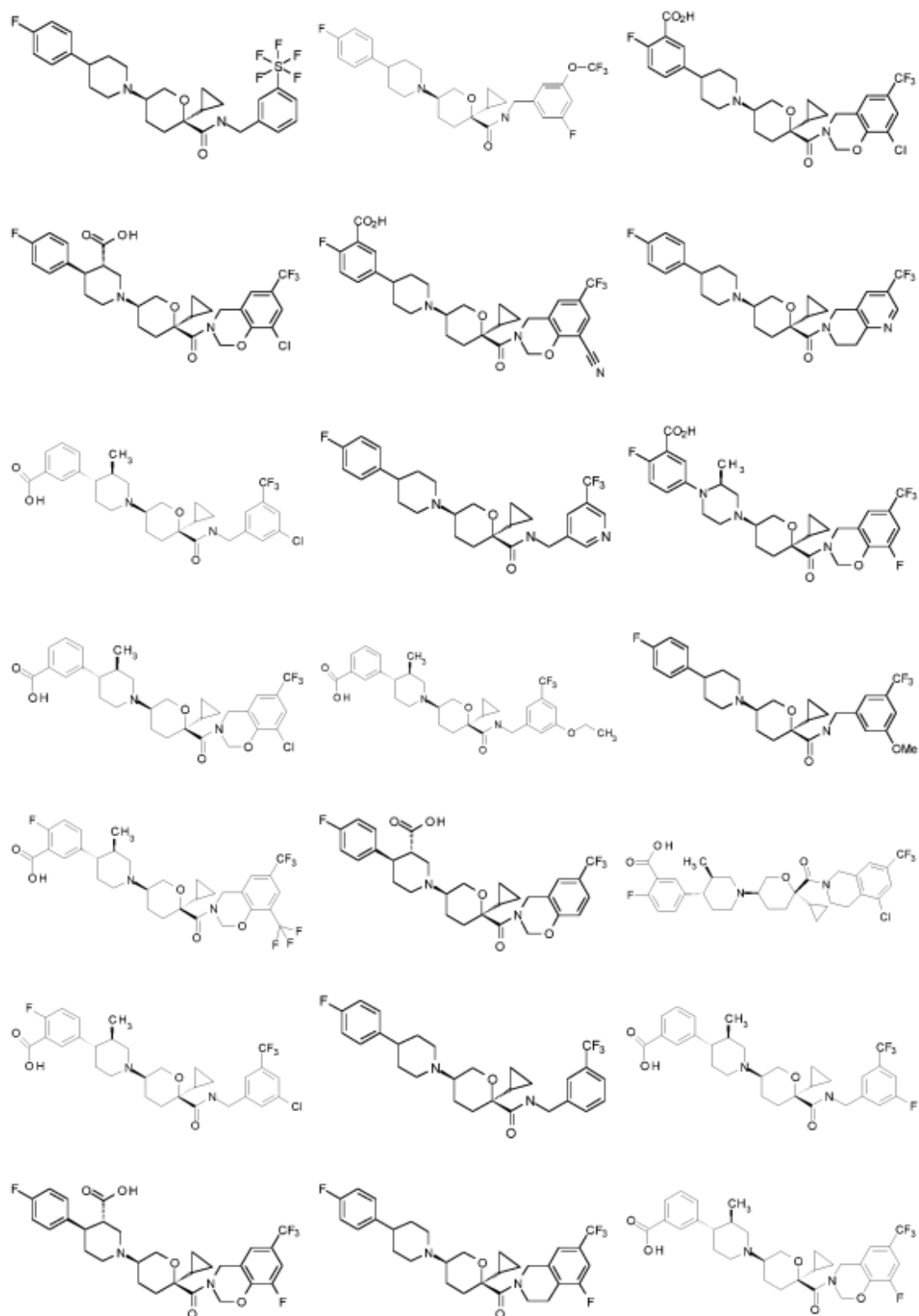


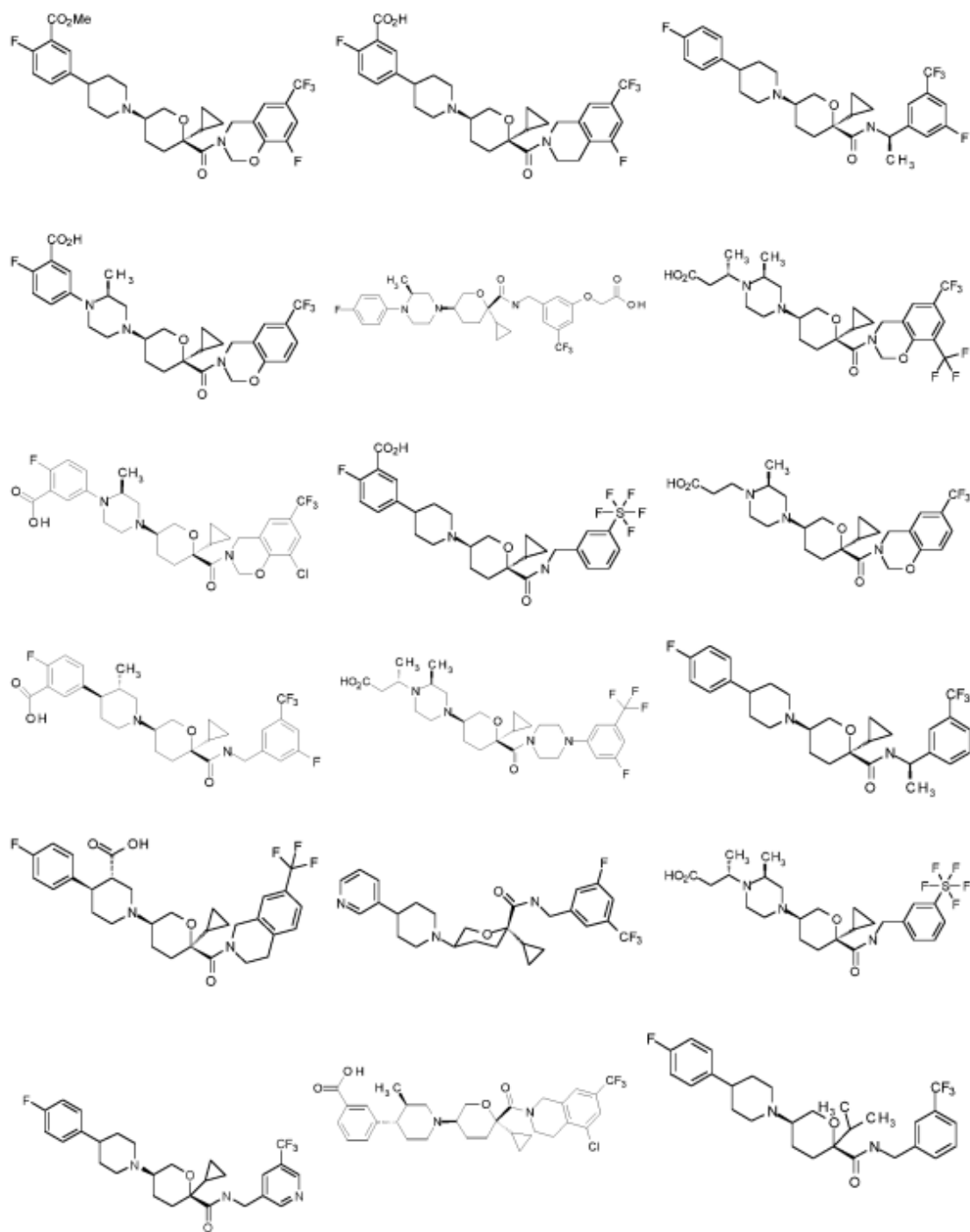


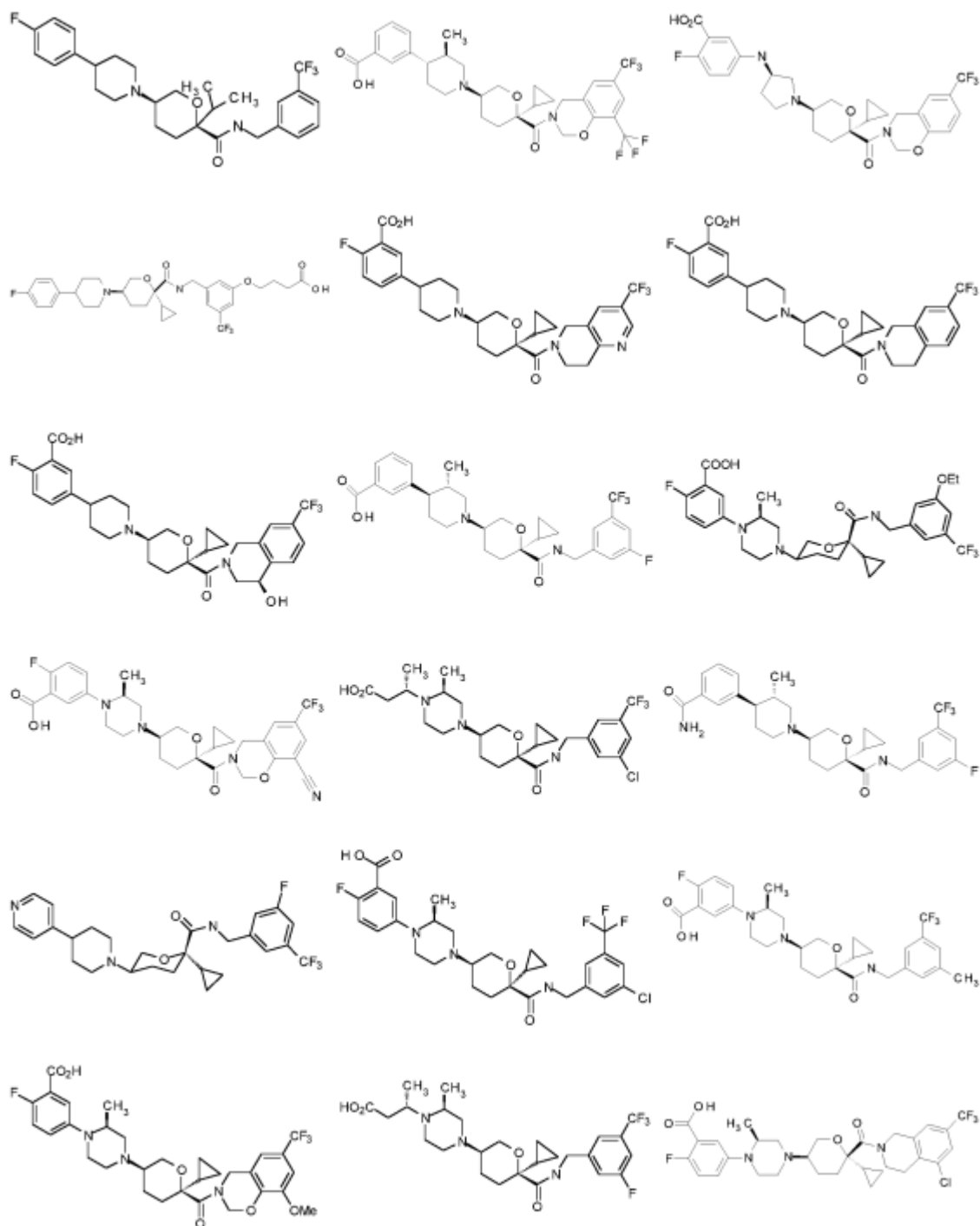
12. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve **1-11**, ku R^3 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej metil, isopropil dhe ciklopropil.

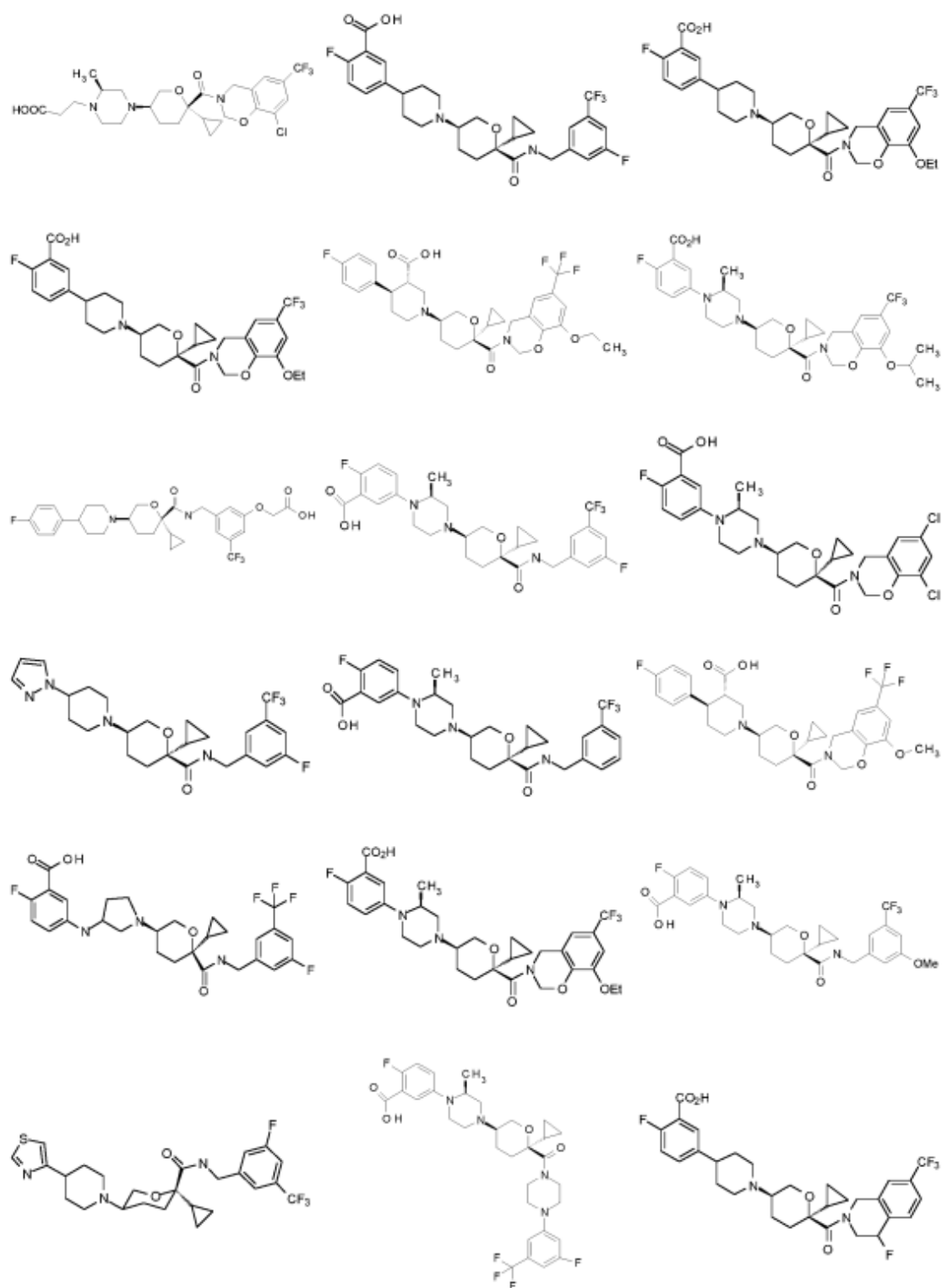
13. Përbërja e pretendimit 1 ose 2, e zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

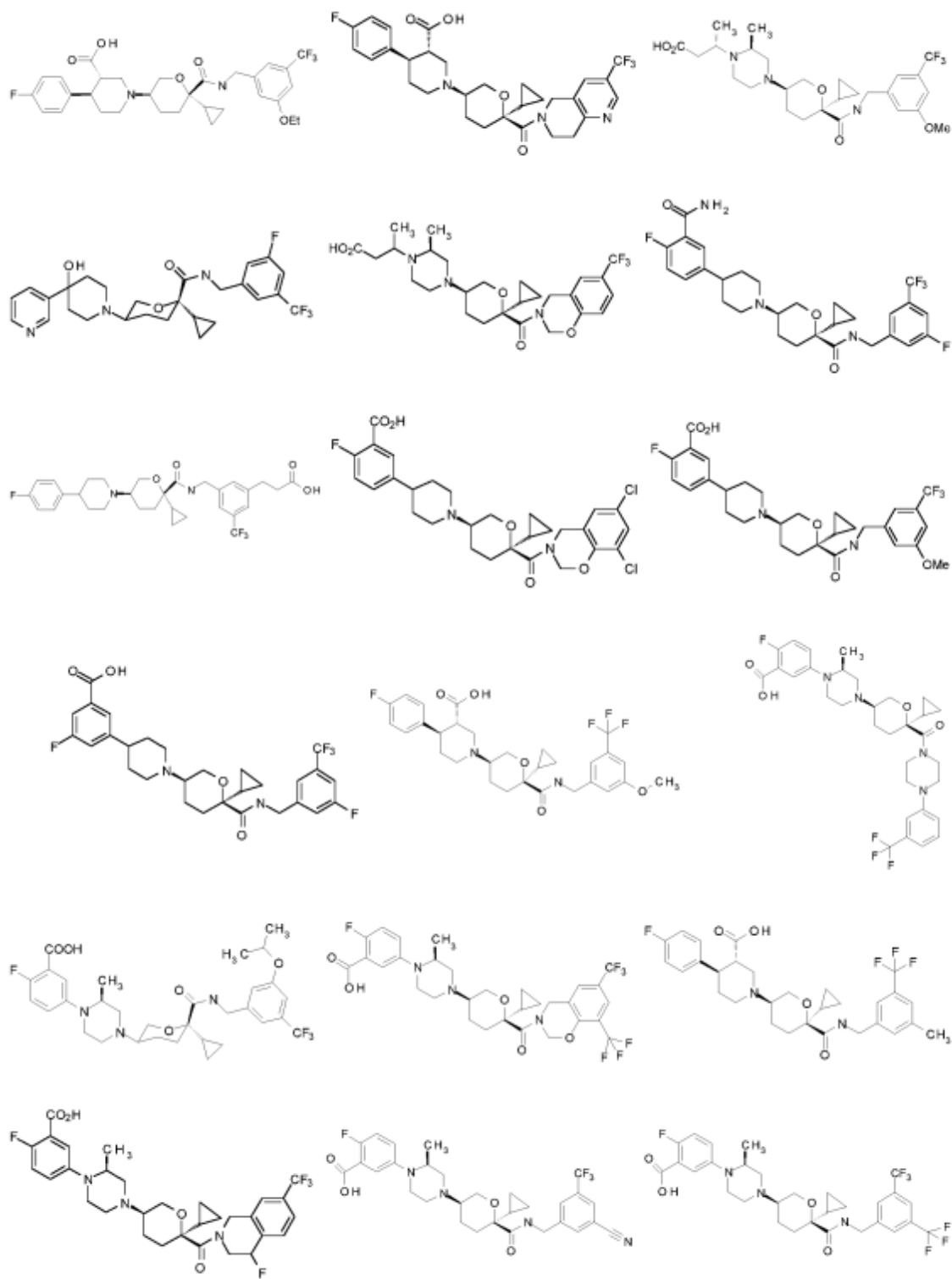


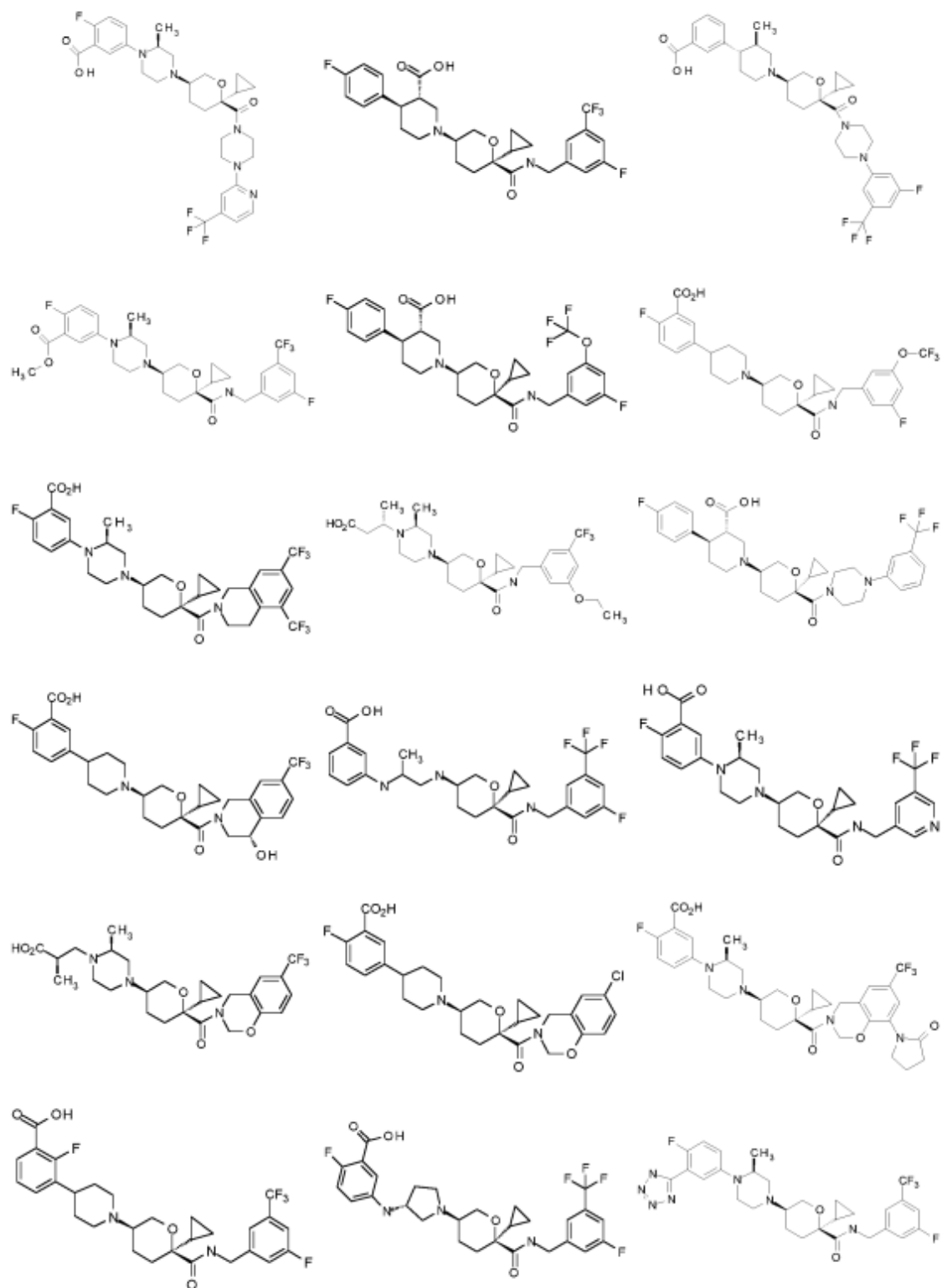


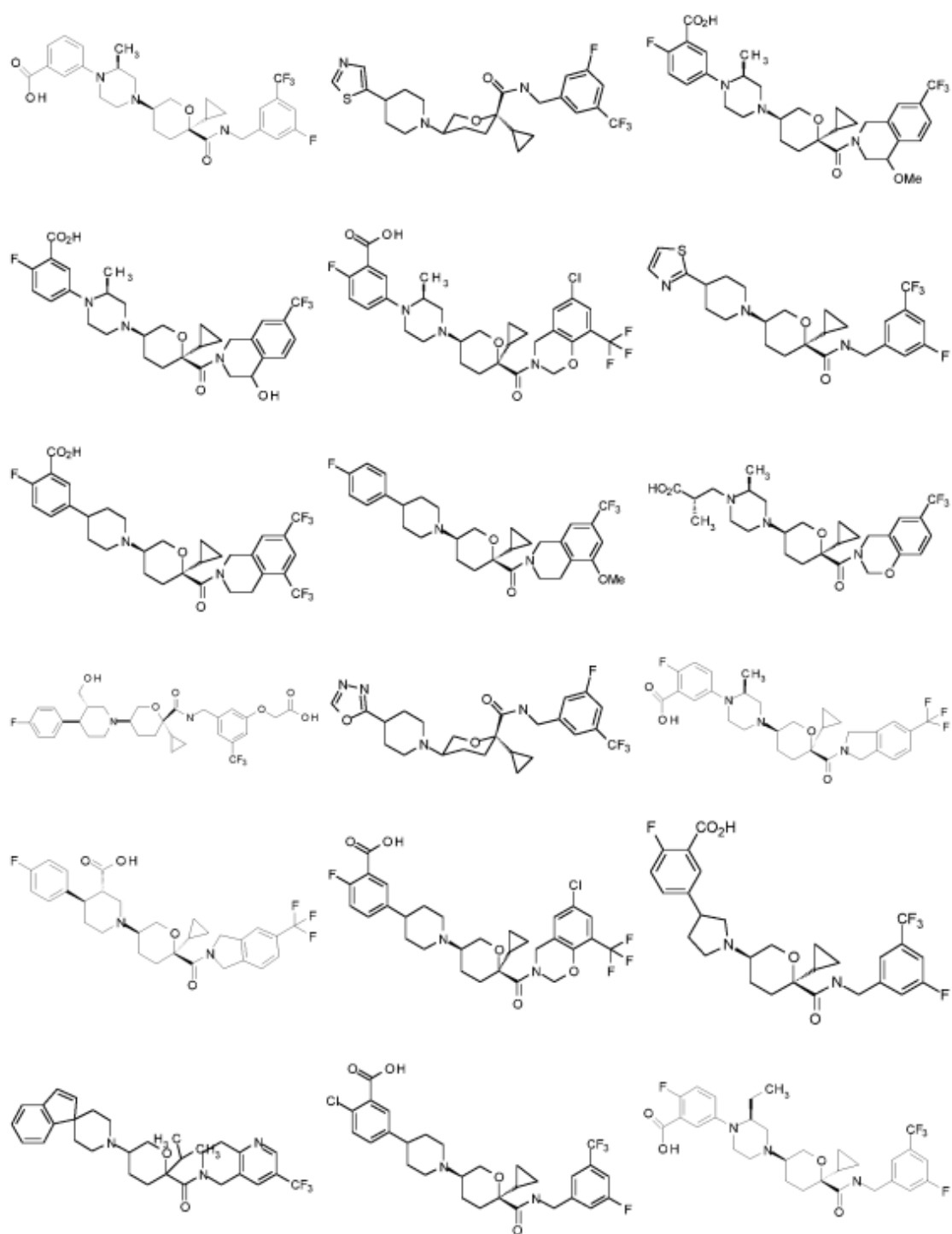


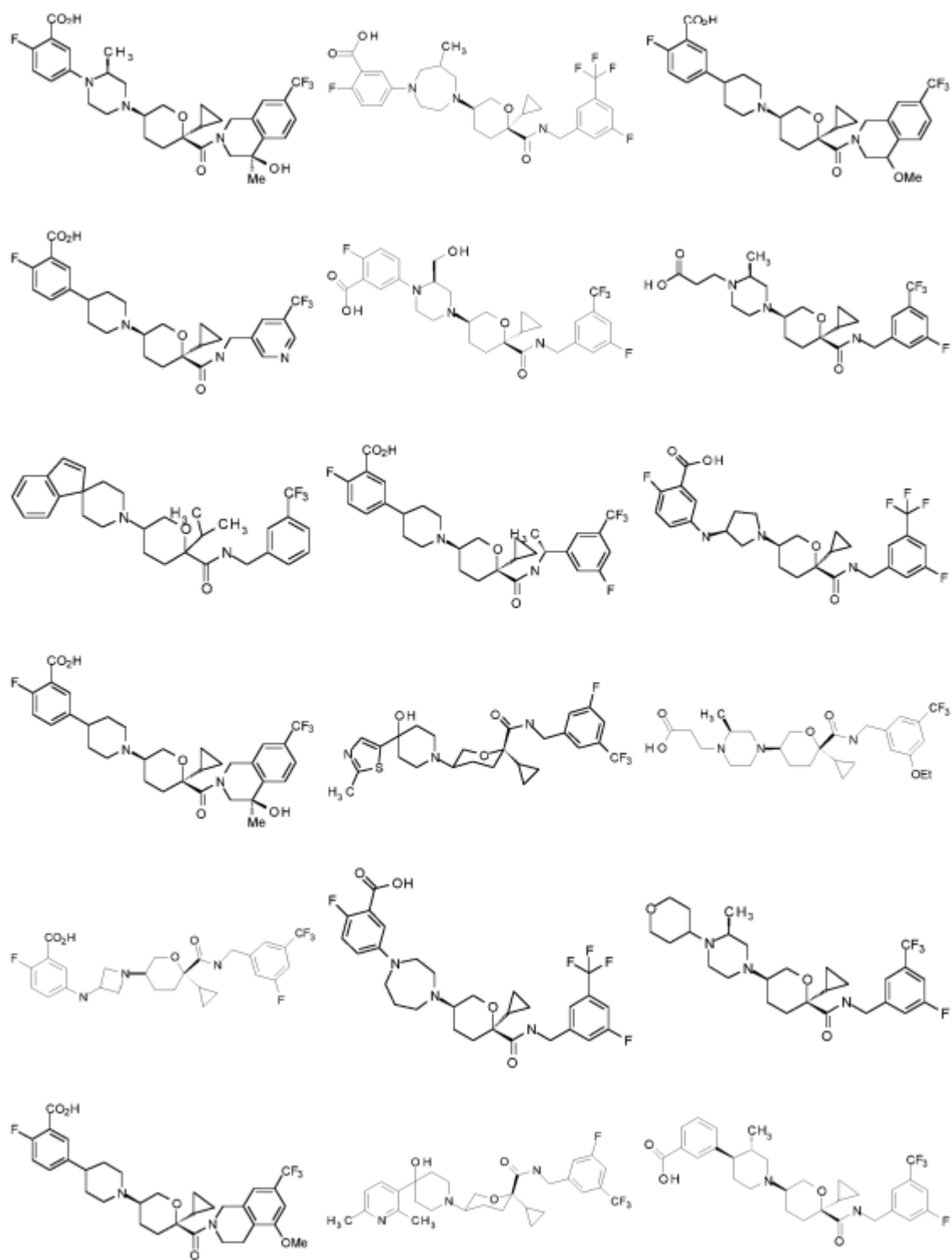


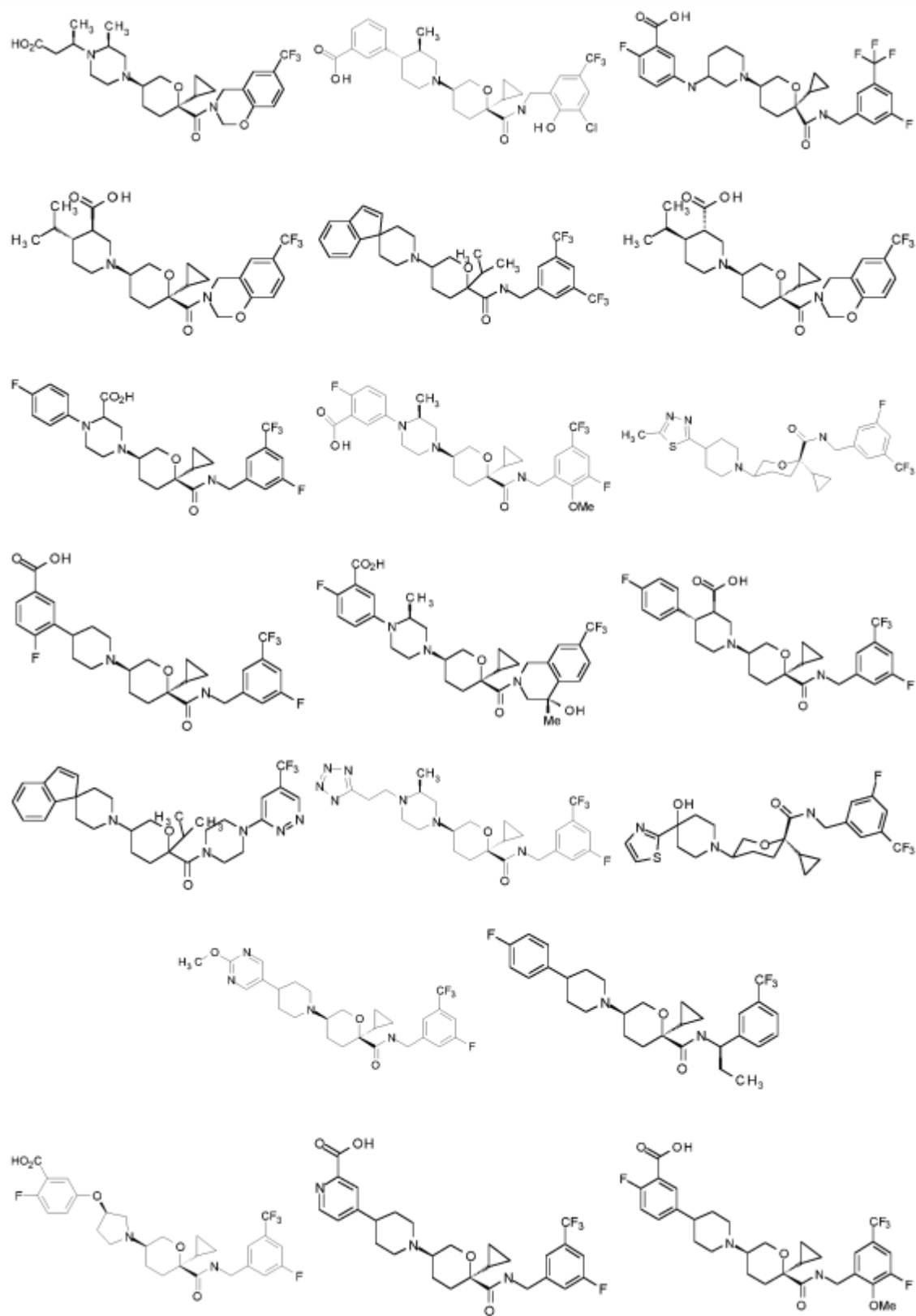


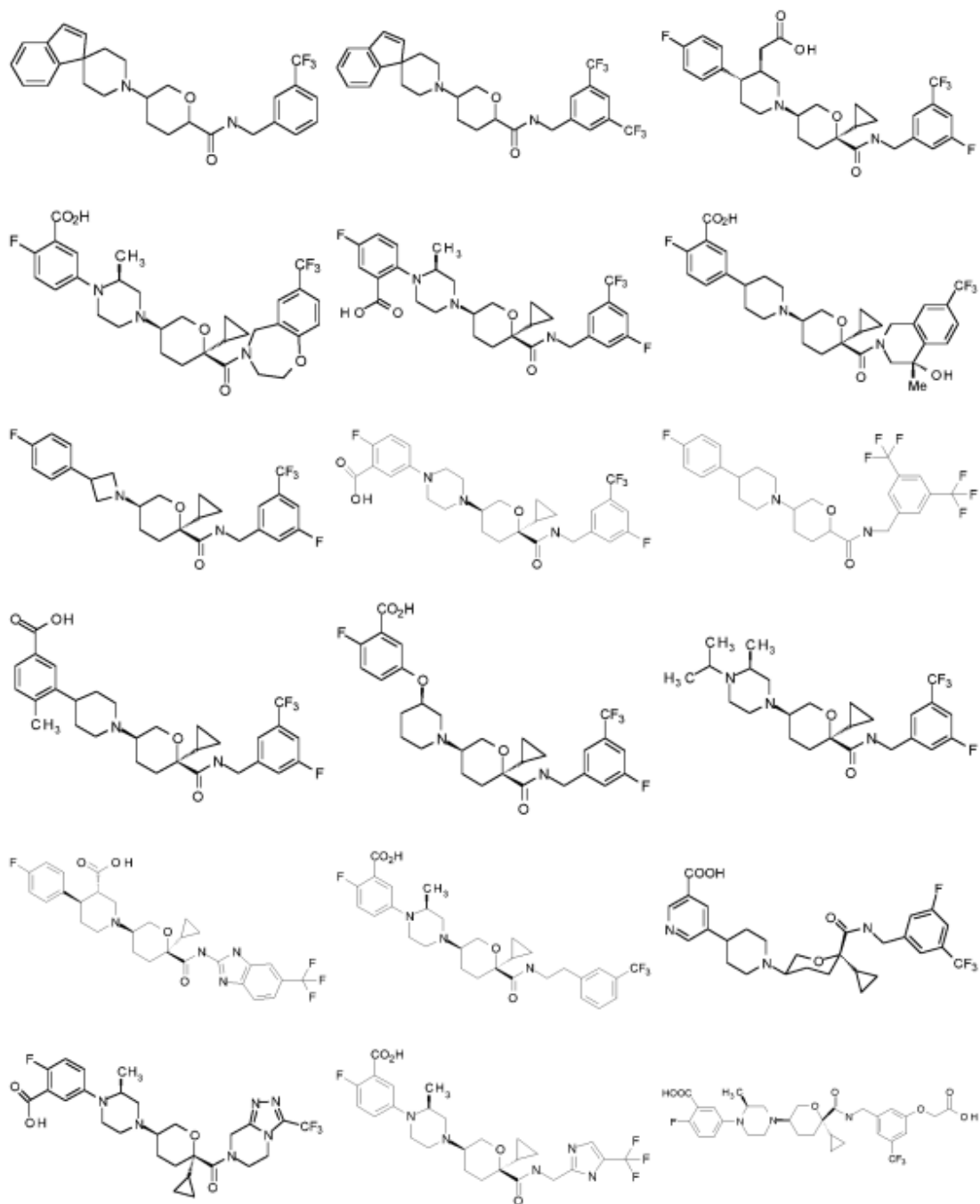


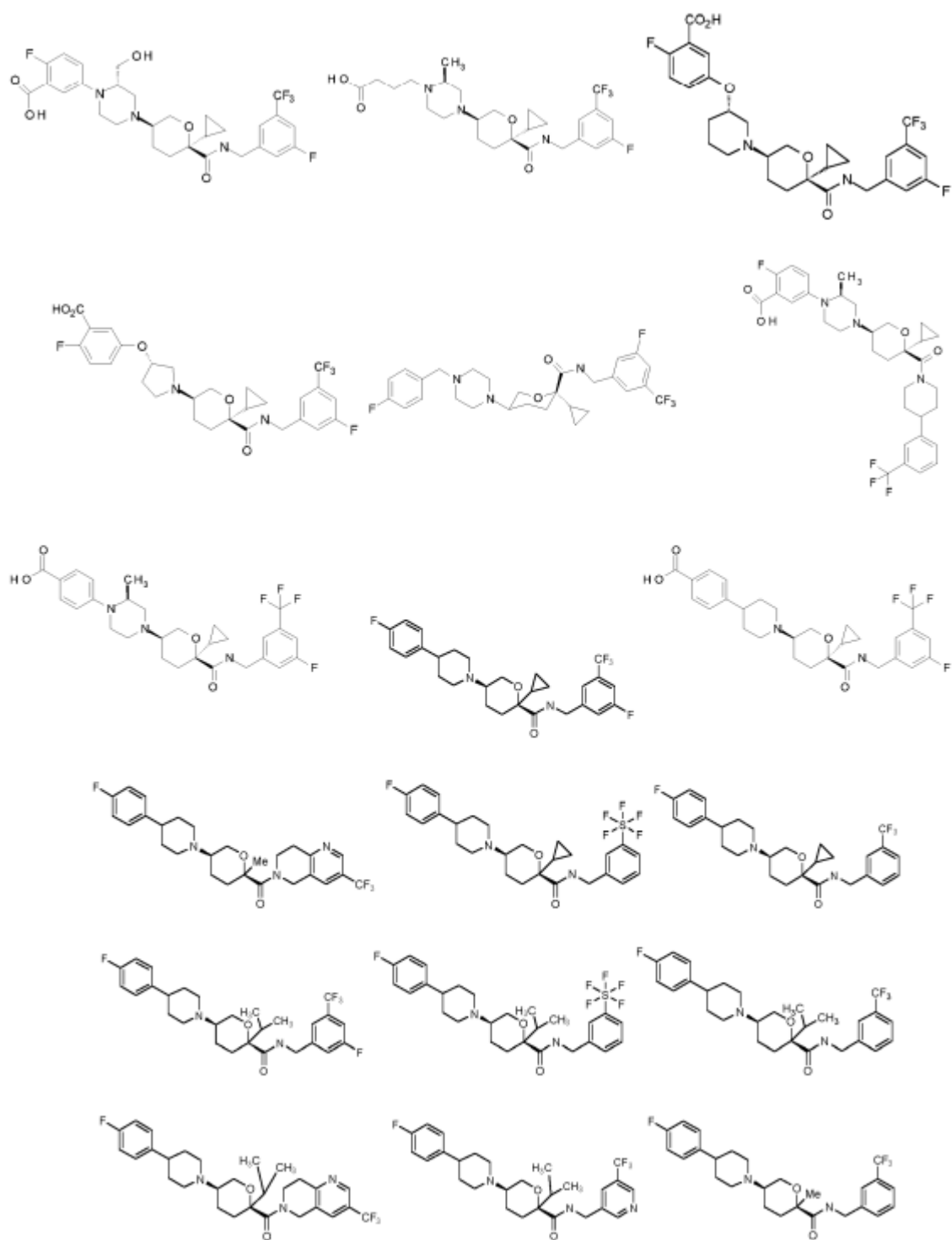


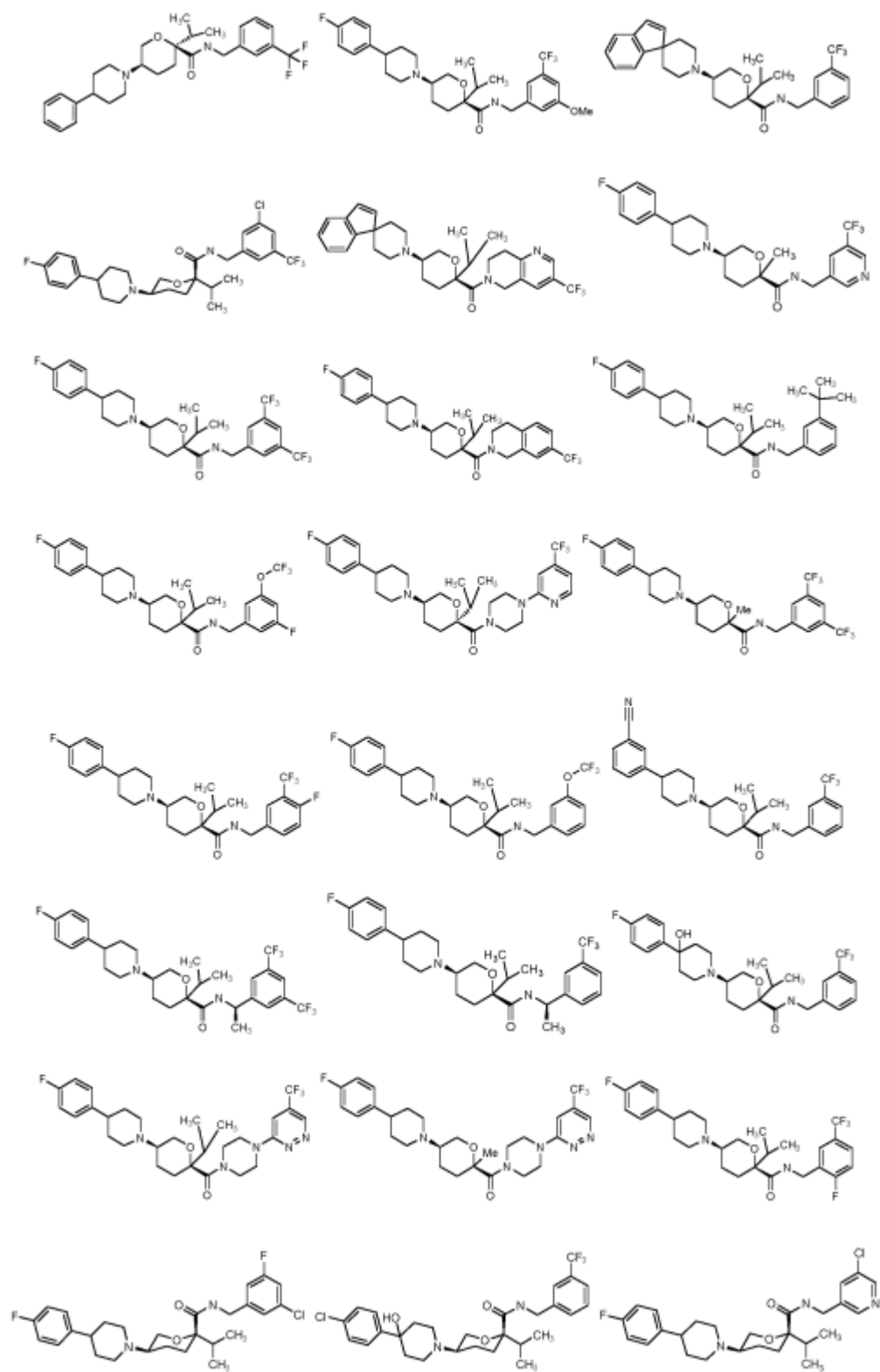


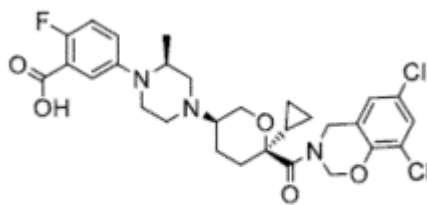












ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

17. Një kompozim farmaceutik që përfshin një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm dhe një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve **1-16**, ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht të pranueshëm të saj;

opsionalisht ku kompozimi farmaceutik më tej përfshin një ose më shumë përbërje terapeutike shtesë opsionalisht një ose më shumë përbërjet terapeutike shtesë është zgjedhur nga një ose më shumë prej një frenues të Btk tirozinë kinazës, një frenues të receptorit të Erbb2 tirozinë kinazës; një frenues të receptorit të Erbb4 tirozinë kinazës, një frenues të mTOR, një frenues të Thimidilat sintazës, një frenues të receptorit të EGFR tirozinë kinazës, një antagonist të faktorit rritës Epidermal, një frenues të Fyn tirozinë kinazës, një frenues të Kit tirozinë kinazës, një frenues të Lyn tirozinë kinazës, një modulator të receptorit të qelizës NK, një antagonist të receptorit PDGF, një frenues PARP, një frenues të Poli ADP ribozë polimerazës, një frenues të Poli ADP ribozë polimerazës 1, një frenues të Poli ADP ribozë polimerazës 2, një frenues të Poli ADP ribozë polimerazës 3, një modulator të Galaktoziltransferazës, një frenues të Dihidropirimidinë dehidrogjenazës, një frenues të Orotate fosforiboziltransferazës, një modulator të Telomerazës, një frenues të Mucinës 1, një frenues të Mucin, një agonist të Sekretinës, një modulator ligand që nxit apoptozën e lidhur me TNF, një stimulus të gjenit IL17, një ligand të Interleukinës 17E, një agonist të receptorit të Neurokininës, një frenues të Ciklin G1, një frenues të pikës së kontrollit, një frenues të PD-1, një frenues të PD-L1, një frenues të CTLA4, një frenues të Topoizomerazë I, një frenues të Alk-5 proteinë kinazës, një frenues të ligandit të faktorit të rritjes së indit Lidhor, një antagonist të receptorit Notch-2, një antagonist të receptorit Notch-3, një stimulus të Hialuronidazës, një frenues të MEK-1 proteinë kinazës; Frenues të MEK-2 proteinë kinazës, një modulator të receptorit GM-CSF; Modulator të ligandit TNF alfa, një modulator të Mesotelinës, një stimulus të Asparaginës, një stimulus të Caspase-3; Stimulus të Caspase-9, një frenues të gjenit PKN3, një frenues të proteinës Hedgehog; Antagonist të zbutur të receptorit, një frenues të gjenit AKT1, një frenues të DHFR, një stimulus të Timidinë kinazës, një modulator të CD29, një modulator të Fibronektinës, një ligand të Interleukin-2, një frenues të Serinë proteazës, një stimulus të gjenit D40LG; Stimulus të gjenit TNFSF9, një frenues të 2 oksoglutarate dehidrogjenazës, një antagonist të receptorit TGF-beta tipi II, një frenues të receptorit të Erbb3 tirozinë kinazës, një antagonist të receptorit të Kolecistokininë CCK2, një modulator të proteinës së tumorit Wilms, një modulator të Ras GTPazës, një frenues të Histone deacetilazës, një modulator A frenues i varur nga Ciklin kinaza 4, një modulator i receptorit beta të Estrogjenit, një frenues 4-1BB, një frenues 4-1BBL, një frenues PD-L2, një frenues B7-H3, një frenues B7-H4, një frenues BTLA, një frenues HVEM, një frenues TIM3, një frenues GAL9, një frenues LAG3, një frenues VISTA, një frenues KIR, një frenues 2B4, një frenues CD160, një modulator CD66e, një antagonist i receptorit të Angiotensinës II, një frenues të ligandit të faktorit të rritjes së indit Lidhor, një frenues të Jak1 tirozinë kinazës, një frenues të Jak2 tirozinë kinazës, një frenues të dyfishtë të Jak1/Jak2 tirozinë kinazës, një stimulus të enzimës konvertuese të Angiotensinës 2, një antagonist të receptorit të hormonit të rritjes, një frenues të Galektin-3, një frenues të transportuesit të glukozës së natriumit-2, një antagonist të Endotelin ET-A, një antagonist të receptorit Mineralokortikoid, një antagonist të Endotelin ET-B, një antagonist të avancuar të receptorit të produktit të glikozilimit, një ligand të hormonit Adrenokortikotrofik, një agonist të receptorit X Famesoid, një agonist të receptorit 1 të lidhur me proteinën G të acidit biliar, një frenues të Aldose reduktazës, një frenues të Xantine oksidazës, një agonist të gama PPAR, një antagonist të receptorit Prostanoid, një antagonist të receptorit FGF, një antagonist të receptorit PDGF,

një antagonist të beta TGF, një frenues të p38 MAP kinazës, një antagonist të receptorit VEGF-1, një frenues beta të proteinës tirozinë fosfatazë, një stimulues të receptorit të Tek tirozinë kinazës, një frenues të PDE 5, një antagonist të receptorit Mineralokortikoid, një frenues të ACE, një frenues të I-kappa B kinazës, një stimulues të gjenit NFE2L2, një frenues B të faktorit bërthamor kappa, një frenues të gjenit STAT3, një frenues të NADPH oksidazës 1, një frenues të NADPH oksidazës 4, një frenues të PDE 4, një frenues të reninës, një frenues të MEKK-5 protein kinazës, një frenues të membranës së amino oksidazës së bakrit, një antagonist të Integrin alfa-V/beta-3, një sensibilizues të insulinës, një modulator të Kallikrein 1, një frenues të Ciklooksigenazës 1 dhe një stimulues të Fenilalaninë hidroksilazës; ose

opsionalisht një ose më shumë përbërje terapeutike shtesë është zgjedhur nga një ose më shumë prej bavituksimab, IMM-101, CAP1-6D, Reksin-G, genistein, CVac, MM-D37K, PCI-27483, TG-01, mocetinostat, LOAd-703, CPI-613, upamostat, CRS-207, NovaCaps, trametinib, Atu-027, sonidegib, GRASPA, trabedersen, nastorazepide, Vaccell, oregovomab, istiratumab, refametinib, regorafenib, lapatinib, selumetinib, rucaparib, pelareorep, tarekstumab, Hialuronidazë e PEGiluar, varlitinib, aglatimagene besadenovec, GBS-01, GI-4000, WF-10, galunisertib, afatinib, RX-0201, FG-3019, pertuzumab, DCVax-Direct, selineksor, glufosfamide, virulizin, yttrium (90Y) clivatuzumab tetraksetan, brivudine, nimotuzumab, algenpantucel-L, tegafur + gimeracil + oteracil kalium + kalcium folinate, olaparib, ibrutinib, pirarubicin, Rh-ApO2L, tertomotide, tegafur + gimeracil + oteracil kalium, tegafur + gimeracil + oteracil kalium, masitinib, Reksin-G, mitomicin, erlotinib, adriamicin, deksametasone, vinkristine, ciklofosfamide, fluorouracil, topotekan, taksol, interferone, derivate të platinit, taksane, paklitaksel, alkaloidë të vinkës, vinblastine, antraciklina, doksorubicin, epipodofilotoksina, etoposide, cisplatin, rapamicin, metotreksat, aktinomicin D, dolastatin 10, kolkicinë, emetine, trimetreksate, metoprime, ciklosporine, daunorubicin, teniposide, amfotericin, agjentë alkilues, klorambucil, 5-fluorouracil, kamptotecin, cisplatin, metronidazole, Gleevec, Avastin, Vektibiks, abareliks, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamine, amifostine, anastrozole, trioksid arseniku, asparaginase, azacitidine, AZD9291, BCG Live, bevacuzimab, fluorouracil, beksarotene, bleomicin, bortezomib, busulfan, kalusterone, kapecitabine, kamptotekin, karboplatin, karmustine, celekoksib, cetuksimab, klorambucil, cladribine, klofarabine, ciklofosfamide, citarabine, daktinomicin, darbepoetin alfa, daunorubicin, denileukin, deksrazoksane, docetaksel, doksorubicin (neutral), doksorubicin hidrokloride, dromostanolone propionate, epirubicin, epoetin alfa, estramustine, etoposide fosfate, etoposide, eksemestane, filgrastim, floksuridine fludarabine, fulvestrant, gefitinib, gemcitabine, gemtuzumab, goserelin acetate, histrelin acetate, hidroksiurea, ibritumomab, idarubicin, ifosfamide, imatinib mesilate, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, irinotekan, lenalidomide, letrozole, leukovorin, leuprolide acetate, levamisole, lomustine, megestrol acetate, melfalan, merkaptopurine, 6-MP, mesna, metotreksat, metokssalen, mitomicin C, mitotane, mitoksantrone, nandrolone, nelarabine, nofetumomab, oprelvekin, oksaliplatin, nab-paklitaksel, palifermin, pamidronate, pegademase, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetreksed disodium, pentostatin, pipobroman, plicamicin, porfimer sodium, prokarbazine, quinacrine, rasburicase, rituksimab, rociletinib, sargramostim, sorafenib, streptozocin, sunitinib maleate, talc, tamoksifen, temozolomide, teniposide, VM-26, testolaktone, tioguanine, 6-TG, tiotepa, topotekan, toremifene, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, ATRA, uracil mustard, valrubicin, vinblastine, vinkristine, vinorelbine, zoledronate, acid zoledronik, pembrolizumab, nivolumab, IBI-308, mDX-400, BGB-108, MEDI-0680, SHR-1210, PF-06801591, PDR-001, GB-226, STI-1110, durvalumab, atezolizumab, avelumab, BMS-936559, ALN-PDL, TSR-042, KD-033, CA-170, STI-1014, FOLFIRINOX, KY-1003, olmesartan medoksomil, kandesartan, PBI-4050, baricitinib, GSK-2586881, losartan, dapagliflozin propanediol, pegvisomant, GR-MD-02, kanagliflozin, irbesartan, FG-3019, atrasentan, finerenone, sparsentan, bosentan, defibrotide, fimasartan, azeliragon, piridoksamine, kortikotropin, INT-767, epalrestat, topioksostat, SER-150-DN, pirfenidone, VEGFR-1 mAb, AKB-9778, PF-489791, SHP-627, CS-3150, imidapril, perindopril, kaptopril, enalapril, lisinopril, Zofenopril, Lisinopril, Quinapril, Benazepril, Trandolapril, Cilazapril, Fosinopril, Ramipril, bardoksolone metil, irbesartan + propagermanium, GKT-

831, MT-3995, TAK-648, TAK-272, GS-4997, DW-1029M, ASP-8232, VPI-2690B, DM-199, rein, PHN-033, GLY-230, dhe sapropterin, sulodekside.

18. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve **1-16**, ose një kripë, hidrat, stereoizomer ose rotamer farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ose një kompozim farmaceutik i pretendimit 17, për përdorim në një metodë për trajtimin e një gjitari që vuan nga ose i ndjeshëm ndaj një sëmundjeje ose çrregullimi që involvon aktivizimin patologjik të receptorëve CCR2, që përfshin administrimin të gjitari të një sasi efektive të përbërjes së sipërpërmendur, ose kripës, hidratit, stereoizomerit ose rotamerit farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ose kompozimit farmaceutik të sipërpërmendur,

opsionalisht sëmundja ose çrregullimi është një sëmundje ose çrregullim inflamator, një çrregullim kardiovaskular ose cerebrovaskular, një çrregullim autoimun, një kancer ose një tumor i ngurtë; ose opsionalisht sëmundja ose çrregullimi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej nefropatisë diabetike, nefropatisë, neutropenisë, neutrofilisë, Albuminurisë, retinopatisë diabetike, glomerulosklerozës segmentale fokale, glomerulosklerozës, Alergisë, fibrozës, NASH, sindromës hemolitike uremike, sindromës hemolitike uremike atipike (aHUS), C3-glomerulopatisë, C3-glomerulonefritit, sëmundjes së depozitave të rënda, glomerulonefritit membranoproliferativ, sepsis, shokut septik, sëmundjes së Alzheimerit, sklerozës së shumëfishtë, goditjes në tru, sëmundjes inflamatore të zorrës, çrregullimit obstruktiv pulmonar kronik, inflamacionit të lidhur me djegje, dëmtimit të mushkërive, osteoartritit, dermatitit atopik, urtikaria kronike, dëmtimit ishemi-riperfuzion, sindromës së distresit akut respirator, sindromës së përgjigjes inflamatore sistemike, sindromës së mosfunksionimit të shumë organeve, refuzimit të transplantit të indeve, Sëmundjes organ i transplantuar kundër bujtësit, refuzimit hiperakut të organeve të transplantuar, infarkt të miokardit, trombozës koronare, oklusionit vaskular, reoklusionit vaskular postkirurgjikal, arteriosklerozës, dëmtimit traumatik të sistemit nervor qendror, sëmundjes ishemike të zemrës, artritit reumatoid, lupusit sistematik eritematoz, sindromës Guillain-Barre, pancreatitit, lupusit nefritis, lupusit glomerulonefritis, psoriazës, sëmundjes së Crohn, vaskulitit, Anca-vaskulitit, sindromës së zorrës së irrituar, dermatomiositit, sklerozës së shumëfishtë, astmës bronkiale, pemfigusit, pemfigoidit, sklerodermës, miastenia gravis, gjendjeve autoimmune hemolitike dhe trombocitopenike, sindromës së Goodpasture, imunovaskulitit, refuzimit të transplantit të indeve, refuzimit hiperakut të organeve të transplantuar, Melanomës, Karcinomës së mushkërive me qeliza të vogla, Karcinomës së mushkërive me qeliza jo të vogla, Kancerit Pankreatik, Kancerit të gjirit, Kancerit të fshikëzës, Karcinomës së qelizave renale, Kancerit Kolorektal, Karcinomës Hepatoqelizore, Karcinomës së qelizave skuamoze të kokës dhe qafës, Kancerit Esofageal, Kancerit Ovarian, Kancerit të prostatës, Kancerit Gastrik, leuçemisë mielogjene akute, leuçemisë, një pasoje patologjike të lidhur me grupin e përbërë prej diabetit të varur nga insulina, melitus, nefropatisë së lupusit, nefritit Heyman, nefritit membranoz, glomerulonefritit, përgjigjeve të ndjeshmërisë së kontaktit, dhe inflamacionit që rezulton nga kontakti i gjakut me sipërfaqe artificiale.

19. Një metodë e frenimit të kemotaksisë qelizore të ndërmjetësuar nga receptori CCR2 *in-vitro* që përfshin kontaktimin e qelizave të bardha të gjakut të gjitarëve me një sasi moduluese të receptorit CCR2 të një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve **1-16**, ose kripës, hidratit, stereoizomerit ose rotamerit farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ose një kompozimi farmaceutik të pretendimit **17**.

20. Përbërja, ose kripa, hidratit, stereoizomerit ose rotamerit farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ose kompozimi farmaceutik për përdorimin e pretendimit **18** ose metoda e pretendimit **19**, më tej që përfshin administrimin e një ose më shumë përbërjeve terapeutike shtesë ;

opsionalisht një ose më shumë përbërjet terapeutike shtesë është zgjedhur nga një ose më shumë prej një frenuesi të Btk tirozinë kinazës, një frenues të receptorit të Erbb2 tirozinë kinazës; një frenues të receptorit të Erbb4 tirozinë kinazës, një frenues të mTOR, një frenues të Thimidilat sintazës, një frenues të receptorit të EGFR tirozinë kinazës, një antagonist të faktorit rritës Epidermal, një frenues të Fyn tirozinë kinazës, një frenues të Kit tirozinë kinazës, një frenues të Lyn tirozinë kinazës, një modulator të receptorit të qelizës NK, një antagonist të receptorit PDGF, një frenues PARP, një frenues

të Poli ADP ribozë polimerazës, një frenues të Poli ADP ribozë polimerazës 1, një frenues të Poli ADP ribozë polimerazës 2, një frenues të Poli ADP ribozë polimerazës 3, një modulator të Galaktoziltransferazës, një frenues të Dihidropirimidinë dehidrogjenazës, një frenues të Orotate fosforiboziltransferazës, një modulator të Telomerazës, një frenues të Mucinës 1, një frenues të Mucin, një agonist të Sekretinës, një modulator ligand që nxit apoptozën e lidhur me TNF, një stimulus të gjenit IL17, një ligand të Interleukinës 17E, një agonist të receptorit të Neurokininës, një frenues të Ciklin G1, një frenues të pikës së kontrollit, një frenues të PD-1, një frenues të PD-L1, një frenues të CTLA4, një frenues të Topoizomerazë I, një frenues të Alk-5 proteinë kinazës, një frenues të ligandit të faktorit të rritjes së indit Lidhor, një antagonist të receptorit Notch-2, një antagonist të receptorit Notch-3, një stimulus të Hialuronidazës, një frenues të MEK-1 proteinë kinazës; Frenues të MEK-2 proteinë kinazës, një modulator të receptorit GM-CSF; Modulator të ligandit TNF alfa, një modulator të Mesotelinës, një stimulus të Asparaginës, një stimulus të Caspase-3; Stimulus të Caspase-9, një frenues të gjenit PKN3, një frenues të proteinës Hedgehog; Antagonist të zbutur të receptorit, një frenues të gjenit AKT1, një frenues të DHFR, një stimulus të Timidinë kinazës, një modulator të CD29, një modulator të Fibronektinës, një ligand të Interleukin-2, një frenues të Serinë proteazës, një stimulus të gjenit D40LG; Stimulus të gjenit TNFSF9, një frenues të 2 oksoglutarate dehidrogjenazës, një antagonist të receptorit TGF-beta tipi II, një frenues të receptorit të Erbb3 tirozinë kinazës, një antagonist të receptorit të Kolecistokininë CCK2, një modulator të proteinës së tumorit Wilms, një modulator të Ras GTPazës, një frenues të Histone deacetilazës, një modulator A frenues i varur nga Ciklin kinaza 4, një modulator i receptorit beta të Estrogjenit, një frenues 4-1BB, një frenues 4-1BBL, një frenues PD-L2, një frenues B7-H3, një frenues B7-H4, një frenues BTLA, një frenues HVEM, një frenues TIM3, një frenues GAL9, një frenues LAG3, një frenues VISTA, një frenues KIR, një frenues 2B4, një frenues CD160, një modulator CD66e, një antagonist i receptorit të Angiotensinës II, një frenues të ligandit të faktorit të rritjes së indit Lidhor, një frenues të Jak1 tirozinë kinazës, një frenues të Jak2 tirozinë kinazës, një frenues të dyfishtë të Jak1/Jak2 tirozinë kinazës, një stimulus të enzimës konvertuese të Angiotensinës 2, një antagonist të receptorit të hormonit të rritjes, një frenues të Galektin-3, një frenues të transportuesit të glukozës së natriumit-2, një antagonist të Endotelin ET-A, një antagonist të receptorit Mineralokortikoid, një antagonist të Endotelin ET-B, një antagonist të avancuar të receptorit të produktit të glikozilimit, një ligand të hormonit Adrenokortikotrofik, një agonist të receptorit X Famesoid, një agonist të receptorit 1 të lidhur me proteinën G të acidit biliar, një frenues të Aldose reduktazës, një frenues të Xantine oksidazës, një agonist të gama PPAR, një antagonist të receptorit Prostanoid, një antagonist të receptorit FGF, një antagonist të receptorit PDGF, një antagonist të beta TGF, një frenues të p38 MAP kinazës, një antagonist të receptorit VEGF-1, një frenues beta të proteinës tirozinë fosfatazë, një stimulus të receptorit të Tek tirozinë kinazës, një frenues të PDE 5, një antagonist të receptorit Mineralokortikoid, një frenues të ACE, një frenues të I-kappa B kinazës, një stimulus të gjenit NFE2L2, një frenues B të faktorit bërthamor kappa, një frenues të gjenit STAT3, një frenues të NADPH oksidazës 1, një frenues të NADPH oksidazës 4, një frenues të PDE 4, një frenues të reninës, një frenues të MEKK-5 protein kinazës, një frenues të membranës së amino oksidazës së bakrit, një antagonist të Integrin alfa-V/beta-3, një sensibilizues të insulinës, një modulator të Kallikrein 1, një frenues të Ciklooksigenazës 1 dhe një stimulus të Fenilalaninë hidroksilazës; ose

opsionalisht një ose më shumë përbërjet terapeutike shtesë është zgjedhur nga një ose më shumë prej bavituksimab, IMM-101, CAP1-6D, Reksin-G, genistein, CVac, MM-D37K, PCI-27483, TG-01, mocetinostat, LOAd-703, CPI-613, upamostat, CRS-207, NovaCaps, trametinib, Atu-027, sonidegib, GRASPA, trabedersen, nastorazepide, Vaccell, oregovomab, istiratumab, refametinib, regorafenib, lapatinib, selumetinib, rucaparib, pelareorep, tarekstumab, Hialuronidazë e PEGiluar, varlitinib, aglatimagene besadenovec, GBS-01, GI-4000, WF-10, galunisertib, afatinib, RX-0201, FG-3019, pertuzumab, DCVax-Direct, selineksor, glufosfamide, virulizin, yttrium (90Y) clivatuzumab tetraksetan, brivudine, nimotuzumab, algenpantucel-L, tegafur + gimeracil + oteracil kalium + kalcium folinate, olaparib, ibrutinib, pirarubicin, Rh-ApO2L, tertomotide, tegafur + gimeracil + oteracil kalium, tegafur + gimeracil + oteracil kalium, masitinib, Reksin-G, mitomicin, erlotinib, adriamicin,

deksametasone, vinkristine, ciklofosfamide, fluorouracil, topotekan, taksol, interferone, derivate të platinit, taksane, paklitaksel, alkaloide të vinkës, vinblastine, antraciklina, doksorubicin, epipodofilotoksina, etoposide, cisplatin, rapamicin, metotreksat, aktinomicin D, dolastatin 10, kolkicinë, emetine, trimetreksate, metoprine, ciklosporine, daunorubicin, teniposide, amfotericin, agjentë alkilues, klorambucil, 5-fluorouracil, kamptotecin, cisplatin, metronidazole, Gleevec, Avastin, Vektibiks, abareliks, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamine, amifostine, anastrozole, trioksid arseniku, asparaginase, azacitidine, AZD9291, BCG Live, bevacuzimab, fluorouracil, beksarotene, bleomicin, bortezomib, busulfan, kalusterone, kapecitabine, kamptotekin, karboplatin, karmustine, celekoksib, cetuksimab, klorambucil, cladribine, klofarabine, ciklofosfamide, citarabine, daktinomicin, darbepoetin alfa, daunorubicin, denileukin, deksrazoksane, docetaksel, doksorubicin (neutral), doksorubicin hidrokloride, dromostanolone propionate, epirubicin, epoetin alfa, estramustine, etoposide fosfate, etoposide, eksemestane, filgrastim, floksuridine fludarabine, fulvestrant, gefitinib, gemcitabine, gemtuzumab, goserelin acetate, histrelin acetate, hidroksiurea, ibritumomab, idarubicin, ifosfamide, imatinib mesilate, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, irinotekan, lenalidomide, letrozole, leukovorin, leuprolide acetate, levamisole, lomustine, megestrol acetate, melfalan, merkaptopurine, 6-MP, mesna, metotreksat, metokssalen, mitomicin C, mitotane, mitoksantrone, nandrolone, nelarabine, nofetumomab, oprelvekin, oksaliplatin, nab-paklitaksel, palifermin, pamidronate, pegademase, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetreksed disodium, pentostatin, pipobroman, plicamicin, porfimer sodium, prokarbazine, quinacrine, rasburicase, rituksimab, rociletinib, sargramostim, sorafenib, streptozocin, sunitinib maleate, talc, tamoksifen, temozolomide, teniposide, VM-26, testolaktone, tioguanine, 6-TG, tiotepa, topotekan, toremifene, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, ATRA, uracil mustard, valrubicin, vinblastine, vinkristine, vinorelbine, zoledronate, acid zoledronik, pembrolizumab, nivolumab, IBI-308, mDX-400, BGB-108, MEDI-0680, SHR-1210, PF-06801591, PDR-001, GB-226, STI-1110, durvalumab, atezolizumab, avelumab, BMS-936559, ALN-PDL, TSR-042, KD-033, CA-170, STI-1014, FOLFIRINOX, KY-1003, olmesartan medoksomil, kandesartan, PBI-4050, baricitinib, GSK-2586881, losartan, dapagliflozin propanediol, pegvisomant, GR-MD-02, kanagliflozin, irbesartan, FG-3019, atrasentan, finerenone, sparsentan, bosentan, defibrotide, fimasartan, azeliragon, piridoksamine, kortikotropin, INT-767, epalrestat, topiroksostat, SER-150-DN, pirfenidone, VEGFR-1 mAb, AKB-9778, PF-489791, SHP-627, CS-3150, imidapril, perindopril, kaptopril, enalapril, lisinopril, Zofenopril, Lisinopril, Quinapril, Benazepril, Trandolapril, Cilazapril, Fosinopril, Ramipril, bardoksolone metil, irbesartan + propagermanium, GKT-831, MT-3995, TAK-648, TAK-272, GS-4997, DW-1029M, ASP-8232, VPI-2690B, DM-199, rein, PHN-033, GLY-230, dhe sapropterin, sulodekside.

(11) **10744**

(97) EP3252422 / 03/11/2021

(96) 17170623.7 / 11/05/2017

(22) 11/01/2022

(21) AL/P/ 2022/17

(54) **TRUP NXEHTËSILËSHUES DHE METODË PËR BËRJEN E TRUPIT NXEHTËSILËSHUES**

18/03/2022

(30) UA20163619 19/05/2016 IT

(71) W-A Progettazioni S.r.l.

Via Menarini 41, 40054 Loc. Cento - Budrio (Bologna), IT

(72) LOLLI, Valter (, 40033 CASALECCHIO DI RENO (BOLOGNA))

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një trup nxehtësilëshues (1) që përmban një tërësi modulesh bazë (10) që janë ngjitur dhe në një distancë të barazlarguar (C), për të formuar trupin nxehtësilëshues (1) që ka një gjatësi (L), çdo modul bazë (10) që përmban:

- të paktën një element tubolar (11) me një shtrirje kryesisht gjatësore, bosh nga brenda, për të konfiguruar një tub me dy fundorë (12, 13);
- një kokë të parë (14) dhe një kokë të dytë (15), të shoqëruar në mënyrë të qëndrueshme me fundorët (12, 13) korrespondues të elementit tubolar (11); secila kokë (14, 15) që përmban një trup të konfiguruar me një boshllëk nga brenda të formës "T" për të formuar një kanal kalimi të përcaktuar nga një udhëkalim i parë, i dytë dhe i tretë (16, 17, 18); udhëkalim i parë dhe i dytë (16, 17) që gjenden ballë për ballë, koaksialë dhe që orientojnë për jashtë në muret anësore (14p, 15p) respektivë, udhëkalim i parë dhe i dytë (16, 17) të cilët pozicionohen në këndet e djathtë të udhëkalimit qendror të tretë (18); udhëkalim qendror i tretë (18) që shoqërohet me elementin tubolar (11),
- një palë trupa lidhës (20, 21) me një seksion-tranversal tubolar për mbështetje, sipër dhe poshtë, dhe për lidhjen në një mënyrë mbyllëse të modularëve bazë (10); secili trup lidhës (20, 21), që angazhon një kokë të parë (14) ose të dytë (15) korresponduese të secilit modul bazë (10) tek të dy udhëkalimet e sipërme (16, 17) të moduleve bazë (10) të vendosur përbri; secili trup lidhës (20, 21) që është bosh nga brenda dhe që ka një tërësi hapjesh (30) të pozicionuar në drejtim të rezës përgjatë sipërfaqes relative cilindrike, në një distancë (D) nga njëra tjetra të njëjtë me distancën (C) të moduleve bazë (10); hapjet (30) që pozicionohen, gjatë përdorimit, përballë udhëkalimit të tretë qendror (18); secila kokë e parë (15) dhe e dytë (16) që konfigurohet për të përcaktuar zonat strehuese të pjesëve mbyllëse 40, **që karakterizohet në atë që** çdo trup lidhës (20, 21) është monolitik dhe ku pjesët mbyllëse (40) vendosen në mënyrë bilaterale në secilën kokë të parë (15) dhe të dytë (16) me qëllim që të krijojnë një mbyllje direkte ndërmjet kokës së parë (15) ose të dytë (16) dhe senksionit të trupi lidhës (20, 21) korrespondues.

2. Trup nxehtësilëshues sipas pretendimit 1, që përmban një mbyllje të parë rrethore (40) të pozicionuar ndërmjet çdo muri anësor (14p, 15p) të secilës kokë të parë dhe të dytë (14, 15) dhe të çdo trupi lidhës (20, 21).

3. Trup nxehtësilëshues sipas pretendimit 1 ose 2, ku secila kokë e parë ose e dytë (14, 15) ka mur anësor (14p, 15p) korrespondues të pjisur me një guarnicion rrethor (14s, 15s), dhe ku çdo mbyllës (40) strehohet, kur përdoret, ndërmjet dy guarnicioneve (14s, 15s) që gjenden përballë njëri tjetrit tek të dy modulet e ndarë bazë (10) përbri, për të formuar, së bashku me sipërfaqen e jashtme të trupi lidhës (20, 21) korrespondues, një zonë mbyllëse.

4. Trup nxehtësilëshues sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, që përmban mjetet e para (50) mbyllëse dhe mjetet e dyta (51) për përcjelljen e një substance të lëngshme të pozicionuar tek fundorët e lirë korrespondues të trupave lidhës (20, 21).

5. Trup nxehtësilëshues sipas pretendimit 4, ku trupat lidhës (20, 21) sigurohen, tek fundorët e tyre të lirë, me fije të brendshme (20f, 21f) dhe ku mjetet e para (50) mbyllëse dhe mjetet e dyta (51) për përcjelljen e një substance të lëngshme sigurohen me fije të jashtme (50f, 51f) korresponduese që mund të çiftosen me anë përdredhjeje me fijet e brendshme (20f, 21f) të sipërpërmendura të trupave lidhës (20, 21).

6. Trup nxehtësilëshues sipas pretendimit 4 ose 5, ku mjetet e para (50) për mbylljen e kalimit të substancës së lëngshme brenda trupit nxehtësilëshues sigurohen me mbyllësit e dytë (55) resektivë.

7. Trup nxehtësilëshues sipas pretendimit 4 ose 5, ku mjetet e dyta (51) për kalimin e substancës së lëngshme sigurohen me mbyllësit e tretë (56) respektivë.

8. Trup nxehtësilëshues sipas çdo njërit prej pretendimeve 4 deri 7, ku mjetet e para (50) mbyllëse dhe mjetet e dyta (51) për përcjelljen e një substance të lëngshme sigurohen me sipërfaqe kontakti ose shpatulla (50b, 51b), me një diametër më të madh se sa diametri i zonës respektive të fijeve, për të konfiguruar një mbështetëse për mbyllëset e dyta dhe të treta (55, 56) përkatëse.

9. Trup nxehtësilëshues sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku secili trup lidhës (20, 21) përfakton një modul gjatësie (L1) të paktën të barabartë me gjatësinë (L) e dhënë nga shuma e moduleve bazë (10) përbri të paracaktuar të formojnë trupin nxehtësilëshues (1).

10. Trup nxehtësilëshues sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, që përmban të paktën një palë elementë tubularë të lidhur (60) të konfiguruar të lidhen me palën e trupave lidhës (20, 21) në një mënyrë të tillë që të modifikojnë gjatësinë e trupave lidhës (20, 21) sipas numrit maksimal të moduleve bazë (10) që formojnë trupin nxehtësilëshues (1).

11. Trup nxehtësilëshues sipas pretendimit 10, ku çdo element tubular lidhës (60) sigurohet me fije (61) tek fundorët përkatës dhe me të paktën një vrimë në drejtim të rezës (62) për kalimin e substancës së lëngshme.

12. Një metodë për bërjen e një trupi nxehtësilëshues sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 11, **që karakterizohet në atë që** ajo përmban hapat vijues:

- përgatitja e një moduli të parë bazë (10);
- futja e trupave lidhës (20, 21) korrespondues në kokën e parë dhe të dytë (14, 15), me anën e dy udhëkalimeve të para (16, 17), në një mënyrë të tillë që një hapje (30) korresponduese e çdo trupi lidhës (20, 21) të pozicionohet brenda kokës së parë dhe të dytë (14, 15) korresponduese;
- futja e mbyllësve të parë (40) korrespondues në anët e kundërta të kokës së parë dhe të dytë (14, 15);
- futja të paktën e një moduli bazë të dytë (10), përgjatë modulit të parë bazë (10), futja e kokës së parë dhe të dytë (14, 15) respektive në trupat lidhës (20, 21) korrespondues përmes dy udhëkalimeve të para (16, 17) korresponduese derisa të arrihet një kompaktësim i dy moduleve ngjitur (10) dhe një sheshim të një mbyllseje të parë (40) korresponduese ndërmjet guarnizioneve (14s, 15s) të kokës së parë dhe të dytë (14, 15) dhe të sipërfaqes së jashtme të trupave lidhës (20, 21);
- shoqërimi, me përdredhje, të mjeteve të para mbyllës (50) dhe të mjeteve të dyta (51) për përcjelljen e një substancë të lëngshme tek fundori korrespondues i trupave lidhës (20, 21) për të mbyllur mbështjelljen e bërë prej saj.

(11) **10745**

(97) EP3075377 / 08/12/2021

(96) 16182457.8 / 02/08/2016

(22) 11/01/2022

(21) AL/P/ 2022/18

(54) **KOMPOZIME ORALE QË PËRMBAJNË EKSTRAKTE BIMORE PREJ PLUHURI**

18/03/2022

(30) 16161027 18/03/2016 EP

(71) HERMES PHARMA GmbH

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

(72) GARSUCH, Verena (Hermes Arzneimittel GmbH, Division Hermes PharmaGeorg-Kalb-Str. 5-8, 82049 Pullach); HÖBART, Hans (Hermes Arzneimittel GmbH, Division Hermes PharmaGeorg-Kalb-Str. 5-8, 82049 Pullach); LANG, Claudia (Hermes Arzneimittel GmbH, Division Hermes PharmaAllmannshauserstr. 20, 82335 Berg)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një kompozim i thatë i rrjedhshëm që përfshin grimca, grimcat e sipërpërmendura që përfshijnë

(a) një ekstrakt bimor prej pluhuri,

(b) një përzierje mbartësi që përfshin një substancë të tretshme-në ujë zgjedhur nga një sheqer dhe/ose alkool sheqeri dhe një agjent ndarës në një raport peshe nga 4:1 deri në 11:1, dhe

(c) një surfaktant; ku sheqeri dhe/ose alkooli i sheqerit është zgjedhur nga glukozja, fruktoza, manozja, sukroza, maltoza, laktoza, maltitoli, manitoli, sorbitoli, ksilitoli, eritritoli, isomalti, ose

përzierjet e tyre; dhe/ose agjenti ndarës është zgjedhur nga karbonat kalciumi, fosfat kalciumi, oksid magnezi, karbonat magnezi, acid fumarik, ose përzierje të tyre, dhe ku grimcat përfshijnë nga 10 deri në 70 wt.-% ekstrakt bimor prej pluhuri; nga 20 deri në 80 wt.-% sheqer dhe/ose alkool sheqeri; nga 3 deri në 20 wt.-% agjent ndarës; dhe nga 0.01 deri në 3 wt.-% surfaktant.

2. Kompozimi i pretendimit 1, ku ekstrakti bimor prej pluhuri është ekstrakti i gjethes së mështekës dhe/ose një ekstrakt i gjethes solidago, ekstrakti i gjethes së mështekës përfshin në mënyrë opsionale të paktën 2 % flavonoide.

3. Kompozimi i çdo pretendimi të mëparshëm, ku raporti i peshës së sheqerit dhe/ose alkoolit të sheqerit dhe agjenti ndarës në përzierjen mbartëse të grimcave rangon prej 5.5:1 deri në 8.5:1.

4. Kompozimi i çdo pretendimi të mëparshëm, ku sheqeri dhe/ose alkooli i sheqerit është sukrozë; agjenti ndarës është karbonat kalciumi; dhe/ose surfaktanti është polisorbit, dhe në mënyrë opsionale polisorbit 20.

5. Kompozimi i pretendimit 4, ku grimcat përfshijnë nga 30 deri në 50 wt.-% ekstrakt bimor prej pluhuri; nga 40 deri në 60 wt.-% sheqer dhe/ose sheqer alkooli; nga 5 deri në 10 wt.-% agjent ndarës; dhe/ose nga 0.05 deri në 1 wt.-% surfaktant.

6. Kompozimi i çdo pretendimi të mëparshëm, që përfshin më tej manozë, në mënyrë opsionale në një sasi prej 10 deri në 70 wt.-%.

7. Kompozimi i çdo pretendimi të mëparshëm, që përfshin më tej një vitaminë, ku vitamina është në mënyrë opsionale vitaminë A dhe/ose vitaminë D3.

8. Kompozimi i çdo pretendimi të mëparshëm, që përfshin më tej një ose më shumë ekscipientë ekstragranular në mënyrë të preferueshme zgjedhur nga acide ushqimore, në mënyrë opsionale zgjedhur nga acid citrik, acid tartarik, acid sucinik, acid malik ose acid laktik, ose kombinime të tyre; agjentë të modifikuar-pH, në mënyrë opsionale zgjedhur nga citrate; ëmbëlsues, në mënyrë opsionale zgjedhur nga aspartame, sukralozë, ciklamate, neotame, neohesperidin, acesulfame kaliumi, saharinë, advantame, thaumatin, stevia ose stevioside, ose përzierje të tyre; aromatizues natural dhe/ose artificial; dhe/ose agjentë anti- shkumëzues, në mënyrë opsionale zgjedhur nga trigliceridet me zinxhir të mesëm (MCTs) me 6 deri në 12 atome karbon ose simetikone.

9. Kompozimi i çdo pretendimi të mëparshëm, që përfshin nga 30 deri në 60 wt.-% manozë; nga 5 deri në 20 wt.-% ekstrakt i gjethes së mështekës prej pluhuri dhe/ose ekstrakt i gjethes së solidago prej pluhuri; nga 10 deri në 30 wt.-% sukrozë; nga 0.5 deri në 3 wt.-% karbonat kalciumi; nga 5 deri në 25 wt.-% acid citrik; nga 3 deri në 15 wt.-% dicitrat trimagnezi; nga 3 deri në 15 wt.-% citrat mononatriumi; dhe nga 0.001 deri në 2 wt.-% surfaktant.

10. Një proces për përgatitjen e kompozimit të thatë të rrjedhshëm sipas pretendimeve 1 deri në 9, që përfshin hapat e

- përzierjen e sheqerit dhe/ose alkoolit të sheqerit dhe agjentit ndarës,
- shtimin e një tretësire që përfshin një alkool zgjedhur nga etanol ose izopropanol, dhe në mënyrë opsionale një surfaktant, te përzierja e hapit a për të formuar një përzierje mbartëse,
- shtimin e ekstraktit të bimës prej pluhuri te përzierja mbartëse e hapit b, dhe
- tharjen e produktit të hapit c, dhe

(e) shtimin te produkti të hapit d manozë dhe/ose vitaminë(a) dhe/ose të paktën një ekscipient ekstragranular zgjedhur nga acide ushqimore, në mënyrë opsionale zgjedhur nga acid citrik, acid tartarik, acid sucinik, acid malik ose acid laktik, ose kombinime të tyre;

agjentët modifikues-pH, në mënyrë opsionale zgjedhur nga citrate;

ëmbëlsues, në mënyrë opsionale zgjedhur nga aspartame, sukralozë, ciklamate, neotame, neohesperidinë, acesulfame kaliumi, saharinë, advantame, thaumatinë, stevia ose

stevioside, ose përzierje të tyre;

aromatizues natural dhe/ose artificial; dhe/ose

agjentë anti-shkumëzues, në mënyrë opsionale zgjedhur nga trigliceridet me zinxhir të mesëm (MCTs) me 6 deri në 12 atome karbon ose simetikone.

11. Një njësi e vetme dozimi ose pako që përfshin kompozimin e tharë të rrjedhshëm sipas pretendimeve 1 deri në 9, ku

sasia e kompozimit total është nga 2000 deri në 6000 mg, dhe

sasia e grimcave në kompozim është nga 800 deri në 1200 mg,

dhe/ose ku sasia e flavonoideve është nga 5 deri në 20 mg.

12. Një kompozim i lëngshëm oral përfshirë nga tretja ose shpërndarja e kompozimit të thatë të rrjedhshëm sipas pretendimeve 1 deri në 9, ose njësia e vetme e dozimit ose pakaja e pretendimit 11 në ujë ose një lëng ujor të gëlltitshëm.

13. Kompozimi i thatë i rrjedhshëm sipas pretendimeve 1 deri në 9, njësia e vetme e dozimit ose pakaja e pretendimit 11, ose kompozimi i lëngshëm oral i pretendimit 12 për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e infeksioneve të traktit urinar.

(11) **10746**

(97) EP3540356 / 17/11/2021

(96) 19162139.0 / 12/03/2019

(22) 11/01/2022

(21) AL/P/ 2022/19

(54) **TRUP RREZATUES**

18/03/2022

(30) 201800003546 14/03/2018 IT

(71) W-A Progettazioni S.r.l.

Via Menarini 41, 40054 Loc. Cento - Budrio (Bologna), IT

(72) LOLLI, Valter (, 40033 Casalecchio di Reno (Bologna))

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një trup rrezatues që përmban të paktën:

- një kokë e parë dhe një kokë e dytë, secila e përbërë nga një kanal kryesor tubular (1) që ka një bosht përkatës (X) me shtrirje gjatësore; kanalet kryesore tubulare (1) duke u pozicionuar paralel me njëri-tjetrin; çdo kanal kryesor tubular (1) që ka të paktën një vrimë ose hapje radiale (2);

- një nyje lidhëse rotative (3) për çdo kanal kryesor tubular (1); secila nyje lidhëse (3) është e lidhur me kanalin kryesor tubular përkatës (1) në hapjen radiale (2); secila nyje lidhëse (3) që ka një bosht zgjatues të vendosur tërthorazi me boshtin gjatësor (X) të shtrirjes së kanalit kryesor tubular (1);

- një kanal dytësor tubular (4) i lidhur, në mënyrë të mbyllur dhe në skajet e tij, me nyjet lidhëse rotative korresponduese të mbështjelljes (3) në mënyrë që të vendoset në mënyrë tërthore në lidhje me kanalet kryesore tubulare (1) për kalimin, në të dy drejtimet, e një lëngu midis dy kanaleve kryesore tubulare (1),

karakterizuar në atë që secila nyje lidhëse rotative (3) ka një pjesë të parë (5), të jashtme, që ka një formë cilindrike dhe një pjesë të dytë (6), të brendshme, që ka një formë pjesërisht gjysmë sferike; dhe pjesa e dytë (6) duke u konfiguruar për strehim, të paktën pjesërisht, brenda kanalit kryesor tubular përkatës (1) përmes hapjes përkatëse (2) në mënyrë të tillë që të formojë gjithashtu një pjesë të sipërfaqes së jashtme të kanalit kryesor tubular (1).

2. Trupi rrezatues sipas pretendimit 1, ku pjesa e dytë (6) e cdo nyje lidhëse (3) ka një shtrirje të parë hemisferike të ndërprerë nga një prerje në formë unaze e konfiguruar për të ndërprerë formen sferike të pjesës së dytë (6) dhe për të përcaktuar fundin e lirë që formon hapjen e poshtme të nyjes lidhëse (3) të pozicionuar, në përdorim, që korrespondon plotësisht brenda kanalit kryesor tubular përkatës (1).

3. Trupi rrezatues sipas pretendimit 1 ose 2, ku çdo kanal kryesor tubular (1) ka një hapje (2) që ka formën e një djepi ku pjesa pjesërisht gjysmësferike (6) është e lidhur në një mënyrë të ndërthurur në një mënyrë të tillë që të përcaktojë sipërfaqja e jashtme e kanalit kryesor tubular (1) të paktën në shtrirjet anësore të lakuara të hapjes në formë djepi (2).

4. Trupi rrezatues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku çdo nyje lidhëse rotative (3) ka një ndenjës të brendshme unazore (7) të përcaktuar në skajin e saj të brendshëm në një zonë që përbën kufirin e ndarjes midis pjesës cilindrike (5) dhe pjesës pjesa gjysmësferike (6), dhe duke përcaktuar gjithashtu një pjesë të skajit unazor të një vrime të brendshme relative (8); sediljea unazore (7), në përdorim, strehon një gominë vulosëse (9).

5. Trupi rrezatues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku çdo nyje lidhëse rotative (3) ka pjesën cilindrike (5) të pajisur me një fije të brendshme për bashkim me kanalit dytësor tubular përkatës (4).

6. Trupi rrezatues sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku pjesa pjesërisht hemisferike (6) është vendosur, në përdorim, në kanal in kryesor tubular (1) për të paktën një të tretën e diametrit të brendshëm të kanalit kryesor tubular (1).

(11) **10747**

(97) EP3679946 / 05/01/2022

(96) 20152386.7 / 26/05/2017

(22) 12/01/2022

(21) AL/P/ 2022/20

(54) **FORMULIM NEUROTOKSINE I LËNGSHËM I STABILIZUAR ME TRIPTOFAN OSE TIROZINË**

18/03/2022

(30) PCT/EP2016/062085 27/05/2016 WO

(71) Ipsen Biopharm Limited and Galderma Holding SA

Unit 9, Ash Road Wrexham Industrial Estate, Wrexham LL13 9UF, GB ;Rue d'Entre-deux-Villes, 10, 1814 La Tour-de-Peilz, CH

(72) JARSTAD, Anders (Bernadottenvägen 1 L, 756 48 Uppsala); FRIIS, Anna (Danmarks-Berga 57, 755 98 Uppsala); STAHL, Ulf (Solrosgatan 9, 75324 Uppsala); GURELL, Ann (Karlbergsvägen 71 B, Igh 1201, 113 35 Stockholm); AGREN, Barbro (Ytterocke 212, 830 02 Mattmar); EDSTROM, Emilia (Oslogatan 61, 75264 Uppsala) ;PICKETT, Andrew (Halsomsvägen 35, 757 57 Uppsala)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një përbërje e lëngshme që përmban një neurotoksinë proteinike, një surfaktant, një amino acid të përzgjedhur nga triptofani dhe tirozina, një zbutës që përmban jone natriumi, klori dhe fosfati,

ku përbërja e lëngshme e përmendur ka një pH ndërmjet 5.5 dhe 8,

ku përbërja e përmendur nuk përmban proteina shtazore, dhe

ku përbërja e lëngshme e përmendur është e qëndrueshme për 2 muaj në 2-8 °C.

2. Një përbërje e lëngshme sipas pretendimit 1, ku surfaktanti i përmendur është një surfaktant jo-jonik.
3. Një përbërje e lëngshme sipas pretendimit 2, ku surfaktanti jo-jonik i përmendur është një polisorbato, preferueshëm Polisorbat 20, Polisorbat 60 ose Polisorbat 80.
4. Një përbërje e lëngshme sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku amino acidi i përmendur është triptofan, preferueshëm L-triptofan.
5. Një përbërje e lëngshme sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku zbutësi i përmendur për më tej përmban jone kaliumi; dhe/ose

ku përbërja e përmendur ka një pH ndërmjet 6.0 dhe 7.5; dhe/ose

ku jo më shumë se 30% humbje në veprimtarinë proteolitike jashtëqelizore ndodh gjatë 2, 3, 6, 12, 18, 24 ose 36 muajsh në 5 °C.

6. Një përbërje e lëngshme sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku neurotoksina proteinike e përmendur është një neurotoksinë botulinike e përzgjedhur nga një neurotoksinë botulinike natyrore në formë komplekse, një neurotoksinë botulinike natyrore me pastërti të lartë dhe një neurotoksinë botulinike rikombinuere; preferueshëm ku neurotoksina botulinike e përmendur është një neurotoksinë botulinike rikombinuere e përzgjedhur nga një neurotoksinë botulinike A, B, C, D, E, F ose G, një neurotoksinë botulinike e modifikuar dhe një neurotoksinë botulinike kimerike.
7. Një përbërje e lëngshme sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku përbërja e lëngshme e përmendur përmban:
 - 4 deri në 10000 njësi LD₅₀ të neurotoksinës botulinike për mL,
 - 0.001 deri në 15% v/v polisorbato,
 - 0.1 deri në 5 mg/mL triptofan,
 - 10 deri në 500 mM NaCl,
 - 1 deri në 50 mM KCl,
 - 1 deri në 100 mM fosfat Natriumi,

ka një pH ndërmjet 5.5 dhe 8, dhe është e qëndrueshme për 12 muaj në 5°C.

8. Një përbërje e lëngshme sipas pretendimit 7, ku përbërja e lëngshme e përmendur përmban:
 - 10 deri në 2000 njësi LD₅₀ të neurotoksinës botulinike për mL,
 - 0.05 deri në 0.2% v/v polisorbato 80,
 - 0.1 deri në 5 mg/mL triptofan,
 - 25 deri në 300 mM NaCl,
 - 1 deri në 10 mM KCl,
 - 2 deri në 50 mM fosfat Natriumi,

ka një pH ndërmjet 6.0 dhe 7.5, dhe është e qëndrueshme për 18 muaj në 5°C.

9. Një përbërje e lëngshme sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur në terapi.

10. Një përbërje e lëngshme sipas pretendimit 9 për tu përdorur në trajtimin ose parandalimin e çrregullimeve muskulare, çrregullimeve neuromuskulare, çrregullimeve neurologjike, çrregullimeve oftalmologjike, çrregullimeve të dhimbjes, çrregullimeve psikologjike, çrregullimeve artikulare, çrregullimeve inflamatore, çrregullimeve endokrine ose çrregullimeve urologjike.
11. Përdorimi i përbërjes së lëngshme sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 në mjekësinë estetike, për shembull për të trajtuar ose për të parandaluar rrudhat e lëkurës, veçanërisht rrudhat e fytyrës të tilla si shenjat e vrenjtjes së fytyrës, rrudhat e kontureve të syve, shenjave glabellare të vrenjtjes, gojës së rënë, rrudhave të qafës (shiritat platizmale), rrudhat e mjekrës (mentalis, lëkura e portokallit, mjekra me gropa), rrudhat e ballit, rrudhat e “lëkurës së gërvishtur, trajtimi i ngritjes së hundës ose rrudhat e gjumit.
12. Përdorimi i një aminoacidi të përzgjedhur nga triptofani dhe tirozina për të mbrojtur një neurotoksinë proteinike nga degradimi në një përbërje të lëngshme e cila nuk ka proteina me origjinë shtazore, ku përbërja e lëngshme mbetet e qëndrueshme për 2 muaj në 2-8 °C.
13. Përdorimi sipas pretendimit 12, ku aminoacidi i përmendur është triptofan.
14. Përdorimi sipas pretendimit 12 ose 13, ku neurotoksina proteinike e përmendur është një neurotoksinë botulinike.
15. Përdorimi sipas pretendimit 12, ku aminoacidi i përmendur është përdorur në kombinim me një surfaktant dhe një zbutës që përmban natrium, klor dhe jone fosfati, dhe përbërja e lëngshme e përmendur ka një pH ndërmjet 5.5 dhe 8.

TRANSFERIMI I PRONËSISË

(11) 8458
(21) AL/P/ 2019/437
(54) PAJISJE PËRZJERËSE PËR KONTENIERË TEK OSE TË SHUMËFISHTË
(97) EP3310321 / 17/04/2019
(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, US
(74) Eno DODBIBA
RR."Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

(11) 10728
(21) AL/P/ 2021/690
(54) PAJISJE ATOMIZUESE DHE CIGARE ELEKTRONIKE QË PËRMBAN NJËJTËN
(97) EP3718420 / 23/06/2021
(73) MVH I, Inc.
90 State Street, Suite 700, Office 40, Albany, New York (NY) 12207, US
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

NDRYSHIMI I EMRIT TË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 8658
(21) AL/P/ 2019/654
(54) PIKOLINATET 4-AMINO-6-(HETEROCIKLIK) DHE PËRDORIMI I TYRE SI HERBICIDE
(97) EP2970187 / 26/06/2019
(73) Corteva Agriscience LLC
9330 Zionsville Road, Indianapolis IN 46268-1054, US
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(11) 8973
(21) AL/P/ 2020/25
(54) KOMPOZIMI I FRENUESIT TË NITRIFIKIMIT TË MIKROKAPSULUAR
(97) EP3137437 / 23/10/2019
(73) Corteva Agriscience LLC
9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268, US
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

NDRYSHIMI I ADRESËS TË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 8458
(21) AL/P/ 2019/437
(54) PAJISJE PËRZJERËSE PËR KONTENIERË TEK OSE TË SHUMËFISHTË
(97) EP3310321 / 17/04/2019
(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, US
(74) Eno DODBIBA
RR."Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

(11) 9946
(21) AL/P/ 2020/741
(54) PËRDORIMI I FRENUESVE TË MIOSTATINËS DHE TERAPI TË KOMBINUARA
(97) EP3368069 / 05/08/2020
(73) Scholar Rock, Inc.
301 Binney Street, 3rd Floor, , Cambridge, MA 02142, US
(74) Ela SHOMO PANIDHA
Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(11) 9934
(21) AL/P/ 2020/807
(54) PËRBËRJE DHE METODA PËR MODULIMIN E FAKTORIT TË RRITJES
(97) EP2981822 / 02/09/2020
(73) Scholar Rock, Inc.
301 Binney Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US
(74) Ela SHOMO PANIDHA
Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(11) 10743
(21) AL/P/ 2022/13
(54) MODULATORË CCR2
(97) EP3297438 / 20/10/2021
(73) ChemoCentryx, Inc.
835 Industrial Road, Suite 600, San Carlos, California 94070, US
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)