



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 14/2022

Tiranë më, 16 Maj 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 pronësisë	95
Change of Ownership	
Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....	98
Change of address	
Korrigjime(grant)	100
Corrections(grant)	
Korrigjime(transferim pronësie)	102
Corrections(change of ownership)	

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) Pretendtimet
- (71) Emri dhe adresa e aplikuesit
- (72) Emri/ Adresa e Shpikësit
- (73) Emri dhe adresa dhe pronarit të patentës
- (96) Numri dhe data ndërkombëtare e aplikimit
- (97) Numri dhe data Nderkombëtare e publikimit

Kodet e shteteve

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

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

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

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

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **10874**

(97) EP3288379 / 03/11/2021

(96) 16789830.3 / 29/04/2016

(22) 18/01/2022

(21) AL/P/ 2022/37

(54) **PËRBËRJE PEPTIDE DHE METODA TË PËRDORIMIT TË TYRE**

06/05/2022

(30) 201562155711 P 01/05/2015 US

(71) The Regents of the University of Michigan and ONL Therapeutics, Inc.

Office of Technology Transfer 1600 Huron Parkway, 2nd Floor, Ann Arbor, MI 48109-2590, US ;524 S. Main St., Ste 110 Ann Arbor, MI 48104, US

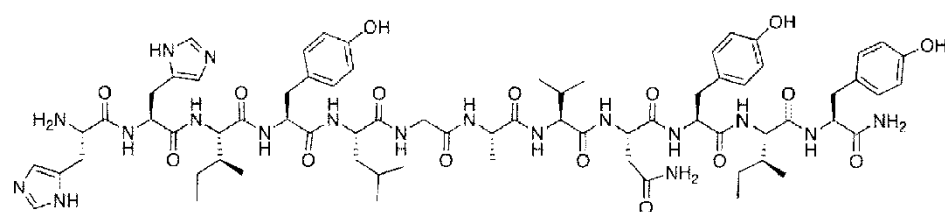
(72) BESIRLI, Cagri, G. (1600 Argyle Cres., Ann Arbor, MI 48103); BRIDGES, Alexander, J. (3389 Surrey Drive, Saline, MI 48176); FRESHLEY, John, K. (655 Green Road, Ann Arbor, MI 48105); HUNKE, William, A. (505 Sweetspride Court, Middletown, DE 19709); JOHNSON, Linda, L. (1522 Arborview Boulevard, Ann Arbor, MI 48103); SMITH, Francis, X. (22 Fox Run Lane, Salem, NH 03079); SYLVAIN, Ethan (48 Mammoth Rd., Hooksett, NH 03106) ;ZACKS, David, N. (2070 Delaware Drive, Ann Arbor, MI 48103)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës 1,



(Formulës I)

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

2. Një kripë poliacetate ose kripë triacetate e Përbërjes së Pretendimit 1.

3. Një kompozim që përfshin përbërjen ose kripën e Pretendimit 1 ose Pretendimit 2, dhe një transportues farmaceutik të konfiguruar për shpërndarje okulare.

4. Kompozimi i pretendimit 3, ku kompozimi është formuluar për administrim intraokular, intravitreal ose periokular.

5. Kompozimi i Pretendimit 3 ose Pretendimit 4, ku përbërja brenda kompozimit mbron qelizat e shkëputura të fotoreceptorit të retinës, parandalon apoptozën ose nekroptozën në qelizat e epitelit të pigmentit të retinës së syrit, ose parandalon apoptozën ose nekroptozën në qelizat e ganglioneve retinës të syrit.

- 6.** Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 3-5, që përfshin më tej të paktën një surfaktant jo-jonik.
- 7.** Kompozimi i Pretendimit 6, ku të paktën një surfaktant jo-jonik zgjidhet nga grupi i përbërë nga Polisorbate 80, Polisorbate 20, Poloksamer 407 dhe Tiloksapol.
- 8.** Kompozimi i Pretendimit 6 ose Pretendimit 7, ku të paktën një surfaktant jo-jonik formon afërsisht 0.01%-20% w/w të kompozimit, ose ku të paktën një surfaktant jo-jonik formon afërsisht 0.05%-10 % w/w të kompozimit, ose ku të paktën një surfaktant jo-jonik formon afërsisht 0,25%-3% w/w të kompozimit.
- 9.** Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 6 deri në 8, ku dy ose më shumë surfaktantë jojonikë janë përdorur në një raport që optimizon parametra të tillë si farmakokinetika vitreale ose retinale për t'iu përshtatur indikacionit që po trajtohet, qoftë akut apo kronik, të tillë që sasia totale e surfaktantit jo-jonik të shtuar është 0,01-20% w/w e kompozimit.
- 10.** Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 3-9, që përfshin më tej të paktën një nga propilen glikol dhe dimetilsulfoksid.
- 11.** Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 3-9, që përfshin më tej një bashkëtretës organik; në mënyrë opsionale ku bashkëtretësi organik formon afërsisht 1%-50% w/w të kompozimit; afërsisht 1%-20% w/w të kompozimit, ose afërsisht 1%-5% w/w të kompozimit.
- 12.** Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 3-11, ku kompozimi ka një pH në rangun 2.5-6.0.
- 13.** Përbërja ose krija e Pretendimit 1 ose Pretendimit 2 për përdorim në parandalimin e apoptozës së ndërmjetësuar nga Fas ose TRAIL në fotoreceptorët e syrit, për përdorim në parandalimin e apoptozës ose nekroptozës në qelizat e epitelit të pigmentit të retinës së syrit, ose për përdorim në parandalimin e apoptozës ose nekroptozës në qelizat ganglione të retinës.
- 14.** Përbërja ose krija e Pretendimit 1 ose Pretendimit 2 për përdorim në trajtimin e shkëputjes së retinës, vdekjes së qelizave të epitelit të pigmentit të retinës, ose vdekjes së qelizave ganglionale të retinës, ose për të parandaluar sëmundjet ose gjendjet e qelizave ganglione të retinës.

15. Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 3-12 për përdorim në një metodë të trajtimit të një gjendjeje okulare, sëmundjeje, ose gjendjeje ose sëmundjeje që prek shëndetin okular në një subjekt që vuan nga gjendja okulare, sëmundje, ose gjendje ose sëmundje që prek shëndetin okular.

16. Kompozimi për përdorim sipas Pretendimit 15, ku gjendja okulare, sëmundja ose gjendja ose sëmundja që prek shëndetin okular është zgjedhur nga lista që përbëhet nga shkëputja e retinës, degjenerimi makular, degjenerimi makular i lidhur me moshën, degjenerimi makular jo-eksudativ i lidhur me moshën, degjenerimi makular eksudativ i lidhur me moshën, neovaskularizimi koroidal, retinopatia, retinopatia diabetike, neuroretinopatia akute dhe kronike makulare, korioretinopatia seroze qendrore, edema makulare, edema makulare cistoide, edemë makulare diabetike, uveitis/retinitis/koroiditi, epiteliopatia e pigmentit plakoid multifokal, Sëmundja Behcet, retinokoroidopatia e shpendëve, infektive (sifilizi, sëmundja Lyme, tuberkulozi, toksoplazmoza), uveiti, uveiti i ndërmjetëm (pars planitis), uveiti anterior, koroiditi multifokal, sindroma e pikave të bardha të shumëfishta (MEWDS), sarkoidoza okulare, skleriti posterior, koroiditi serpignoz, fibroza subretinale, sindroma e uveitit, sindroma Vogt-Koyanagi-Harada; sëmundja okluzive arteriale e retinës, mbyllje e venës qendrore të retinës, koagulopati intravaskulare e shpërndarë, mbyllje e venave të degëzuara të retinës, ndryshime hipertensive të fundusit, sindroma ishemike okulare, mikroaneurizmat arteriale të retinës, sëmundja Coats, telangiektazia parafoveale, hemi-retina, mbyllja e venave, papiloflebiti, mbyllja e arteries qendrore të retinës, mbyllja e degëve të arteries së retinës, sëmundja e arteries karotide (CAD), angiti i degëve të ngrira, retinopatia e qelizave drapërfomë dhe hemoglobinopati të tjera, vija angioide, vitreoretinopati familjare eksudative, Sëmundja Eales, oftalmia simpatike, sëmundja uveitike e retinës, shkëputja e retinës, trauma, lazeri, PDT, fotokoagulimi, hipoperfuzioni gjatë operacionit, retinopatia nga rrezatimi, retinopatia e transplantit të palcës kockore, retinopatia vitreale proliferative dhe membranat epiretinale, retinopatia proliferative diabetike, histoplazmoza okulare, toksoplazmoza okulare, sindroma e histoplazmozës okulare (OHS), endoftalmi, toksoplazmoza, sëmundjet e retinës të lidhura me infeksionin HIV, sëmundja koroidale e lidhur me infeksionin HIV, sëmundja uveitike e shoqëruar me infeksionin HIV, retiniti viral, nekroza akute e retinës, nekroza progresive e retinës së jashtme, sëmundjet mykotike të retinës, sifilizi okular, tuberkulozi okular, neuroretiniti me përhapje të njëanshme subakute, miza, retiniti pigmentoz, çrregullime sistemike me distrofi të retinës shoqëruese, verbëri kongjenitale stacionare gjatë natës, distrofi konike, sëmundja e Stargardt, fundus flavimakulatus, sëmundja e Best-it, distrofia e modelit të epitelit të pigmentit të retinës, retinoschisis e lidhur me X, distrofia e fundusit të Sorsby, makulopatia beninje koncentrike, distrofia kristaline e Bietti, pseudoksantoma elastikum, shkëputja e retinës, vrima makulare, çarje gjigante e retinës, sëmundje e retinës e lidhur me tumorin, hipertrofia kongjenitale e RPE-së, melanoma posteriore uveale, hemangioma koroidale, osteoma koroidale, metastaza koroidale, hamartoma

e kombinuar e retinës dhe epitelit të pigmentit të retinës, retinoblastoma, tumoret vazoproliferative të fundusit okular, astrocitoma e retinës tumoret intraokulare limfoide, koroidopatia e brendshme, pigmentepiteliopatia akute multifokale posteriore plakoide, degjenerimi miopik i retinës, homeostaza jonormale e epitelit të pigmentit të retinës, epiteliti akut i pigmentit të retinës, glaukoma, distrofitë ose displazitë e kornesë, ose homeostaza jo normale e retinës -RPE (epiteli i pigmentit të retinës).

17. Kompozimi për përdorim sipas Pretendimit 15, ku metoda përfshin administrimin e kompozimit në një sasi të mjaftueshme për të zbutur vdekjen e qelizave fotoreceptore brenda subjektit, ku vdekja e qelizave fotoreceptore është apoptoza e fotoreceptorit të ndërmjetësuar nga Fas- ose TRAIL; ose në një sasi të mjaftueshme për të rritur mbijetesën e fotoreceptorëve brenda subjektit në fjalë.

18. Kompozimi për përdorim sipas çdonjërit prej Pretendimeve 15-17, me administrim intraokular, intravitreal ose periokular te subjekti.

19. Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 3-12 për përdorim në një metodë të trajtimit të shpërndarjes së retinës.

20. Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 3-12 për përdorim në një metodë të trajtimit të glaukomës.

21. Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 3-12 për përdorim në një metodë të trajtimit të degjenerimit makular.

22. Kompozimi për përdorim sipas Pretendimit 21, ku degjenerimi makular është degjenerim makular i lidhur me moshën, degjenerim makular jo-eksudativ i lidhur me moshën, ose degjenerim makular eksudativ i lidhur me moshën.

23. Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 3-12 për përdorim në një metodë të trajtimit të retinitit pigmentoz.

24. Kompozimi i çdonjërit prej Pretendimeve 3-12 për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundjeje vaskulare, ku sëmundja vaskulare është sëmundje okluzive e arterieve të retinës ose mbyllje e venës qendrore të retinës.

- 25.** Kompozimi për përdorim sipas çdonjërit prej Pretendimeve 19-24, me administrim intraokular, intravitreal ose periokular te një subjekt.
- 26.** Përbërja e Pretendimit 1 për përdorim në një metodë të trajtimit të shkëputjes së retinës.
- 27.** Përbërja e Pretendimit 1 për përdorim në një metodë të trajtimit të glaukomës.
- 28.** Përbërja e Pretendimit 1 për përdorim në një metodë të trajtimit të degjenerimit makular.
- 29.** Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 28, ku degjenerimi makular është degjenerim makular i lidhur me moshën, degjenerim makular jo-eksudativ i lidhur me moshën, ose degjenerim makular eksudativ i lidhur me moshën.
- 30.** Përbërja e Pretendimit 1 për përdorim në një metodë të trajtimit të retinitit pigmentoz.
- 31.** Përbërja e Pretendimit 1 për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundjeje vaskulare, ku sëmundja vaskulare është sëmundje okluzive e arterieve të retinës ose mbyllje e venës qendrore të retinës.
- 32.** Përbërja për përdorim sipas çdonjërit prej Pretendimeve 26-31, me administrim intraokular, intravitreal ose periokular te një subjekt.
- 33.** Kripa e Pretendimit 2 për përdorim në një metodë të trajtimit të shkëputjes së retinës.
- 34.** Kripa e Pretendimit 2 për përdorim në një metodë të glaukomës.
- 35.** Kripa e Pretendimit 2 për përdorim në një metodë të trajtimit të degjenerimit makular.
- 36.** Kripa për përdorim sipas Pretendimit 35, ku degjenerimi makular është degjenerim makular i lidhur me moshën, degjenerim makular jo-eksudativ i lidhur me moshën, ose degjenerim makular eksudativ i lidhur me moshën.
- 37.** Kripa e Pretendimit 2 për përdorim në një metodë të trajtimit të retinitit pigmentoz.

38. Kripa e Pretendimit 2 për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundjeje vaskulare, ku sëmundja vaskulare është sëmundje okluzive e arterieve të retinës ose mbyllje e venës qendrore të retinës.

39. Kripa për përdorim sipas çdonjërit prej Pretendimeve 33-38, me administrim intraokular, intravitreal ose periokular te një subjekt.

(11) **10885**

(97) EP3762368 / 26/01/2022

(96) 19768926.8 / 07/03/2019

(22) 31/01/2022

(21) AL/P/ 2022/59

(54) **PËRBËRËSIT DIOL AMINPIRAZIN SI FRENUESIT PI3K-Y**

10/05/2022

(30) 201862640276 P 08/03/2018 US; 201862702230 P 23/07/2018 US and 201862745873 P 15/10/2018 US

(71) Incyte Corporation

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

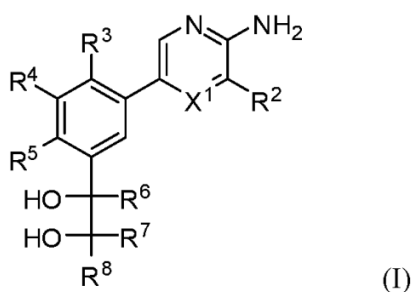
(72) SHEPARD, Stacey (1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); SHAO, Lixin (1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); FALAHATPISHEH, Nikoo (1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); COMBS, Andrew P. (1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803)

(74) Gentjan Hasa

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

(57)

1. Një përbërës i Formulës (I):



(I)

ose njëkripë e tij farmaceutikisht e pranueshme; ku:

X¹ është NoseCR¹;

R¹ është zgjedhur nga H, D, halo, C₁-alkil, C₁-alkoksi, C₂-alkenil, C₂-alkinil, C₁-haloalkil, C₁-haloalkoksi, CN, OH, dhe NH₂;

R² është C(O)NRC¹Rd¹;

R³, R⁴ dhe R⁵ janë secila të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga H, D, halo, CN, OH, C₁-alkil, C₁-haloalkil, C₂-alkenil, C₂-alkinil, C₁-alkoksi, C₁-haloalkoksi, cian-C₁-alkil,

HO-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi-C₁₋₆alkil, C₃₋₆cikloalkil, amin, C₁₋₆alkilamin, di(C₁₋₆alkil)amin, dhe C(O)NR^CR^d, ku C₁₋₆alkil është sipas dëshirës i zëvendësuar nga 1,2,3,4,5, ose 6D;

R⁶, R⁷ dhe R⁸ janë secila të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga H, D, C₁₋₆alkil, C₁₋₆haloalkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₆₋₁₀aril, C₃₋₁₀cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₁₀cikloalkil-C₁₋₆alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)NR^{c3}(OR^{a3}), C(O)OR^{a3}, C(=NRE³)R^{b3}, C(=NOH)R^{b3}, C(=NCN)R^{b3}, dhe C(=NRE³)NR^{c3}R^{d3}, ku C₁₋₆alkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₆₋₁₀aril, C₃₋₁₀cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₁₀cikloalkil-C₁₋₆alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil- e R⁶, R⁷, dhe R⁸ janë secila sipas dëshirës të zëvendësuar me 1,2,3,4,5,6,7, ose 8 zëvendësues R^B të zgjedhur në mënyrë të pavarur; dhe ku C₁₋₆haloalkil i R⁶, R⁷, ose R⁸ është i zëvendësuar sipas dëshirës nga 1,2,3, ose 4 zëvendësues Y të zgjedhur në mënyrë të pavarur; secili Y është i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga D, halo, C₁₋₆alkil, dhe C₁₋₆haloalkil;

ose zëvendësuesit R⁶ dhe R⁷, sëbashku me unazën e atomeve të e cila ato janë lidhur formojnë një C₃₋₁₀cikloalkil ose heterocikloalkil 4-7 anëtarë, secili prej tyre është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2,3, ose 4 zëvendësues R^B të përzgjedhur në mënyrë të pavarur; ose zëvendësuesit R⁷ dhe R⁸, sëbashku me unazën e atomeve të e cila ato janë lidhur formojnë një C₃₋₁₀cikloalkil ose heterocikloalkil 4-7 anëtarë, secila prej tyre është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2,3, ose 4 zëvendësues R^B të përzgjedhur në mënyrë të pavarur; R^c dhe R^d janë secila të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₆alkil, C₁₋₆haloalkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₆₋₁₀aril, C₃₋₇cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₇cikloalkil-C₁₋₆alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, ku C₁₋₆alkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₆₋₁₀aril, C₃₋₇cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₇cikloalkil-C₁₋₆alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil- i R^c dhe R^d, janë secila e zëvendësuar sipas dëshirës me 1,2,3,4,5,6,7, ose 8 zëvendësues R^M të zgjedhur në mënyrë të pavarur; çdo R^{c1} dhe R^{d1} është në mënyrë të pavarur e zgjedhur nga H, C₁₋₆alkil, C₁₋₆haloalkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₃₋₁₀cikloalkil, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₁₀cikloalkil-C₁₋₆alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, ku C₁₋₆alkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₃₋₁₀cikloalkil, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₁₀cikloalkil-C₁₋₆alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil- e R^{c1} dhe R^{d1} janë secila sipas dëshirës të zëvendësuar me 1,2,3,4,5,6,7, ose 8 zëvendësues R^A të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

ose, cilado R^{c1} dhe R^{d1}, e lidhur te i njëjti atom N, bashkë me atomin N te i cili ato janë lidhur, formojnë një grup heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7- anëtarë, ku

grupi heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7- anëtarështë i zëvendësuar sipas dëshirës me 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ose 8 zëvendësues R^A të përzgjedhur në mënyrë të pavarur; secila R^A , R^B , R^C , dhe R^D është në mënyrë të pavarur e zgjedhur nga H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_{6-10} aril- C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, dhe (4-10 membered heterocikloalkil)- C_{1-6} alkil-, ku C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_{6-10} aril- C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil- e R^A , R^B , R^C , dhe R^D janë secila e zëvendësuar sipas dëshirës me 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ose 8 zëvendësues R^B të zgjedhur në mënyrë të pavarur; ose, cilado R^C dhe R^D , e lidhur te i njëjti atom N, së bashku me atomin N te i cili ato janë lidhur, formojnë një heteroaril-5 ose 6-anëtarë ose një grup heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarë, ku heteroaril 5- ose 6- anëtarë ose grupi heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarështë i zëvendësuar sipas dëshirës me 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ose 8 zëvendësues R^B të zgjedhur në mënyrë të pavarur; secila R^E është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, OH, CN, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} haloalkoksi, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_{6-10} aril- C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-; secila R^A është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga D, halo, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-7} cikloalkil, 5-10 membered heteroaril, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_{6-10} aril- C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, CN, NO_2 , OR^A , SR^A , $NHOR^A$, $C(O)R^B$, $C(O)NRC^4R^D$, $C(O)NRC^4(OR^B)$, $C(O)OR^A$, $OC(O)R^B$, $OC(O)NRC^4R^D$, NRC^4R^D , $NRC^4NRC^4R^D$, $NRC^4C(O)R^B$, $NRC^4C(O)OR^A$, $NRC^4C(O)NRC^4R^D$, $C(=NRE^4)R^B$, $C(=NOH)R^B$, $C(=NCN)R^B$, $C(=NRE^4)NRC^4R^D$, $NRC^4C(=NRE^4)NRC^4R^D$, $NRC^4C(=NRE^4)R^B$, $NRC^4C(=NOH)NRC^4R^D$, $NRC^4C(=NCN)NRC^4R^D$, $NRC^4S(O)R^B$, $NRC^4S(O)NRC^4R^D$, $NRC^4S(O)_2R^B$, $NRC^4S(O)_2NRC^4R^D$, $S(O)R^B$, $S(O)NRC^4R^D$, $S(O)_2R^B$, $S(O)_2NRC^4R^D$, $OS(O)(=NRE^4)R^B$, $OS(O)_2R^B$, SF_5 , $P(O)R^fR^g$, $4, OP(O)(OR^h)(OR^i)$, $P(O)(OR^h)(OR^i)$, dhe BR^jR^k ku C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-7} cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_{6-10} aril- C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil- e R^A është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ose 8 zëvendësues R^D të zgjedhur në mënyrë të pavarur; secila R^B është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga D, halo, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-7} cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_{6-10} aril- C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6}

alkil-, (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, CN, NO₂, ORa²,
 SRA², NHORa², C(O)Rb², C(O)NRC²Rd², C(O)NRC²(ORb²), C(O)ORa², OC(O)Rb², OC(O)
 NRC²Rd², NRC²Rd², NRC²NRC²Rd², NRC²C(O)Rb², NRC²C(O)ORa²,
 NRC²C(O)NRC²Rd², C(=NRe²)Rb², C(=NOH)Rb², C(=NCN)Rb², C(=NRe²)NRC²Rd²,
 NRC²C(=NRe²)NRC²Rd², NRC²C(=NRe²)Rb², NRC²C(=NOH)NRC²Rd², NRC²C(=NCN)
 NRC²Rd², NRC²S(O)Rb²,
 NRC²S(O)NRC²Rd², NRC²S(O)₂Rb², NRC²S(O)₂NRC²Rd², S(O)Rb², S(O)NRC²Rd², S(O)₂
 Rb², S(O)₂NRC²Rd², OS(O)(=NRe²)Rb², OS(O)₂Rb², SF₅, P(O)Rf²Rg², OP(O)(OR^{h2})(ORⁱ²),
 P(O)(OR^{h2})(ORⁱ²), dhe BRj²Rk², ku C₁₋₆alkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₆₋₁₀aril, C₃₋₇
 cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₇
 cikloalkil-C₁₋₆alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10
 anëtarë)-C₁₋₆alkil- e R^B është sipas dëshirës e zëvendësuar me
 1,2,3,4,5,6,7, ose 8 zëvendësues R^M të zgjedhur në mënyrë të pavarur;
 secila Ra², Rb², Rc², dhe Rd² është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₆alkil, C₁₋₆
 haloalkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₆₋₁₀aril, C₃₋₇cikloalkil, heteroaril 5-10
 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₇cikloalkil-C₁₋₆alkil-,
 (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, ku C₁₋₆
 alkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₆₋₁₀aril, C₃₋₇cikloalkil, heteroaril 5-10
 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₇cikloalkil-C₁₋₆alkil-,
 (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-
 i Ra², Rb², Rc², dhe Rd² janë secila të zëvendësueshëm sipas dëshirës me
 1,2,3,4,5,6,7, ose 8 zëvendësues R^M të zgjedhur në mënyrë të pavarur;
 ose, cilado Rc² dhe Rd² e lidhur te i njëjti atom N, sëbashku me atomin N te i cili ato janë
 lidhur, formojnë një heteroaril 5- ose 6-anëtarë, ose një grup heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-
 anëtarë, ku heteroaril 5- ose 6-anëtarë ose grupi heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarë janë
 sipas dëshirës të zëvendësuar me 1,2,3,4,5,6,7, ose 8 zëvendësues R^M të zgjedhur në
 mënyrë të pavarur;
 secila Re² është në mënyrë të pavarur e zgjedhur nga H, OH, CN, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆
 haloalkil, C₁₋₆haloalkoksi, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₆₋₁₀aril, C₃₋₇cikloalkil, heteroaril 5-
 10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₇cikloalkil-C₁₋₆alkil-,
 (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-;
 secila Rf² dhe Rg² është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆
 haloalkil, C₁₋₆haloalkoksi, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₆₋₁₀aril, C₃₋₇cikloalkil, heteroaril 5-
 10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alkil-, C₃₋₇cikloalkil-C₁₋₆alkil-,
 (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-;
 secila Rh² dhe Ri² është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₆alkil, C₁₋₆haloalkil, C₂₋₆
 alkenil, C₂₋₆alkinil,
 C₆₋₁₀aril, C₃₋₇cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆
 alkil-, C₃₋₇cikloalkil-C₁₋₆alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-, and (heterocikloalkil
 4-10 anëtarë)-C₁₋₆alkil-;
 secila Rj² dhe Rk² është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH, C₁₋₆alkoksi, dhe C₁₋₆
 haloalkoksi;

ose cilado RJ^2 dhe Rk^2 e lidhur te i njëjti atom B, sëbashku me atomin B te i cili ata janë lidhur, formojnë një grup heterocikloalkil 5- ose 6-anëtarë sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2,3,ose4 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_1 -6alkildhe C_1 -6haloalkil; secila Ra^4, Rb^4, Rc^4 , dhe Rd^4 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_1 -6alkil, C_1 -6haloalkil, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10 aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10 aril- C_1 -6 alkil-, C_3 -7 cikloalkil- C_1 -6 alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_1 -6 alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_1 -6alkil-, ku C_1 -6alkil, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10 aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10 aril- C_1 -6alkil-, C_3 -7cikloalkil- C_1 -6 alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_1 -6 alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_1 -6alkil- e Ra^4, Rb^4, Rc^4 , dhe Rd^4 janë secila sipas dëshirës të zëvendësuar me 1,2,3,4,5,6,7,ose8 zëvendësues R^D i zgjedhur në mënyrë të pavarur;

ose, cilado RC^4 dhe Rd^4 e lidhur te i njëjti atom N, bashkë me atomin N te i cili ato janë lidhur, formojnë një heteroaril 5- ose 6-anëtarë ose një grup heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarë, ku heteroaril 5- ose 6-anëtarë ose grupi heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarë është i zëvendësuar në mënyrë të pavarur me 1,2,3,4,5,6,7, ose8 zëvendësues R^D të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila Re^4 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, OH, CN, C_1 -6alkil, C_1 -6alkoksi, C_1 -6haloalkil, C_1 -6haloalkoksi, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10 aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10 aril- C_1 -6alkil-, C_3 -7cikloalkil- C_1 -6 alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_1 -6 alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_1 -6alkil-;

secila Rf^4 dhe Rg^4 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_1 -6alkil, C_1 -6alkoksi, C_1 -6haloalkil, C_1 -6haloalkoksi, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10 aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10 aril- C_1 -6alkil-, C_3 -7cikloalkil- C_1 -6 alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_1 -6 alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_1 -6alkil-;

secila Rh^4 dhe Ri^4 është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_1 -6alkil, C_1 -6haloalkil, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10 aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10 aril- C_1 -6alkil-, C_3 -7cikloalkil- C_1 -6alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_1 -6alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_1 -6alkil-;

secila Rj^4 dhe Rk^4 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH, C_1 -6alkoksi, and C_1 -6haloalkoksi;

ose cilado RJ^4 dhe Rk^4 e lidhur me të njëjtin atom B, bashkë me atomin B te i cili ato janë lidhur, formojnë një grup heterocikloalkil 5- ose 6-anëtarë i zëvendësuar sipas dëshirës me 1,2,3,ose4 zëvendësues sipas dëshirës të zgjedhur nga C_1 -6alkildhe C_1 -6haloalkil;

secila R^D është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, D, halo, C_1 -6alkil, C_1 -6haloalkil, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10 aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10 aril- C_1 -6alkil-, C_3 -7 cikloalkil- C_1 -6 alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_1 -6 alkil-, (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_1 -6alkil-,

CN, NO_2 , ORa^5 , SRa^5 ,

$NHORa^5$, $C(O)Rb^5$, $C(O)NRC^5Rd^5$, $C(O)NRC^5(oRb^5)$, $C(O)ORa^5$, $OC(O)Rb^5$, $OC(O)NRC^5Rd^5$, NRC^5Rd^5 , $NRC^5NRC^5Rd^5$,

$\text{NRC}^5\text{C}(\text{O})\text{Rb}^5, \text{NRC}^5\text{C}(\text{O})\text{ORa}^5, \text{NRC}^5\text{C}(\text{O})\text{NRC}^5\text{Rd}^5, \text{C}(=\text{NRe}^5)\text{Rb}^5, \text{C}(=\text{NOH})\text{Rb}^5, \text{C}(=\text{NCN})\text{Rb}^5,$
 $\text{C}(=\text{NRe}^5)\text{NRC}^5\text{Rd}^5, \text{NRC}^5\text{C}(=\text{NRe}^5)\text{NRC}^5\text{Rd}^5, \text{NRC}^5\text{C}(=\text{NRe}^5)\text{Rb}^5, \text{NRC}^5\text{C}(=\text{NOH})\text{NRC}^5\text{Rd}^5,$
 $\text{NRC}^5\text{C}(=\text{NCN})\text{NRC}^5\text{Rd}^5, \text{NRC}^5\text{S}(\text{O})\text{Rb}^5, \text{NRC}^5\text{S}(\text{O})\text{NRC}^5\text{Rd}^5, \text{NRC}^5\text{S}(\text{O})_2\text{Rb}^5,$
 $\text{NRC}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NRC}^5\text{Rd}^5, \text{S}(\text{O})\text{Rb}^5, \text{S}(\text{O})\text{NRC}^5\text{Rd}^5, \text{S}(\text{O})_2\text{RC}^5, \text{S}(\text{O})_2\text{NRC}^5\text{Rd}^5, \text{OS}(\text{O})(=\text{NRe}^5)\text{Rb}^5,$
 $\text{OS}(\text{O})_2\text{Rb}^5, \text{SF}_5,$
 $\text{P}(\text{O})\text{Rf}^5\text{Rg}^5, \text{OP}(\text{O})(\text{OR}^h5)(\text{OR}^i5), \text{P}(\text{O})(\text{OR}^h5)(\text{OR}^i5),$ dhe BRj^5Rk^5 , ku C_{1-6} alkil, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10aril- C_{1-6} alkil-, C_3 -7cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (5-10 membered heteroaril)- C_{1-6} alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil- e RD^5 janë secila sipas dëshirës e zëvendësuar me 1,2,3,ose 4 zëvendësues RE^5 të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila $\text{Ra}^5, \text{Rb}^5, \text{RC}^5$, dhe RD^5 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10 aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10 aril- C_{1-6} alkil-, C_3 -7cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, dhe (membered heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, ku C_{1-6} alkil, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10aril- C_{1-6} alkil-, C_3 -7cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil- e $\text{Ra}^5, \text{Rb}^5, \text{RC}^5$, dhe RD^5 janë të zëvendësuar sipas dëshirës me 1,2,3,ose 4 zëvendësues RE^5 të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

ose, cilado RC^5 dhe RD^5 e lidhur te i njëjti atom, bashkë me atomin N te i cili ato janë lidhur, formojnë një heteroaril 5- ose 6-anëtarë ose një grup heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarë, ku heteroaril 5- ose 6-anëtarë ose grupi heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarë është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2,3,ose 4 zëvendësues RE^5 të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila RE^5 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, OH, CN, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} haloalkoksi, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10aril- C_{1-6} alkil-, C_3 -7cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-;

secila Rf^5 dhe Rg^5 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} haloalkoksi, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10aril- C_{1-6} alkil-, C_3 -7cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-;

secila Rh^5 dhe Ri^5 është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_2 -6alkenil, C_2 -6alkinil, C_6 -10aril, C_3 -7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10aril- C_{1-6} alkil-, C_3 -7cikloalkil- C_{1-6} alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_{1-6} alkil-;

secila Rj^5 dhe Rk^5 është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH, C_{1-6} alkoksi, dhe C_{1-6} haloalkoksi;

ose cilado Rj^5 dhe Rk^5 e lidhur te i njëjti atom B, sëbashku me atomin B te i cili ato janë lidhur formojnë një grup heterocikloalkil 5- ose 6- anëtarë sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2,3,ose 4 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_{1-6} alkil dhe C_{1-6} haloalkil;

secila R^E është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H,D,halo,C₁-galkil,C₁-ghaloalkil,C₂-galkenil,C₂-galkinil,C₆-10aril,C₃-7cikloalkil,heteroaril 5-10 anëtarë,heterocikloalkil 4-10 anëtarë,C₆-10aril-C₁-galkil-,C₃-7cikloalkil-C₁-galkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁-galkil-, dhe(heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁-galkil-, CN,NO₂,OR^{a6}, SR^{a6}, NHOR^{a6},C(O)R^{b6},C(O)NR^{c6}R^{d6},C(O)NR^{c6}(OR^{b6}),C(O)OR^{a6},OC(O)R^{b6},OC(O)NR^{c6}R^{d6},NR^{c6}R^{d6},NR^{c6}NR^{c6}R^{d6},NR^{c6}C(O)R^{b6},NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6},C(=NR^{e6})R^{b6},C(=NOH)R^{b6},C(=NCN)R^{b6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6},NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6},NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}, NR^{c6}C(=NOH)NR^{c6}R^{d6},NR^{c6}C(=NCN)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6},NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6},NR^{c6}S(O)₂R^{b6},NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6},S(O)R^{b6},S(O)NR^{c6}R^{d6},S(O)₂R^{c6},S(O)₂NR^{c6}R^{d6},OS(O)(=NR^{e6})R^{b6},OS(O)₂R^{b6},SF₅,P(O)R^{f6}R^{g6},OP(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶),P(O)(OR^{h6})(ORⁱ⁶), dheBR^{j6}R^{k6}, ku C₁-galkil,C₂-galkenil, C₂-galkinil,C₆-10aril,C₃-7cikloalkil,heteroaril 5-10 anëtarë,heterocikloalkil 4-10 anëtarë,C₆-10aril-C₁-galkil-,C₃-7cikloalkil-C₁-galkil-,(5-10memberedheteroaril)-C₁-galkil-, dhe(heterocikloalkil4-10anëtarë)-C₁-galkil- eR^E janë secila sipas dëshirës të zëvendësuar me 1,2,3,4,5,6,7,ose8zëvendësues R^G të zgjedhur në mënyrë të pavarur; secila R^{a6},R^{b6},R^{c6},dheR^{d6} është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H,C₁-galkil,C₁-ghaloalkil, C₂-galkenil, C₂-galkinil,C₆-10aril,C₃-7cikloalkil,heteroaril 5-10 anëtarë,heterocikloalkil 4-10 anëtarë,C₆-10aril-C₁-galkil-, C₃-7 cikloalkil-C₁-galkil-,(heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁-galkil-,dhe(heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁-galkil-, ku C₁-galkil,C₂-galkenil,C₂-galkinil,C₆-10aril,C₃-7cikloalkil,heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë,C₆-10aril-C₁-galkil-,C₃-7cikloalkil-C₁-galkil-,(heteroaril 5-10anëtarë)-C₁-galkil-,dhe(heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁-galkil- eR^{a6},R^{b6},R^{c6},dheR^{d6} janë secila sipas dëshirës e zëvendësuar me 1,2,3,4,5,6,7,ose8zëvendësues R^G të zgjedhur në mënyrë të pavarur; ose,ciladoR^{c6}dheR^{d6} lidhur te i njëjti atom N, bashkë me atomin N te i cili ato janë lidhur, formojnë njëheteroaril 5- ose 6-anëtarë osenjë grup heterocikloalkil 4-,5-,6-,ose7-anëtarë, ku heteroaril 5- ose 6-anëtarë ose grupi heterocikloalkil 4-,5-,6-,ose7-anëtarë janë sipas dëshirës të zëvendësuar me 1,2,3,4,5,6,7, ose8 zëvendësues R^G të zgjedhur në mënyrë të pavarur; secila R^{e6} është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fromH,OH,CN,C₁-galkil,C₁-galkoksi,C₁-ghaloalkil, C₁-ghaloalkoksi,C₂-galkenil,C₂-galkinil,C₆-10aril,C₃-7cikloalkil,heteroaril 5-10 anëtarë,heterocikloalkil 4-10 anëtarë,C₆-10aril-C₁-galkil-,C₃-7cikloalkil-C₁-galkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁-galkil-,dhe(heterocikloalkil 4-10 anëtarë)C₁-galkil-; secila R^{f6}andR^{g6} është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fromH,C₁-galkil,C₁-galkoksi,C₁-ghaloalkil,C₁-ghaloalkoksi,C₂-galkenil,C₂-galkinil,C₆-10aril,C₃-7cikloalkil,heteroaril 5-10 anëtarë,heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆-10aril-C₁-galkil-,C₃-7cikloalkil-C₁-galkil-,(heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁-galkil-, dhe(heterocikloalkil 4-10anëtarë)-C₁-galkil-;

secila R^H dhe R^I është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $H, C_1-6alkil, C_1-6haloalkil, C_2-6alkenil, C_2-6alkinil, C_6-10aril, C_3-7cikloalkil, heteroaril 5-10$ anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, $C_6-10aril-C_1-6alkil-, C_3-7cikloalkil-C_1-6alkil-,$ (heteroaril 5-10 anëtarë)- $C_1-6alkil-,$ dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- $C_1-6alkil-;$
secila R^J dhe R^K është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $OH, C_1-6alkoksi, dhe C_1-6haloalkoksi;$

ose cilado R^J dhe R^K e lidhur te i njëjti atom B, bashkë me atomin B te i cili ato janë lidhur, formojnë një grup heterocikloalkil 5- ose 6-anëtarë sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2,3,ose4 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $C_1-6alkildhe C_1-6haloalkil;$

secila R^G është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $H, D, halo, CN, NO_2, SF_5, C_1-6alkil, C_1-6alkoksi, C_1-6haloalkil, C_2-6alkenil, C_2-6alkinil, C_6-10aril, C_3-7cikloalkil, heteroaril 5-10$ anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, $C_6-10aril-C_1-6alkil-, C_3-7cikloalkil-C_1-6alkil-,$ (heteroaril 5-10 anëtarë)- $C_1-6alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C_1-6alkil;$ dhe

secila R^M është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $H, D, OH, NO_2, CN, halo, C_1-6alkil, C_2-6alkenil, C_2-6alkinil, C_1-6haloalkil, cian-C_1-6alkil, HO-C_1-6alkil, C_1-6alkoksi-C_1-6alkil, C_6-10aril, C_3-7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6-10aril-C_1-6alkil-, C_3-7cikloalkil-C_1-6alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- $C_1-6alkil-, (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C_1-6alkil, C_1-6alkoksi, C_1-6haloalkoksi, amin, C_1-6alkilamin, di(C_1-6alkil)amin, tio, C_1-6alkiltio, C_1-6alkilsulfinil, C_1-6alkilsulfonil, carbamil, C_1-6alkilcarbamil, di(C_1-6alkil)karbamil, karboksi, C_1-6alkilkarbonil, C_1-4alkoksikarbonil, C_1-6alkilkarbonilamin, C_1-6alkilsulfonilamin, aminsulfonil, C_1-6alkilaminsulfonil, di(C_1-6alkil)aminsulfonil, aminsulfonilamin, C_1-6alkilaminsulfonilamin, di(C_1-6alkil)aminsulfonilamin, aminkarbonilamin, C_1-6alkilamincarbonilamin, dhedi(C_1-6alkil)aminkarbonilamin.$$

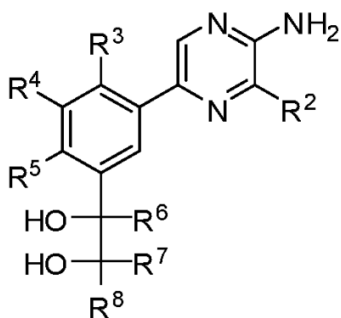
2. Përbërja e pretendimit 1,ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R^1 është $H, Dose C_1-6alkil.$
3. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve 1 dhe 2,ku secila R^A është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $D, halo, C_1-6alkil, C_1-6haloalkil, CN, OR^A, dhe NR^C R^D;$ ku $C_1-6alkil, C_2-6alkenil, dhe C_2-6alkinil e R^A$ janë secila sipas dëshirës e zëvendësuar me 1,2,3,ose4 zëvendësues R^D të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila $R^A, R^C, dhe R^D$ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $H, C_1-6alkil, dhe C_1-6haloalkil,$ ku $C_1-6alkile R^A, R^C, dhe R^D$ janë secila sipas dëshirës e zëvendësuar me 1,2,3,ose4 zëvendësues R^D të zgjedhur në mënyrë të pavarur; dhe
secila R^D është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $D, OH, CN, halo, C_1-6alkil, C_1-6haloalkil, C_1-6alkoksi, C_1-6haloalkoksi, amin, C_1-6alkilamin, dhedi(C_1-6alkil)amin.$

4. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve 1 ose 2, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku secila R^C dhe R^D është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $H, C_1-6alkil, C_2-6alkenil, C_2-$

galkinil, C₃-10cikloalkil, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆-10aril-C₁-6alkil-, C₃-10cikloalkil-C₁-6 alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁-6 alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁-6alkil-, ku C₁-6alkil, C₂-6alkenil, C₂-6alkinil, C₃-10cikloalkil, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆-10aril-C₁-6 alkil-, C₃-10cikloalkil-C₁-6alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁-6alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁-6alkil- e R^{C1}dhe R^{d1} janë secila sipas dëshirës e zëvendësuar me 1,2,3, ose 4 zëvendësues R^A të zgjedhur në mënyrë të pavarur; ose, cilado R^{C1}dhe R^{d1}, e lidhur te atomi N, bashkë me atomin N të cilin ato janë lidhur, formojnë një grup heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarë, ku grupi heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarë është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2,3, ose 4 zëvendësues R^A të zgjedhur në mënyrë të pavarur.

5. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-4, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁴ është H, D, ose C₁-6alkil, ku C₁-6alkil është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2, ose 3D.
6. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-4, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁵ është H, D, ose C₁-6alkil, ku C₁-6alkil është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2, ose 3D.
7. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-4, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁵ është H.
8. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-7, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁶ është H, D, C₁-6alkil ose C₁-6haloalkil, ku secili halogjen është F, ku haloalkil është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues Y të zgjedhur në mënyrë të pavarur, ku secili zëvendësues Y është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga D, halo, C₁-6alkil, dhe C₁-6 haloalkil.
9. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-8, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁷ është zgjedhur nga H, D, C₁-6alkil, C₂-6alkenil, C₂-6alkinil, C₁-6haloalkil, C₆-10aril, C₃-7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆-10aril-C₁-6 alkil-, C₃-10cikloalkil-C₁-6 alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁-6 alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁-6alkil-, ku C₁-6alkil është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2, ose 3D.
10. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-9, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁸ është zgjedhur nga H, D, C₁-6alkil, C₂-6alkenil, C₂-6alkinil, C₁-6haloalkil, C₆-10aril, C₃-7cikloalkil, heteroaril 5-10 anëtarë, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C₆-10aril-C₁-6 alkil-, C₃-10cikloalkil-C₁-6alkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)-C₁-6 alkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)-C₁-6alkil-, ku C₁-6alkil është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1,2, ose 3D.
11. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-9, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁸ është H.
12. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-11, ka Formulën (II):



(II)

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

13. Përbërja e pretendimit 1, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku:

X^1 është NoseCH ;

R^2 është $\text{C(O)NR}^{C1}\text{R}^{d1}$;

secila R^{C1} dhe R^{d1} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_1 -galkil, C_2 -galkenil, C_2 -galkinil, C_3 -10cikloalkil, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10aril- C_1 -galkil-, C_3 -10cikloalkil- C_1 -galkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_1 -galkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_1 -galkil-, ku C_1 -galkil, C_2 -galkenil, C_2 -galkinil, C_3 -10cikloalkil, heterocikloalkil 4-10 anëtarë, C_6 -10aril- C_1 -galkil-, C_3 -10cikloalkil- C_1 -galkil-, (heteroaril 5-10 anëtarë)- C_1 -galkil-, dhe (heterocikloalkil 4-10 anëtarë)- C_1 -galkil- e R^{C1} dhe R^{d1} janë secila sipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, 3, ose 4 zëvendësues R^A të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

ose, cilado R^{C1} dhe R^{d1} , e lidhur te i njëjti atom N, bashkë me atomin N te i cili ato janë lidhur, formojnë një grup heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarë, ku grupi heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarë është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues R^A të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R^A është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga D, halo, okso, C_1 -galkil, C_1 -ghaloalkil, C_2 -galkenil, C_2 -galkinil, CN, NO_2 dhe OR^{a4} , ku C_1 -galkil, C_2 -galkenil, dhe C_2 -galkinil e R^A është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues R^D të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R^{a4} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe C_1 -galkil, ku C_1 -galkil është sipas dëshirës i zëvendësuar CN, NO_2 ose OH;

secila R^D është OH;

secila R^3 , R^4 , dhe R^5 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, D, halo, CN, OH, C_1 -3alkil, dhe C_1 -3haloalkil, ku C_1 -3alkil është sipas dëshirës i zëvendësuar nga 1, 2, 3, 4, 5, ose 6 D; dhe

secila R^6 , R^7 , dhe R^8 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, D, C_1 -galkil dhe C_1 -ghaloalkil.

14. Përbërja e pretendimit 1, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku:

X¹ është N;

R² është C(O)NR^{C1}R^{d1};

R^{C1} është H;

R^{d1} është zgjedhur nga etil, propil, isopropil, butil, tert-butil, ciklobutil, cikloheksil, biciklo[1.1.1]pentanil, biciklo[2.1.1]heksanil, biciklo[2.2.1]heptanil, metil-ciklopropil, metil-ciklobutil, metil-fenil, etil-fenil, oksetanil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, pirrolidinil, dhe tianil, ku etil, propil, isopropil, tert-butil, ciklobutil, cikloheksil, biciklo[1.1.1]pentanil, biciklo[2.1.1]heksanil, biciklo[2.2.1]heptanil, metil-ciklopropil, metil-ciklobutil, metil-fenil, etil-fenil, oksetanil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, pirrolidinil, dhe tianil e R^{d1} është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues R^A të zgjedhur në mënyrë të pavarur; ose, cilado R^{C1} dhe R^{d1}, e lidhur te i njëjti atom N, bashkë me atomin N te i cili ato janë lidhur, formojnë një azetidilosepirrolidinil, ku azetidilosepirrolidinil është sipas dëshirës i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues R^A të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

esecila R^A është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga okso, metil, CH₂F, CHF₂, CF₃, -OCH₃, -CH₂OH, CN, dhe OH;

R³ është zgjedhur nga H, metil, dhe CD₃;

R⁴ dhe R⁵ janë secila H;

R⁶ është zgjedhur nga CH₂F, CHF₂ dhe CF₃; dhe

R⁷ dhe R⁸ janë secila H.

15. Përbërja e pretendimit 1, zgjidhet nga:

3-Amin-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-karboksamid;

3-Amin-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-N-(4-hidroksibiciklo[2.2.1]heptan-1-il)pirazin-2-karboksamid;

3-Amin-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksibutan-2-il)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-karboksamid;

3-Amin-6-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksi-3-metilbutan-2-il)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amin-N-((1*S*,3*R*)-3-cianciklobutil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;

3-amin-N-((1*S*,2*S*)-2-hidroxicikloheksil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;

3-amin-N-((*trans*)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;

3-amin-N-((1*S*,3*R*)-3-hidroksi-3-(trifluormetil)ciklobutil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;

3-amin-N-((1*S*,3*R*)-3-hidroksi-1-metilciklobutil)-6-(2-(metil-d₃)-5-((*S*)-1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;

(*S*)-3-amin-N-(4-(hidroksimetil)biciklo[2.1.1]heksan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;

(S)-3-amin-*N*-(3-(hidroksimetil)biciklo[1.1.1]pentan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;
 3-amin-*N*-((S)-1-hidroksipropan-2-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-((S)-1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;
 (S)-3-amin-*N*-(2-cian-2-metilpropil)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;
 (S)-3-amin-*N*-(4-hidroksibiciklo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;
 3-amin-*N*-((R)-1-hidroksipropan-2-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-((S)-1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;
 (S)-3-amin-*N*-(4-hidroksibiciklo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)pirazin-2-karboksamid;
 3-amin-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-*N*-((1S,2S)-2-hidroksicikloheksil)pirazin-2-karboksamid;
 3-amin-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-*N*-((1R,2R)-2-hidroksicikloheksil)pirazin-2-karboksamid;
 (S)-3-amin-*N*-(4-cianbiciklo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)pirazin-2-karboksamid;
 (S)-3-amin-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-karboksamid;
 (S)-3-amin-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-karboksamid;
 3-amin-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-((S)-1-hidroksipropan-2-il)pirazin-2-karboksamid;
 3-amin-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(4-hidroksibiciklo[2.2.1]heptan-1-il)pirazin-2-karboksamid;
 (3-amin-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)((R)-2-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)metanon;
 (S)-3-amin-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-isopropilpirazin-2-karboksamid;
 3-amin-6-(5-((S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)pirazin-2-karboksamid;dhe
 3-Amin-*N*-(4-cianbiciklo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-karboksamid;
 ose njëenantiomer,diastereomerosetautomer i tyre;
 ose një kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme.

16. Përbërësi i pretendimit 1, i cili është(S)-3-amin-*N*-(4-cianbiciklo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-(1,1-difluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-(metil-d₃)fenil)pirazin-2-karboksamid;ose njëenantiomer,diastereomerosetautomer i tyre; ose një kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme.

17. Përbërësi i pretendimit 1, i cili është(S)-3-amin-6-(5-(1,1-difluoro-2,3-dihidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-karboksamid;ose njëenantiomer,diastereomerosetautomer i tyre; ose një kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme.

18. Një përbërje farmaceutike përmban një përbërës prej ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 17, ose një kripëtë tyre farmaceutikisht e pranueshme, dhe një mbartës ose eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.
19. Një përbërës i ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 17, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje ose çrregullimi në një pacient, ku sëmundja ose çrregullimi shoqërohet me shprehjen ose aktivitetin e parregullt të kinazës PI3K γ , metoda përfshin administrimin të pacienti të një sasie terapeutikisht efektive të një përbërësi të ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 17, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku sëmundja ose çrregullimi është zgjedhur nga:
- (a) një sëmundje ose çrregullim autoimun, kancer, sëmundje kardiovaskulare ose sëmundje neurodegenerative; ose
 - (b) kanceri i mushkërive, melanoma, kanceri i pankreasit, kanceri i gjirit, kanceri i prostatës, kanceri i mëlçisë, kanceri i zorrës së trashë, kanceri i endometrit, kanceri i fshikëzës, kanceri i lëkurës, kanceri i mitrës, kanceri i veshkave, kanceri i stomakut, seminoma, teratokarcinoma, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, ose sarkoma; ose
 - (c) Tumori i Askinit, sarkoma botrioide, kondrosarkoma, sarkoma Ewing, hemangioendotelioma malinje, schwanoma malinje, osteosarkoma, sarkoma alveolare e pjesës së butë, angiosarkoma, cistosarkoma fillode, dermatofibrosarkoma protuberans, tumor dezmoid, tumor desmoplastik me qeliza të vogla të rrumbullakëta, sarkoma epitelioid, kondrosarkoma ekstraskelletike, osteosarkoma ekstraskelletare, fibrosarkoma, tumori stromal gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiosarkoma, sarkoma Kaposi, leiomiosarkoma, liposarkoma, limfangiosarkoma, limfosarkoma, tumori malinj i mbështjellësit nervor periferik (MPNST), neurofibrosarkoma, rabdomiosarkoma, sarkoma sinoviale ose sarkoma pleomorfike e padiferencuar; ose
 - (d) leuçemia akute mieloide, leuçemia akute monocitare, limfoma e vogël limfocitare, leucemia limfocitare kronike (CLL), leucemia mielogjene kronike (CML), mieloma e shumëfishtë, leuçemia limfoblastike akute me qeliza T (T-ALL), limfoma e qelizave-T të lëkurës, leuçemia limfocitike granulare e madhe, neoplazia me qeliza-t të pjekura (periferike) (PTCL), limfoma e qelizave të mëdha anaplastike (ALCL), ose limfoma limfoblastike; ose
 - (e) leuçemia prolimfocitare e qelizave-T, leuçemia limfocitare granulare e qelizave-T, leuçemia agresive e qelizave-NK, mykoza fungoide/sindroma Sezary, limfoma e qelizave të mëdha anaplastike (lloji i qelizave-T), limfoma e qelizave-T tipi enteropati, leuçemia/limfoma e qelizave-T të rriturve, ose limfoma e qelizave-T angioimunoblastike; ose
 - (f) ALCL sistemike ose ALCL parësore e lëkurës; ose
 - (g) limfoma Burkitt, leuçemia akute mieloblastike, leuçemia kronike mieloide, limfoma jo-Hodgkin, limfoma Hodgkin, leuçemia e qelizave leshore, limfoma e qelizave mantele, limfoma e vogël limfocitike, limfoma folikulare, xeroderoma pigmentosum, keratoakanthoma, limfoma limfoplazmocitike, limfoma e zonës marginale ekstranodale, makroglobulinemia e Waldenstrom, leuçemia prolimfocitare, leukimia akute limfoblastike, mielofibroza, limfoma e indit limfatik të lidhur me mukozën (MALT), limfoma me qeliza-B të mëdhamediastinale (timike), granulomatoza limfomatoide, limfoma e zonës marginale të shpretkës, limfoma primare e efuzionit, limfoma me qeliza-B të mëdha intravaskulare, leuçemia e qelizave plazmatike, plazmocitoma ekstramedulare, mieloma që digjet (e njohur

- ndryshe si mieloma asimptomatike), gamopati monoklonale me rëndësi të papërcaktuar (MGUS), ose limfoma e qelizave B të mëdha të përhapura; ose
- (h) NHL e përsëritur, NHL refraktare, NHL folikulare e përsëritur, NHL e dobësura (iNHL), ose NHL agresive (aNHL); ose
 - (i) limfoma e qelizave-B të mëdha të përhapura (ABC) si qeliza-B të aktivizuara, ose limfoma e qelizave B të mëdha të përhapura (GCB) qeliza B e qendrës germinale; ose
 - (j) limfoma endemike e Burkitt, limfoma sporadike e Burkitt ose limfoma e ngjashme me Burkitt; ose
 - (k) artriti reumatoid, skleroza e shumëfishtë, lupusi eritematoz sistemik, astma, alergjia, riniti alergjik, pankreatiti, psoriaza, anafilaksia, glomerulonefriti, sëmundjet inflamatore të zorrëve, tromboza, meningjiti, encefaliti, retinopatia diabetike, hipertrofia beninje e prostatës, myasthenia gravis, sindroma Sjögren, osteoartriti, ristenzoza ose ateroskleroza; ose
 - (l) hipertrofia e zemrës, mosfunksionimi i miociteve kardiake, sindroma koronare akute, sëmundje pulmonare obstruktive kronike (COPD), bronkit kronik, presion i lartë i gjakut, ishemi, ishemi-riperfuzion, vazokonstriksion, anemi, infeksion bakterial, infeksion viral, refuzim i transplantit, sëmundje të veshkave, fibroza e shokut anafilaktik, atrofia e muskujve skeletik, hipertrofia e muskujve skeletik, angiogjeneza, sepsis, sëmundja graft kundrejt pritesit, transplantimi alogjenik ose ksenogjenik, glomeruloskleroza, fibrozë renale progresive, purpura trombocitopenike idiopatike (ITP), anemi hemolitike autoimune, vaskulit, lupus eritematoz sistemik, nefrit lupus, pemfigus ose nefropati membranore; ose
 - (m) ITP e përsëritur ose ITP refraktare; ose
 - (n) sëmundja Behçet, sindroma Cogan, arteriti i qelizave gjigante, polimialgjia reumatike (PMR), arteriti Takayasu, sëmundja Buerger (tromboangiti obliterans), vaskuliti i sistemit nervor qendror, sëmundja Kawasaki, poliarteriti nodoza, sindroma Churg-Strauss, vaskuliti i përzier i krioglobulinemisë (esenciale ose i shkaktuar nga virusi i hepatitit C (HCV)), purpura Henoch-Schönlein (HSP), vaskuliti i mbindjeshmërisë, poliangiti mikroskopik, granulomatoza e Wegener-it, ose vaskuliti sistemik (AASV) i lidhur me antitruapat e citoplazmës anti-neutrofile (ANCA); ose
 - (o) sëmundja e Alzheimerit, trauma e sistemit nervor qendror ose goditja në tru.

(11) **10893**

(97) EP3769753 / 17/11/2021

(96) 20186965.8 / 21/07/2020

(22) 07/02/2022

(21) AL/P/ 2022/86

(54) **Procesi për përgatitjen e suspensioneve sterile ujore oftalmike të nanokristaleve Formës 'A' të propionatit të flutikazonit**

11/05/2022

(30) 201962877599 P 23/07/2019 US and 201962942551 P 02/12/2019 US

(71) Nicox Ophthalmics, Inc.

4721 Emperor Blvd. Suite 260, Durham, NC 27703, US

(72) BUKOWSKI, Jean-Michel (, 06270 Villeneuve Leubet); NADKARNI, Akshay (, Cary, NC 27513); BOYER, José L. (, Chapel Hill, NC 27516); DUQUESROIX-CHAKROUN, Brigitte (, 06800 Cagnes sur Mer); NAVRATIL, Tomas (, Carrboro, NC 27510)

(74) Eno Dodbiba

Rruga "Naim Frashëri", 60/3, 1/16, Tiranë

(57)

1. Një proces për përgatitjen e nanosuspensioneve ujore sterile oftalmike për përdorim lokal që përmbajnë nanokristale të propionatit të flutikazonit Forma A, që kanë një madhësi mesatare të grimcave

nga 100 nm në 1000 nm dhe një përqendrim të propionatit të flutikazonit nga 0.001% p/p në 1% p/p, ku ky proces përfshin:

- a) përgatitjen e një eksipienti uxor 1 që përmban: 0.5 % p/p metilcelulozë 4000 mPa·s, 1.0% p/p acid borik, 0.1% p/p edetat dihidrat disodium, 0.055% p/p klorur natriumi, 0.01% p/p klorur benzalkonium, 0.2% p/p polisorbat 80, acid klorhidrik IN dhe/ose hidroksid natriumi IN për të rregulluar pH në 7.3-7.5 dhe ujëderi në 100% p/p;
- b) përzierjen e një sasive të nanokristaleve të propionatit të flutikazonit Forma A që kanë një madhësi mesatare të grimcave nga 100 nm deri në 1000 nm me një sasi të eksipientit uxor 1 për të përfutur një pluhur që përmban një përqendrim të propionatit të flutikazonit prej 2% p/p;
- c) aplikimi i granulimit me prerje të lartë dhe me shpejtësi të lartë në përzierjen gjysëm të lëngshme të hapit b) për të paktën 10 minuta;
- d) përgatitjen e një eksipienti uxor 2 që përmban: 1.8% p/p glicerinë, 0.5% p/p metilcelulozë 4000 mPa·s, 1.0% acid borik p/p, 0.1% p/p edetat dihidrat disodium, 0.055% p/p klorur natriumi, 0.01% p/p klorur benzalkonium, 0.2% p/p polisorbat 80, acid klorhidrik IN dhe/ose hidroksid natriumi IN për të rregulluar pH në 7.3-7.5 dhe ujë q.s. deri në 100% p/p;
- e) shtimi i një sasive të eksipientit uxor 2 në përzierjen gjysëm të lëngshme të hapit c) për të përfutur një përqendrim të propionatit të flutikazonit prej rreth 1% p/p;
- f) aplikimi i granulimit me prerje të lartë dhe me shpejtësi të lartë në përzierjen gjysëm të lëngshme të hapit e) deri në përfutimin e madhësisë mesatare të grimcave të synuara;
- g) sterilizimi i nanosuspensionit të hapit f) me autoklavim;
- h) përgatitjen e një eksipienti uxor 3 që përmban: 0.9% p/p glicerinë, 0.5% p/p metilcelulozë 4000 mPa·s, 1.0% acid borik p/p, 0.1% p/p edetat dihidrat disodium, 0.055% p/p klorur natriumi, 0.01% p/p klorur benzalkonium, 0.2% p/p polisorbat 80, acid klorhidrik IN dhe/ose hidroksid natriumi (IN) për të rregulluar pH në 7.3-7.5 dhe ujë deri në 100% p/p; dhe sterilizimi i eksipientit uxor 3 me filtrim;
- i) shtimi aseptik i një sasive të eksipientit uxor steril 3 në nanosuspensionin e sterilizuar të hapit g) për të përgatitur nanosuspensione ujore sterile oftalmike për përdorim lokal që përmbajnë përqendrimin e synuar të nanokristaleve të propionatit të flutikazonit të Formës A;

ku nanokristalet e propionatit të flutikazonit Forma A kanë një model difraksioni të pluhurit me rreze X të nanokristaleve në fjalë duke përfshirë pikun në rreth 7.8, 15.7, 20.8, 23.7, 24.5 dhe 32.5 gradë 2θ, duke përfshirë më tej pikun në rreth 9.9, 13.0, 14.6, 16.0, 16.9, 18.1 dhe 34.3 gradë 2θ, dhe ku nanokristalet janë nanopllaka që kanë boshtin kristalografik [001] kryesisht normal me sipërfaqet që përcaktojnë trashësinë e nanopllakave.

2. Procesi sipas pretendimit 1, ku përqendrimi i propionatit të flutikazonit në nanosuspensionet përfundimtare ujore oftalmike sterile për përdorim lokal është nga 0.001% në 0.5% p/p.

3. Procesi sipas pretendimit 1 ku përqendrimi i propionatit të flutikazonit në nanosuspensionet përfundimtare ujore oftalmike sterile për përdorim lokal është 0.5% p/p, 0.25% p/p, 0.2% p/p, 0.1% p/p, 0.05% p/p, 0.03% p/p, 0.01% p/p ose 0.005% p/p.

4. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3 ku granulimi me prerje të lartë dhe me shpejtësi të lartë sipas hapave c) dhe f) është kryer në 6000 RPM.

5. Procesi sipas pretendimit 4 ku në hapin f) granulimi me prerjetë lartë dhe me shpejtësi të lartë aplikohet për të paktën 10 minuta.
6. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku eksipientët uxor 1 dhe 2 filtrohen nëpërmjet një filtri 0.2 µm para përdorimit të tyre.
7. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku sterilizimi i hapit g) kryhet duke autoklavuar nanosuspensionin e hapit f) në rreth 122°C për rreth 40 minuta.
8. Një proces për përgatitjen e nanosuspensionëve ujore sterile oftalmike për përdorim lokal që përmbajnë nanokristale të propionatit të flutikazonit Forma A që kanë një madhësi mesatare të grimcave nga 100 nm në 1000 nm dhe një përqendrim të propionatit të flutikazonit nga 0.001% p/p në 1% p/p, ku ky proces përfshin:

- a-1) sterilizimi i nanokristaleve të propionatit të flutikazonit Forma A me madhësi mesatare të grimcave nga 100 nm në 1000 nm;
- b-1) përgatitja e një eksipienti uxor 1 që përmban: 0.5% p/p metilcelulozë 4000 mPa·s, 1.0% p/p acid borik, 0.1% p/p edetat dihidrat disodium, 0.055% p/p klorur natriumi, 0.01% p/p klorur benzalkonium, 0.2% p/p polisorbati 80, acid klorhidrik IN dhe/ose hidroksid natriumi IN për të rregulluar pH në 7.3-7.5 dhe ujë q.s. deri në 100% p/p; dhe sterilizimi i eksipientit uxor 1 me filtrim;
- c-1) përzierja aseptike e një sasie nanokristalesh të Formës A të sterilizuara të propionatit të flutikazonit me një sasi të eksipientit uxor 1 të sterilizuar për të përfutur një përzierje gjysëm të lëngshme që përmban një përqendrim të propionatit të flutikazonit prej 2% p/p;
- d-1) aplikimi i granulimit me prerje të lartë dhe me shpejtësi të lartë në përzierjen gjysëm të lëngshme të hapit c-1) për të paktën 10 minuta;
- e-1) përgatitja e një eksipienti uxor 2 që përmban: 1.8% p/p glicerinë, 0.5% p/p metilcelulozë 4000 mPa·s, 1.0% acid borik p/p, 0.1% p/p edetat dihidrat disodium, 0.055% p/p klorur natriumi, 0.01% p/p klorur benzalkonium, 0.2% p/p polisorbati 80, acid klorhidrik IN / hidroksid natriumi IN për të rregulluar pH në 7.3-7.5 dhe ujë q.s. deri në 100% p/p; dhe sterilizimi i eksipientit uxor 2 me filtrim;
- f-1) shtimi aseptik i një sasie të eksipientit uxor 2 të sterilizuar në përzierjen gjysëm të lëngshme të hapit d-1) për të përfutur një përqendrim të propionatit të flutikazonit prej rreth 1% p/p;
- g-1) aplikimi i granulimit me prerje të lartë dhe me shpejtësi të lartë në përzierjen gjysëm të lëngshme të hapit f-1) deri në përfundimin e madhësisë mesatare të grimcave të synuar;
- h-1) përgatitja e një eksipienti uxor 3 që përmban: 0.9% p/p glicerinë, 0.5% p/p metilcelulozë 4000 mPa·s, 1.0% acid borik p/p, 0.1% p/p edetat dihidrat disodium, 0.055% p/p klorur natriumi, 0.01% p/p klorur benzalkonium, 0.2% p/p polisorbati 80, acid klorhidrik IN dhe/ose hidroksid natriumi IN për të rregulluar pH në 7.3-7.5 dhe ujë në 100% p/p; dhe sterilizimi i eksipientit uxor 3 me filtrim;
- i-1) shtimi në mënyrë aseptike i një sasie të vogël të eksipientit uxor 3 të sterilizuar në nanosuspensionin e hapit g-1) për të përgatitur një nanosuspension oftalmik ujor steril topik që përmban përqendrimin përfundimtar të nanokristaleve të propionatit të flutikazonit të Formës A;

ku nanokristalet e propionatit të flutikazonit Forma A kanë një model difraksioni të pluhurit me rreze X që përfshin pikun në rreth 7.8, 15.7, 20.8, 23.7, 24.5 dhe 32.5 gradë 2θ, duke përfshirë më tej pikun në rreth 9.9, 13.0, 14.6, 16.0, 16.9, 18.1 dhe 34.3 gradë 2θ, dhe ku nanokristalet janë nanopllaka që kanë [001] bosht kristalografik kryesisht normal me sipërfaqet që përcaktojnë trashësinë e nanopllakave.

9. Procesi sipas pretendimit 8, ku përqendrimi i propionatit të flutikazonit në nanosuspensionet përfundimtare sterile ujore oftalmike për përdorim lokal është nga 0.001% në 0.5% p/p.

10. Procesi sipas pretendimit 8, ku përqëndrimi i propionatit të flutikazonit në nanosuspensionet përfundimtare sterile ujore oftalmike për përdorim lokal është 0.5% p/p, 0.25% p/p, 0.2% p/p, 0.1% p/p, 0.05% p/p, 0.03% p/p, 0.01% p/p ose 0.005% p/p.

11. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 8 deri në 10, ku në hapin a-1) nanokristalet e propionatit të flutikazonit Forma Asterilizohen duke autoklavuar një suspension të nanokristaleve të propionatit të flutikazonit Forma A në ujë për injeksion me një përqëndrim të propionatit të flutikazonit midis 2% dhe 20% p/p.

12. Procesi sipas pretendimit 11, ku suspensioni i nanokristaleve të propionatit të flutikazonit Forma A në ujë autoklavohet në rreth 122°C për rreth 30 minuta.

13. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 8 deri në 12, ku në hapin d-1) dhe hapin g-1) granulimi me prerje të lartë dhe me shpejtësi të lartë kryhet në 6000 RPM.

14. Procesi sipas pretendimit 13, ku në hapin g-1) granulimi me prerje të lartë dhe me shpejtësi të lartë aplikohet për të paktën 10 minuta.

15. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 14, ku nanokristalet e propionatit të flutikazonit Forma A përgatiten sipas hapave të mëposhtëm:

- 1) përgatitja e një solucionit të fazës I që përmban 0.45% p/p polimorf 1 të propionatit të flutikazonit, 23.2% p/p polietilen glikol 400 (PEG 400), 68.8% p/p polipropilen glikol 400 (PPG 400), 7,6% p/p polisorbat 80 (Tween 80); dhe filtrimi i tretësirës së fazës I përmes filtrit 0.8/0.2 µm Polietersulfon (PES);
- 2) përgatitja e një solucionit të fazës II që përmban 0.01% p/p klorur benzalkonium, 0.40% (p/p) metil celulozë 15 mPa·s, 0.1% p/p polietilen glikol 40 stearat (PEG-40 stearat), pufer citrat në pH 3.4 deri në 3.8 dhe ujë q.s. deri në 100% p/p; dhe filtrimi i tretësirës së fazës II përmes filtrit të Polietersulfonit (PES) 0.8/0.2 µm;
- 3) ftohja e tretësirave të filtruara të fazës I dhe fazës II në një temperaturë nga 0 deri në 4°C;
- 4) përzierja e tretësirave të fazës I dhe fazës II në një reaktor të pajisur me transduktor tejzanor (Transduktori tejzanor QSonica Q2000) për të përfutur një suspension të fazës III të nanokristaleve, ku:
 - tretësira e fazës I dhe tretësira e fazës II pompohen vazhdimisht në reaktor me shpejtësi rrjedhëse prej 600 ml/min (tretësirë e fazës I) dhe 2400 ml/min (tretësirë e fazës II) përkatësisht, për të përfutur një suspension të fazës III;
 - raporti i vëllimeve faza I dhe faza II është 1:4;
 - sonifikimi aplikohet gjatë përzierjes me fuqi dalëse 60%;
 - temperatura mesatare e suspensionit të fazës III është rreth 11°C; dhe
- 5) granulimi me prerje të ulët i suspensionit të fazës III të hapit 4) me shpejtësi të mjaftueshme për të krijuar një vorbull, në temperaturën e dhomës për një minimum prej 30 minutash në mungesë të sonifikimit;
- 6) pjekja e suspensionit të fazës III në 40°C për një periudhë jo më pak se 16 orë;

- 7) përgatitja e një solucion buferik që përmban 0.2% p/p polietilen glikol 40 stearat (PEG-40 stearat), 0.2% p/p polisorbat 80 (Tween 80), 0.001% p/p klorur benzalkonium, 0.05% p/p monohidrat monobazik fosfat natriumi, 0.02% p/p dihidrat dibazik fosfat natriumi dhe ujë q.s. deri në 100% p/p, me një pH 6.3 ± 0.2 ; dhe filtrimi i tretësirës buferike përmes filtrit 0.8/0.2 μm Polietersulfon (PES);
 - 8) hollimi i suspensionit të fazës III të hapit 6) me tretësirën buferike të filtruar ku raporti i vëllimeve të tretësirës buferike dhe fazës III është 1:1;
 - 9) centrifugimi i suspensionit të fazës III të holluar për të rikuperuar nanokristalet e propionatit të flutikazonit Forma A dhe shplarja e nanokristaleve të rikuperuara;
 - 10) shplarja e nanokristaleve të mbledhura me ujë për injeksion.
16. Një nanosuspension uxor oftalmik i administrueshëm në mënyrë lokale mbi qepallat, qerpikët ose buzën e qepallave që përmban:
- (a) 0.001% deri në 1% p/p nanokristale të propionatit të flutikazonit Forma A;
 - (b) 0.50% p/p metilcelulozë 4000 mPa·s;
 - (c) 0.2% p/p polisorbat 80;
 - (d) 0.10% p/p edetat disodium dihidrat;
 - (e) 1.0 % p/p acid borik;
 - (f) 0.9% p/p glicerinë;
 - (g) 0.01% p/p klorur benzalkonium;
 - (h) 0.055% p/p klorur natriumi;
 - (i) acid klorhidrik IN dhe/ose hidroksid natriumi IN si agjentë rregullues në një sasi të mjaftueshme në pH 7.3-7.5; dhe
 - (j) ujë q.s. deri në 100% p/p,
- ku nanokristalet e propionatit të flutikazonit Forma A kanë një madhësi mesatare të grimcave nga 100 nm në 1000 nm dhenjë model difraksioni tëpluhurit me rreze X që përfshin pikun në rreth 7.8, 15.7, 20.8, 23.7, 24.5 dhe 32.5 gradë 2 θ , më tejduke përfshirë pikun në rreth 9.9, 13.0, 14.6, 16.0, 16.9, 18.1 dhe 34.3 gradë 2 θ , dhe ku nanokristalet janë nanopllakat që kanë boshtin kristalografik [001] kryesisht normal me sipërfaqet që përcaktojnë trashësinë enanopllakave.
17. Nanosuspension uxor oftalmik sipas pretendimit 16, ku përqëndrimi i propionatit të flutikazonit është nga 0.001% në 0.5% p/p.
18. Nanosuspension uxor oftalmik sipas pretendimit 16, ku përqëndrimi i propionatit të flutikazonit është 0.5% p/p, 0.25% p/p, 0.2% p/p, 0.1% p/p, 0.05% p/p, 0.03% p/p, 0.01% p/p ose 0.005% p/p.
19. Nanosuspension uxor oftalmik sipas pretendimit 16, ku përqëndrimi i propionatit të flutikazonit është 0.2% p/p ose 0.1% p/p ose 0.05% p/p.
20. Një nanosuspension uxor oftalmik sipas secilit prej pretendimeve 16 deri në 19, për përdorim në një metodë mjekimi tëblefaritit, blefaritit posterior, mosfunksionimi i gjëndrës Meibomian ose sëmundjes së syrit të thatë ku metoda përfshin aplikimin lokal në qepallat, qerpikët ose buzën e qepallave tënjë sasi efektive të nanosuspensionit uxor oftalmik.

21. Një nanosuspension uxor oftalmik sipas secilit prej pretendimeve 16 deri në 19, për përdorim në një metodë të reduktimit të simptomave dhe/ose shenjave klinike të lidhura me blefaritin, blefaritin posterior, mosfunksionimin e gjëndrës Meibomianose sëmundjes së syrit të thatë, ku metoda përfshin aplikimin lokal në qepallat, qerpikët ose buzën e qepallës tënjë sasie efektive të nanosuspensionit uxor oftalmik.

22. Nanosuspensionit uxor oftalmik sipas pretendimit 16, për përdorim në një metodë sipas pretendimit 20 ose 21, ku nanosuspensionit uxor oftalmik përbëhet nga:

- (a) 0.1% p/p nanokristale të propionatit të flutikazonit Forma A;
- (b) 0.50% p/p metilcelulozë 4000 mPa·s;
- (c) 0.2% p/p polisorbat 80;
- (d) 0.10% p/p edetat disodium dihidrat;
- (e) 1.0 % p/p acid borik;
- (f) 0.9% p/p glicerinë;
- (g) 0.01% p/p klorur benzalkonium;
- (h) 0.055% p/p klorur natriumi;
- (i) acid klorhidrik IN dhe/ose hidroksid natriumi IN si agjentë rregullues në një sasi të mjaftueshme për pH 7.3-7.5;dhe
- (j) ujë q.s. deri në 100% p/p,

ku nanokristalet e propionatit të flutikazonit Forma A kanë një madhësi mesatare të grimcave nga 100 nm në 1000 nm dhenjë model difraksioni tëpluhurit me rreze X që përfshin pikun në rreth 7.8, 15.7, 20.8, 23.7, 24.5 dhe 32.5 gradë 2θ, më tej duke përfshirë pikun në rreth 9.9, 13.0, 14.6, 16.0, 16.9, 18.1 dhe 34.3 gradë 2θ, dhe ku nanokristalet janënanopllakat që kanë boshtin kristalografik [001] kryesisht normal me sipërfaqet që përcaktojnë trashësinë enanopllakave.

23. Nanosuspensionit uxor oftalmik për përdorim në një metodë sipas secilit prej pretendimeve 20 deri në 22, ku metoda përfshin aplikimin lokal të nanosuspensionit uxor oftalmik në qepallat, qerpikët ose buzën e qepallavetë paktën një herë në ditë për të paktën dy javë.

(11) **10875**

(97) EP3572598 / 08/12/2021

(96) 19176785.4 / 27/05/2019

(22) 28/02/2022

(21) AL/P/ 2022/141

(54) **KLLAPA E MONTIMIT PËR MONTIMIN E VESHJES NË MUR DHE MËNYRA KORRESPONDUESE**

09/05/2022

(30) 201805340 25/05/2018 BE

(71) VBG bvba

Hollestraat 17, 3290 Deurne, BE

(72) Broos-Godts, Tobias (c/o Hollestraat 17, 3290 Deurne)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Kllapa montimi (1) për montimin e një veshjeje (19) në një mur (18) që përfshin një pllakë muri (2) të rregulluar për t'u fiksuar në mur (18) në thelb paralelisht me murin në fjalë (18) dhe një të parë dhe një të

dytë krahu i kllapës (3, 4) që shtrihet në mënyrë thelbësore në mënyrë tërthore nga pllaka e përmendur e murit (2) ku një lidhje e krahut të parë të kllapës në fjalë (3) me pllakën e murit (2) është thelbësisht paralelisht dhe e ndarë nga një lidhje e kllapës së dytë të përmendur krahu (4) në pllakën e përmendur të murit (2) në mënyrë që një hapësirë pritëse e rrezes (7) të jetë e pranishme midis dy krahëve të kllapave të përmendura (3, 4), ku krahu i parë i kllapës (3) dhe krahu i kllapës së dytë (4) kanë një formë thelbësisht trekëndore ose një formë trekëndore thelbësisht e cunguar, duke siguruar një bazë lidhëse relativisht të gjerë të krahut të parë dhe të dytë të kllapës (3, 4) në pllakën e murit (2), e **karakterizuar në atë** që kllapa e montimit (1) është prej plastike dhe **në atë** që të paktën një nga krahët e kllapave (3, 4) është i pajisur me një prerje thelbësisht trekëndore (9), që ka një bazë që është e përbashkët me një pjesë të bazës së krahut përkatës të kllapës (3, 4).

2. Kllapa montimi sipas pretendimit 1, ku kllapa e montimit (1) është bërë nga plastika e ricikluar.

3. Kllapa montimi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshëm, ku kllapa e montimit (1) është bërë si një copë e vetme.

4. Mënyra për montimin e një veshjeje (19) në një mur (18) që përfshin hapat e:

- fiksimin një sërë kllapash montimi (1) sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm në mur (18) në thelb paralelisht me njëri-tjetrin në mënyrë që hapja e pranimi të rrezes (7) prej të paktën dy kllapa montimi (1) të jetë në përputhje me njëri tjetrin;
- montimin e një trau mbështetës (16) në hapjen e pranimi të rrezes (7) të kllapës së montimit (1);
- montimin e një veshjeje (19) në traun mbështetës (16).

5. Mënyrë sipas pretendimit 4, ku shumësia e kllapave të montimit (1) është e fiksuar në mur (18) në mënyrë që hapjet pranuese të trarëve (7) të jenë të orientuara të gjitha në një drejtim thelbësisht vertikal, ose në një drejtim thelbësisht horizontal, ose nën një kënd prej thelbësisht 30 gradë në lidhje me një drejtim horizontal.

6. Mënyrë sipas pretendimit 5, ku trau mbështetës (16) është montuar në një mori kllapash montimi (1) prej të cilave hapja e marrjes së rrezes (7) është në linjë me njëra-tjetrën.

7. Sistemi që përfshin të paktën një kllapë (1) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 - 3 dhe një tra mbështetës (16) të futur në kllapa (1).

8. Sistem sipas pretendimit 7, ku krahët e kllapave (3, 4) të kllapës (1) janë prerë në të njëjtin nivel me traun mbështetës (16).

(11) **10876**

(97) EP3567124 / 15/12/2021

(96) 19178858.7 / 12/04/2012

(22) 02/03/2022

(21) AL/P/ 2022/142

(54) **ZGJIDHJA E PJESËVE TË GJENOMIT DUKE PËRDORUR NUMËRIMIN E POLIMORFIZMIT**

09/05/2022

(30) 201161474362 P 12/04/2011 US

(71) Verinata Health, Inc.

5200 Illumina Way, San Diego, California 92122, US

(72) RAVA, Richard P. (711 Edgewood Road, Redwood City, CA 94062); RHEES, Brian K. (183 W. Cedar Drive, Chandler, AZ 85248); BURKE, John P. (270 River Flow Drive, Reno, NV 89523)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë e vlerësimit të pjesës së ADN fetale në ADN e përfutur nga një lëng trupor i një individi shtatzënë, metoda që përfshin:

- (a) rreshtimin ose përndryshe hartëzimin e sekuençave të segmentit të ADN të derivuar nga sekuençimi i ADN në lëngun trupor të një ose më shumë polimorfizma të përcaktuara në një sekuençë referimi, ku rradhitja ose përndryshe hartëzimi është performuar duke përdorur një aparat llogaritës të programuar për të hartuar sekuençat e acidit nukleik të një ose më shumë polimorfizmat e përcaktuara;
- (b) përcaktimin e frekuencave alele të sekuençave të hartëzuara të segmentit të ADN për të paktën një prej polimorfizmave të përcaktuara;
- (c) klasifikimin e të paktën një polimorfizmi të përcaktuar të bazuar në një kombinim të zigozitetit të individit shtatzënë dhe zigozitetit të fetusit; dhe
- (d) vlerësimin e pjesës së ADN fetale në ADN e përftuar nga individit shtatzënë duke përdorur frekuencat alele të përcaktuara në (b) në lidhje me klasifikimin e zigoziteteve nga (c),
- ku (b)-(d) janë performuar në një ose më shumë procesorë që funksionojnë sipas udhëzimeve të programit për përcaktimin, klasifikimin dhe vlerësimin; dhe
- ku klasifikimi në (c) klasifikon të paktën një polimorfizëm të përcaktuar në një prej kombinimeve të mëposhtme: (i) individit shtatzënë është homozigot dhe fetusit është homozigot, (ii) individit shtatzënë është homozigot dhe fetusit është heterozigot, (iii) individit shtatzënë është heterozigot dhe fetusit është homozigot, dhe (iv) individit shtatzënë është heterozigot dhe fetusit është heterozigot.

2. Metoda e pretendimit 1:

- (a) më tej që përfshin heqjen nga shqyrtimi të ndonjë polimorfizmi të klasifikuar në kombinimin (i) ose kombinimin (iv);
- (b) më tej që përfshin filtrimin e të paktën një polimorfizmi të përcaktuar për të hequr nga shqyrtimi ndonjë polimorfizëm që ka një frekuencë të vogël alele më të madhe se një prag i përcaktuar;
- (c) më tej që përfshin filtrimin e të paktën një polimorfizmi të përcaktuar për të hequr nga shqyrtimi ndonjë polimorfizëm që ka një frekuencë të vogël alele më të vogël se një prag i përcaktuar;
- (d) ku klasifikimi i të paktën një polimorfizmi të përcaktuar përfshin aplikimin e një pragu të frekuencave alele e përcaktuar në (b);
- (e) ku klasifikimi i të paktën një polimorfizmi të përcaktuar përfshin aplikimin e të dhënave të frekuencës alele nga (b), të përftuara për një shumicë të polimorfizmave, të një model përzjerjeje, opsionalisht ku modeli i përzjerjes përdor momente faktoriale;
- (f) ku ADN e përftuar nga një lëng trupor i individit shtatzënë është ADN pa qelizë e përftuar nga plazma e individit shtatzënë;
- (g) ku hartëzimi i segmenteve të ADN të përftuar nga gjaku i individit që mban fetusin përfshin hartëzimin llogaritës të segmenteve të sipërpërmendur të një bazë e të dhënave të polimorfizmave;

(h) më tej që përfshin ekzekutimin e udhëzimeve të programit në një ose më shumë procesorët për të regjistruar automatikisht pjesën e ADN fetale siç vlerësohet në (d) në kartelën mjekësore të pacientit, të ruajtur në një medium të lexueshëm nga kompjuteri, për individin shtatzënë;

(i) më tej që përfshin, bazuar në vlerësimin e pjesës së ADN fetale, përshkrimin, fillimin, dhe/ose ndryshimin e trajtimit të një subjekti njerëzor nga i cili është marrë mostra e testit të nënës; ose

(j) më tej që përfshin, bazuar në vlerësimin e pjesës së ADN fetale, porositjen dhe/ose kryerjen e një ose më shumë testeve shtesë.

3. Metoda e pretendimit 1 më tej që përfshin, përpara hapit (a), sekuencimin e ADN me një sekuencues të acidit nukleik në kushte që prodhojnë sekuenca të segmentit të ADN që përmbajnë një ose më shumë polimorfizma, opsionalisht ku sekuencimi është kryer pa shumëfishuar në mënyrë selektive ndonjë prej një ose më shumë polimorfizmave të përcaktuara.

4. Metoda e pretendimit 3, më tej që përfshin, përpara sekuencimit të ADN, ekstraktimin e ADN nga mostra në kushte që ekstraktjnë ADN si të gjenomit të nënës ashtu edhe të gjenomit të fetusit të pranishëm në lëngun trupor.

5. Metoda e pretendimit 4, më tej që përfshin, përpara ekstraktimit të ADN nga mostra, marrjen e një mostre nga lëngu trupor.

6. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 3-5, që përfshin sekuencimin nga sinteza.

7. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 3-5, që përfshin sekuencimin nga hibridizimi.

8. Metoda e pretendimit 7, ku hibridizimi përfshin kontaktimin e një shumice të sekuencave polinukleotide me një shumicë të sondave polinukleotide, ku secila prej shumicës së sondave polinukleotide është lidhur te një substrat, ku substrati është një sipërfaqe e sheshtë që përfshin një grup sekuencash të njohura nukleotide.

9. Metoda e pretendimit 8, ku modeli i hibridizimit te grupi është përdorur për të përcaktuar sekuencat polinukleotide të pranishme në mostër.

10. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku sekuenca e referencës është një listë e ruajtur ose koleksion tjetër i organizuar i të dhënave në lidhje me polimorfizmat e referencës për individin shtatzënë,

opsionalisht ku sekuenca e referencës është një bazë të dhënash e sekuençave, për shembull një bazë të dhënash e sekuençave alele.

11. Një aparat për vlerësimin e pjesës së ADN fetale në ADN e përftuar nga një lëng trupor i një individi shtatzënë, aparati që përfshin:

(a) një sekuençues të konfiguruar për të (i) marrë ADN e ekstraktuar nga një mostër e lëngut trupor që përfshin ADN si të gjenomit të nënës ashtu edhe të gjenomit të fetusit, dhe (ii) sekuençimin e ADN së ekstraktuar në kushte që prodhojnë sekuenca të segmentit të ADN që përmbajnë një ose më shumë polimorfizma të përcaktuara; dhe

(b) një aparat llogaritës i konfiguruar për të udhëzuar një ose më shumë procesorë për të rreshtuar ose përndryshe hartëzimin e sekuençave të acidit nukleik të një ose më shumë polimorfizma të përcaktuara në një sekuençë referimi,

përcaktimin e frekuencave alele të sekuençave të hartëzuara të segmentit të ADN për të paktën një prej polimorfizmave të përcaktuara,

klasifikimin e të paktën një polimorfizmi të përcaktuar të bazuar në një kombinim të zigozitetit të individit shtatzënë dhe zigozitetit të fetusit, dhe

vlerësimin e pjesës së ADN fetale në ADN të përftuar nga individi shtatzënë duke përdorur frekuencat alele në lidhje me klasifikimin e zigoziteteve; dhe

ku aparati llogaritës është më tej i konfiguruar për të udhëzuar një ose më shumë procesorët për të klasifikuar të paktën një polimorfizëm të përcaktuar në një prej kombinimeve të mëposhtme: (i) individi shtatzënë është homozigot dhe fetusit është homozigot, (ii) individi shtatzënë është homozigot dhe fetusit është heterozigot, (iii) individi shtatzënë është heterozigot dhe fetusit është homozigot, dhe (iv) individi shtatzënë është heterozigot dhe fetusit është heterozigot.

12. Aparati e pretendimit 11:

(a) më tej që përfshin një mjet për ekstraktimin e ADN nga mostra në kushte që ekstraktjnë ADN si të gjenomit të nënës ashtu edhe të gjenomit të fetusit;

(b) ku aparati llogaritës është më tej i konfiguruar për të udhëzuar një ose më shumë procesorët për të hequr nga shqyrtimi ndonjë polimorfizëm të klasifikuar në kombinimin (i) ose kombinimin (iv);

(c) ku aparati llogaritës është më tej i konfiguruar për të udhëzuar një ose më shumë procesorët për të hequr nga shqyrtimi ndonjë polimorfizëm që ka një frekuencë të vogël alele më të madhe se një prag i përcaktuar;

- (d) ku aparati llogaritës është më tej i konfiguruar për të udhëzuar një ose më shumë procesorë për të filtruar një ose më shumë polimorfizma të përcaktuara për të hequr nga shqyrtimi ndonjë polimorfizëm që ka një frekuencë të vogël alele më të vogël se një prag i përcaktuar;
- (e) ku aparati llogaritës është më tej i konfiguruar për të udhëzuar një ose më shumë procesorë për të klasifikuar të paktën një polimorfizëm të përcaktuar nga aplikimi i një pragu të frekuencës alele;
- (f) ku aparati llogaritës është më tej i konfiguruar për të udhëzuar një ose më shumë procesorë për të klasifikuar të paktën një polimorfizëm të përcaktuar duke aplikuar të dhënat e frekuencës alele, të përftuar për një shumicë të polimorfizmave, të një model përzjerjeje, opsionalisht ku modeli i përzjerjes përdor momente faktoriale;
- (g) më tej që përfshin aparatin për ekstraktimin e ADN pa qelizë të përftuar nga plazma e individit shtatzënë për sekuecimin në sekuecues;
- (h) më tej që përfshin një bazë të dhënash të polimorfizmave, ku aparati llogaritës është më tej i konfiguruar për të udhëzuar një ose më shumë procesorë për të hartëzuar segmente ADN të përftuar nga gjaku i individit që mban fetusin nga hartëzimi llogaritës i segmenteve të sipërpërmendur të baza e të dhënave të polimorfizmave; ose
- (i) ku aparati llogaritës është më tej i konfiguruar për të udhëzuar një ose më shumë procesorë për të regjistruar automatikisht pjesën e ADN fetale në kartelën mjekësore të pacientit, të ruajtur në një mjedis të lexueshëm nga kompjuteri, për individin shtatzënë, opsionalisht ku kartela mjekësore e pacientit e sipërpërmendur është mirëmbajtur nga një laborator, zyra e mjekut, një spital, një organizatë për mirëmbajtjen e shëndetit, një kompani sigurimi, ose një faqe interneti për kartelën mjekësore personale.

(11) **10877**

(97) EP3612534 / 22/12/2021

(96) 18725642.5 / 20/04/2018

(22) 02/03/2022

(21) AL/P/ 2022/143

(54) **PROCESI I PËRGATITJES SË UNAZËS SË PIPERAZINES PËR SINTEZËN E DERIVATEVE TË PIRAZINOKARBAZOLIT**

09/05/2022

(30) 17167851 24/04/2017 EP and 2017110037 21/04/2017 PT

(71) Tecnimede, Sociedade Técnico-Medicinal, SA

Rua da Tapada Grande N°2 Abrunheira, 2710-089 Sintra, PT

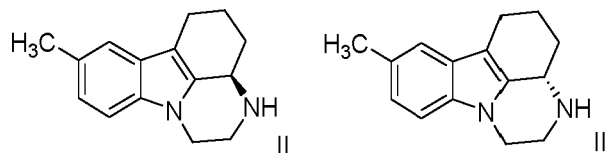
(72) DA COSTA PEREIRA ROSA, Carla Patrícia (Tecnimede, Sociedade Técnico-Medicinal SA, Rua da Tapada Grande N°2, 2710-089 Sintra); RAMOS DAMIL, João Carlos (Tecnimede, Sociedade Técnico-Medicinal SA, Rua da Tapada Grande N°2, 2710-089 Sintra); CORDEIRO SIMÕES, Ana Vanessa (Tecnimede, Sociedade Técnico-Medicinal SA, Rua da Tapada Grande N°2, 2710-089 Sintra); SILVA SERRA, João Pedro (Tecnimede, Sociedade Técnico-Medicinal SA, Rua da Tapada Grande N°2, 2710-089 Sintra)

(74) KRENAR LOLOÇI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri
(57)

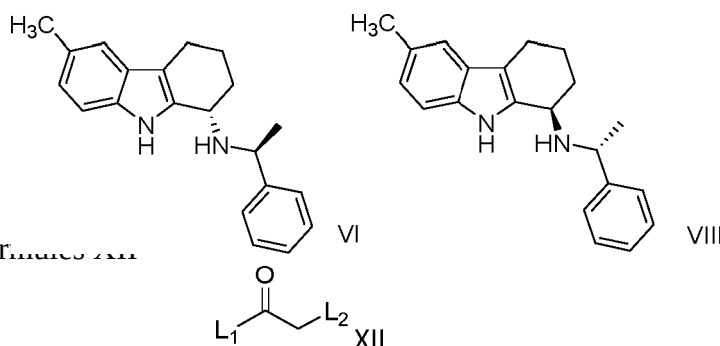
1. Një proces për sintezën e enantiomerëve Pirlindol të formulës II ose III

Article I.



ose një kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme, që përfshin hapat e mëposhtëm:

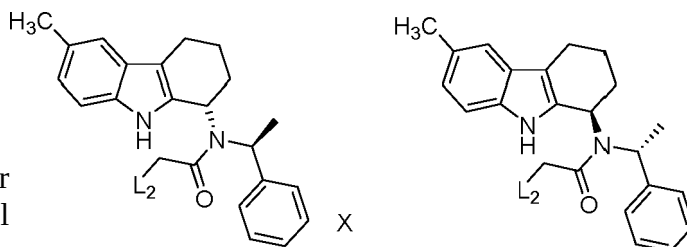
përbërjen reaguese të formulës VI (S)-6-metil-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-amine ose përbërjen e formulës VIII (R)-6-metil-N-((R)-1-feniletil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-amine,



dhe një përbërje aciluese të formulës XII

ku

L₁ është një grup që largohet i zgjedhur nga -Br, -Cl, -OTs, -OMs, OH, -OR₁, -OCOR₁ ose imidazol, R₁ është hidrogjen, zinxhir C₁-C₆ alkil ose një aril, në një tretës aprotik të parë, në prani të një agjenti alkaline për të dhënë përbërje të formulës X, N-((S)-6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-il)-N-((S)-1-feniletil) 2-zëvendësuar acetamid ose përbërje të formulës XI, N-((R)-6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-il)-N-((R)-1-feniletil) 2-zëvendësuar acetamid



ciklizimi intramolekular

ku L₂ është një grup që l

të dytë, në prani të një a

formulës IV, (S)-8-metil-3-((S)-1-feniletil)-3a,4,5,6-tetrahidro-1H-pirazino [3,2,1-jk]karbazol-2(3H)-on

ose përbërjen e formulës XIV

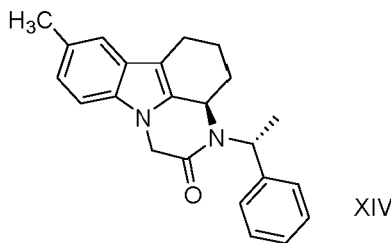
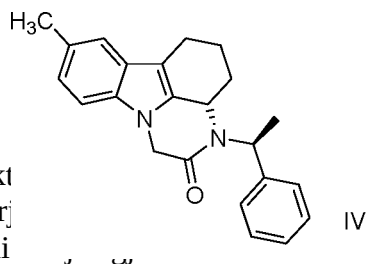
(R)-8-metil-3-((R)-1-feniletil)-3a,4,5,6-tetrahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]karbazol-2(3H)-on

rjes së formulës XI

XI₁, në një tretës aprotik

ar të dhënë përbërjen e

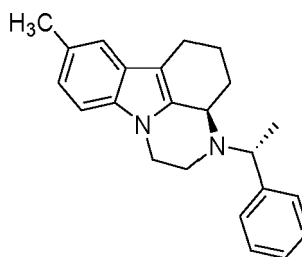
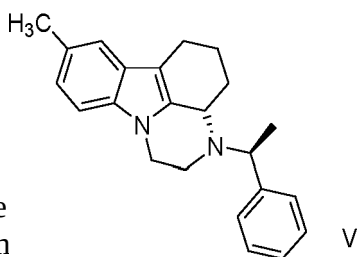
reduktimi i unazës lakt
formulës V ose përbërjes
tretës aprotik, në prani



XIV në përbërjen e

XIV ;

dhe
hidrogjenoliza katalitike
III ose kriperat e tij farm



rlindol të formulës II ose
IX

2. Proçesi sipas pretendimit të mëparshëm ku agjenti alkaline është zgjedhur nga një aminë organike terciare, një karbonat i një kripe metal alkali, një hidrogjenkarbonat i një kripe metal alkali ose një kripe metal alkali.
3. Proçesi sipas pretendimit të mëparshëm ku amina organike terciare është piridine ose trimetilamina.
4. Proçesi sipas pretendimit 2 ku karbonati i një kripe metal alkali është karbonat kaliumi ose karbonat natriumi, hidrogjenkarbonati i një kripe metal alkali është hidrogjenkarbonat natriumi ose hidrogjenkarbonat kaliumi, kripe metal alkali është hidroksid natriumi ose hidroksid kaliumi.
5. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku agjenti alkaline është hidroksid natriumi, në veçanti agjenti alkaline është një solucion ujor 50% (w/v) i hidroksidit të natriumit.
6. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku tretësi i parë aprotik dhe tretësi i dytë aprotik janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga kloroformi, diklormetani, dimetoksietani, eteri dietil ose tolueni, në mënyrë të preferuar tretësi i parë aprotik është tolueni, në mënyrë të preferuar tretësi i dytë aprotik është tolueni.
7. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku tretësi i tretë aprotik është zgjedhur nga diklormetan, tetrahidrofuran, eter dietil ose toluen, në mënyrë të preferuar tretësi aprotik i tretë është tetrahidrofuran.
8. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku L_1 është $-Cl$, L_2 është $-Cl$.
9. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku R_1 është zinxhir alkil C_1-C_6 .
10. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku raporti molar ndërmjet agjentit alkaline: përbërjes së formulës VI ose VIII: përbërjes së formulës XII është ndërmjet 1:1:1 dhe 15:1:4, në mënyrë të preferuar raporti molar midis agjentit alkaline: përbërjes së formulës VI ose VIII: përbërjes së formulës XII është 10:1:3.
11. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku raporti molar ndërmjet agjentit alkaline: përbërjes së formulës X ose XI: katalizatorit të transferimit të fazës është ndërmjet 1:1:0.005 dhe 15:1:0.1, në mënyrë të preferuar raporti molar ndërmjet agjentit alkaline: përbërjes së formulës X ose XI: katalizatorit të transferimit të fazës është 10:1:0.01.
12. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku raporti molar ndërmjet agjentit reduktues: përbërjes së formulës IV ose përbërjes së formulës XIV, është ndërmjet 1:1 dhe 4:1, në mënyrë të preferuar raporti molar ndërmjet agjentit reduktues: përbërjes së formulës IV ose përbërjes së formulës XIV, është 3.3:1.
13. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku agjenti reduktues është zgjedhur nga hidridi i aluminit të litiumit ($LiAlH_4$), hidridi diizobutilalumini (Dibal-H), hidridi i aluminit (AlH_3),

natrium bis(2-metoksietoksi) hidrid alumini ose kompleksi tetrahidrofuran borani (THF), në mënyrë të preferuar natriumi bis(2-metoksietoksi)hibrid alumini.

14. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku katalizatori i transferimit të fazës është një kripe halogjene kuaternare amoniumi e zgjedhur nga bromid tetrabutil amoniumi, bromid tetraetil amoniumi, bromid benziltributil amoniumi, sulfat hidrogjen tetrabutil amonium dhe klorur benziltributil amonium, në mënyrë të preferuar katalizatori i transferimi të fazës është bromid tetrabutil amoniumi.

15. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku përbërja aciluese XII është klorur acetil.

16. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku kripa farmaceutikisht e pranueshme e enantiomerit II ose III të Pirlindolit është kripe acetate, kripe hidrokloride, kripe hidrobromide, kripe mandelate, kripe citrate, kripe suksinate, kripe tartrate, kripe malonate, kripe maleate, kripe metansulfonate, kripe laktate, kripe etanesulfonate, kripe glutamate, kripe fosfate.

17. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku hidrogjenoliza katalitike kryhet në 20-70°C, në mënyrë të preferuar 50 °C.

18. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku hidrogjenoliza katalitike kryhet për 2-8 orë, në mënyrë të preferuar 5 orë.

19. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku hidrogjenoliza katalitike kryhet me një presion hidrogjeni ndërmjet 500-2000 KPa, në mënyrë më të preferuar 700 KPa.

20. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku hidrogjenoliza katalitike kryhet në 20-70°C për 2-8 orë dhe me një presion hidrogjeni ndërmjet 500 KPa - 2000 KPa.

21. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku hidrogjenoliza katalitike kryhet me një përzierje tretësish të acidifikuar të zgjedhur nga etilacetati, dimetilformamidi, metanoli, etanoli, izopropanoli dhe diklorometani, në mënyrë të preferuar përzierja e tretësve të acidifikuar është një përzierje e një tretësi protik me diklormetan, në mënyrë më

(11) **10878**

(97) EP3668874 / 22/12/2021

(96) 18758581.5 / 17/08/2018

(22) 03/03/2022

(21) AL/P/ 2022/144

(54) **Te konjuguara te Pyrrolbenzodiazepine**

09/05/2022

(30) 201762547303 P 18/08/2017 US

(71) Medimmune Limited

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

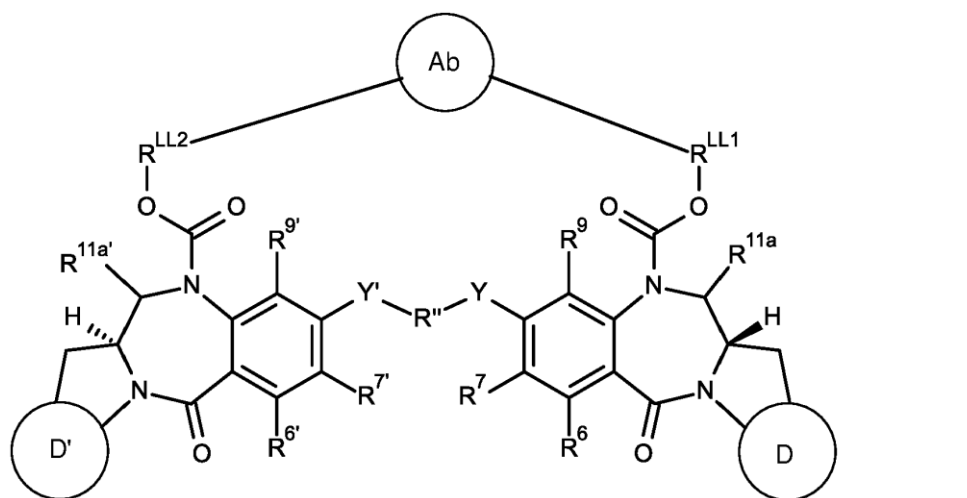
(72) HOWARD, Philip Wilson (MedImmune Limited, Milstein Building Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH); MASTERSON, Luke (MedImmune Limited, Milstein Building Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB21 6GH); DIMASI, Nazzareno (MedImmune, LLC One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878); TIBERGHIE, Arnaud Charles (MedImmune Limited, Milstein Building Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH); VIJAYAKRISHNAN, Balakumar (MedImmune Limited, Milstein Building Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH); WHITE, Jason (MedImmune, LLC One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

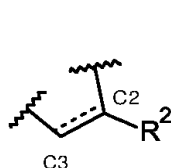
(57)

1. Nje e konjuguar e formules I:

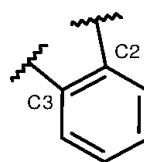


Ku

Ab është një antitrop i modifikuar që ka të paktën një pozicion të lirë konjugimi në secilin zinxhir të rende D përfaqësues ose të grupit D1 ose të grupit D2:



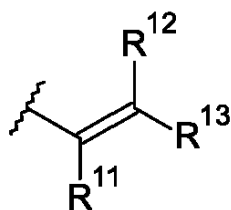
D1



D2

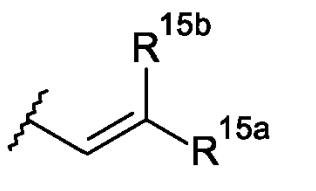
vija me pika tregon praninë opsionale të një lidhjeje të dyfishte ndërmjet C2 dhe C3; kur ekziston një lidhje e dyfishte ndërmjet C2 dhe C3, R^2 zgjidhet nga grupi i përbërë nga:

- (ia) grup C_{5-10} aril, opsionalisht i zëvendësuar nga një apo me shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi që konsiston në: halo, nitro, ciano, eter, karboksi, ester, C_{1-7} alkil, C_{3-7} heterociklik dhe bis-oksi- C_{1-3} alkilene;
- (ib) C_{1-5} alkil alifatik i saturuar;
- (ic) C_{3-6} cikloalkil i saturuar;
- (id)

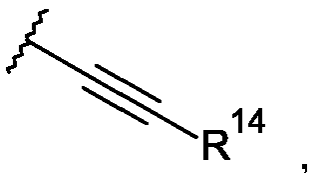


ku cilido prej R^{11} , R^{12} dhe R^{13} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-3} alkil i saturuar, C_{2-3} alkenil, C_{2-3} alkinil dhe ciklopropil, ku numri total i atomeve të karbonit në grupin R^2 nuk është më i madh se 5;

- (ie)



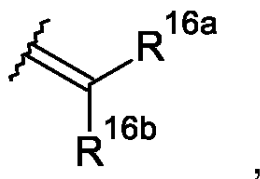
ku njeri prej R^{15a} dhe R^{15b} është H dhe tjetri është zgjedhur nga: fenil, fenil i cili është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i zgjedhur nga halo, metil, metoksi; pyridil; dhe tiofenil; dhe (if)



ku R¹⁴ është zgjedhur nga: H; C₁₋₃ alkil i saturuar; C₂₋₃ alkenil; C₂₋₃ alkinil; ciklopropil; fenil, fenil i cili është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i zgjedhur nga halo, metil, metoksi; pyridil; dhe tiofenil;

ku ka një lidhje të vetme ndërmjet C2 dhe C3,

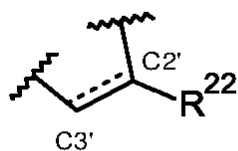
R² është zgjedhur nga H, OH, F, diF dhe



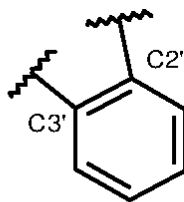
ku R^{16a} dhe R^{16b} janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, F, C₁₋₄ alkil i saturuar, C₂₋₃ alkenil, grupe alkil dhe alkenil të cilat janë opsionalisht të zëvendësuar nga një grup i zgjedhur prej C₁₋₄ alkil amido dhe C₁₋₄ alkil ester; ose,

kur njeri prej R^{16a} dhe R^{16b} është H, tjetri është zgjedhur nga nitrile dhe a C₁₋₄ alkil ester;

D' përfaqëson ose grup D'1 ose grup D'2:



D'1



D'2

ku vija me pika tregon praninë opsionale të një lidhjeje dyfishe midis C2' dhe C3';

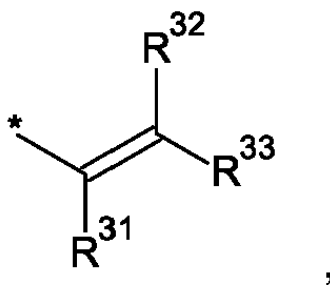
when there is a double bond present between C2' and C3', R²² është zgjedhur nga grupi që konsiston në:

(iia) grup C₅₋₁₀ aril, opsionalisht i zëvendësuar nga një apo me shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej: halo, nitro, ciano, eter, karboksi, ester, C₁₋₇ alkil, C₃₋₇ heterociklik dhe bis-oksi-C₁₋₃ alkilene;

(iib) C₁₋₅ alkil alifatik i saturuar;

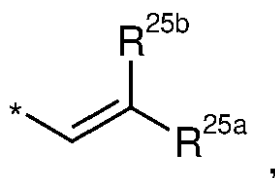
(iic) C₃₋₆ cikloalkil i saturuar;

(iid)



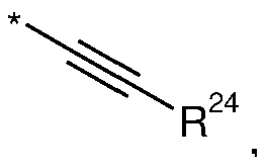
ku cilido prej R³¹, R³² dhe R³³ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₃ alkil i saturuar, C₂₋₃ alkenil, C₂₋₃ alknil dhe ciklopropil, ku numuri total i atomeve të karbonit në grupin R²² nuk është më i madh se 5;

(iie)



ku njeri prej R^{25a} dhe R^{25b} është H dhe tjetri është zgjedhur nga: fenil, fenil i cili është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i zgjedhur prej halo, metil, metoksi; pyridil; dhe tiofenil; dhe

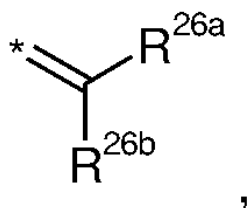
(iif)



ku R²⁴ është zgjedhur nga: H; C₁₋₃ alkil i saturuar; C₂₋₃ alkenil; C₂₋₃ alkinil; ciklopropil; fenil, fenil i cili është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i zgjedhur prej halo, metil, metoksi; pyridil; dhe tiofenil;

kur ka një lidhje të vetme ndërmjet C2' dhe C3',

R²² është zgjedhur nga H, OH, F, diF dhe



ku R^{26a} dhe R^{26b} janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, F, C₁₋₄ alkil i saturuar, C₂₋₃ alkenil, grupe alkil dhe alkenil të cilët janë opsionalisht të zëvendësuar nga një grup i zgjedhur nga C₁₋₄ alkil amido dhe C₁₋₄ alkil ester; ose,

kur njeri prej R^{26a} dhe R^{26b} është H, tjetri është zgjedhur nga nitrile dhe një C₁₋₄ alkil ester;

R⁶ dhe R⁹ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', nitro, Me₃Sn dhe halo;

ku R dhe R' janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet opsionalisht të zëvendësuar C₁₋₁₂ alkil, C₃₋₂₀ heterociklik dhe C₅₋₂₀ aril;

R⁷ është zgjedhur nga H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', nitro, Me₃Sn dhe halo;

R'' është një grup C₃₋₁₂ alkilene, zinxhir i cili mund të nderpritet nga një apo më shumë heteroatome, p.sh. O, S, NRN₂,

ku RN₂ është H ose C₁₋₄ alkil, dhe/ose unaza aromatike, , p.sh. benzene ose pyridine;

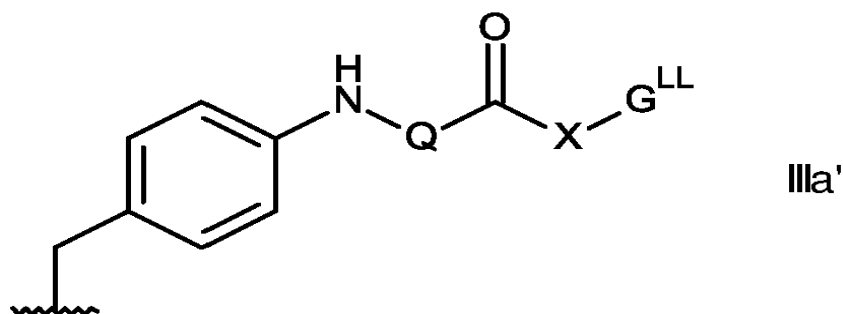
Y dhe Y' janë zgjedhur nga O, S, ose NH;

R^{11a} është zgjedhur nga OH, OR^A, ku R^A është C₁₋₄ alkil;

R⁶, R⁷, R⁹ dhe R^{11a} janë zgjedhur nga të njëjtat grupe respektivisht si R⁶, R⁷, R⁹ dhe R^{11a};

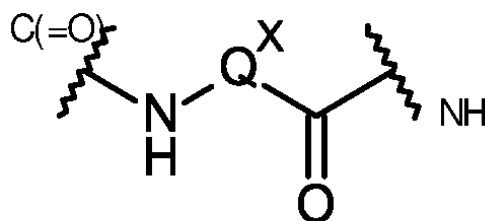
and

R^{LL1} dhe R^{LL2} janë lidhësa të lidhura tek antitropi në pozicione të ndryshme të cilat janë në mënyrë të pavarur prej formulës IIIa':



ku,

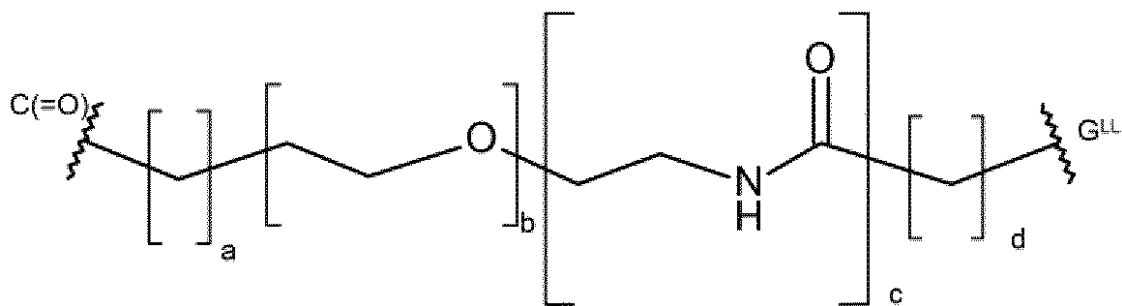
Q është:



,

ku Q^X është i tillë që Q është një mbetje amino-acide, një mbetje dipeptide ose një mbetje tripeptide;

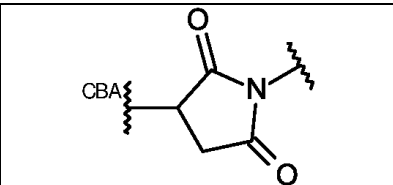
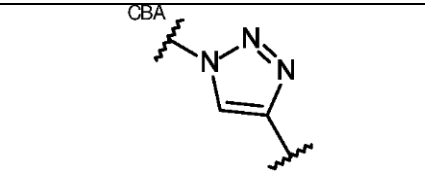
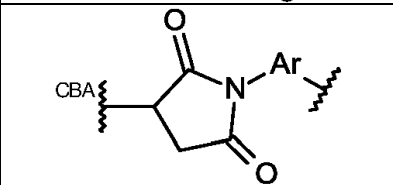
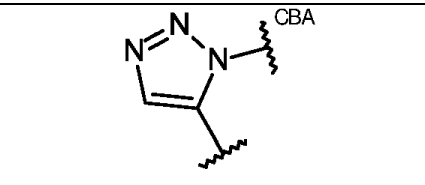
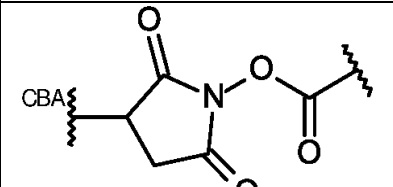
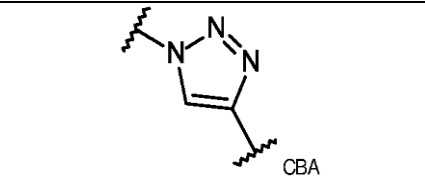
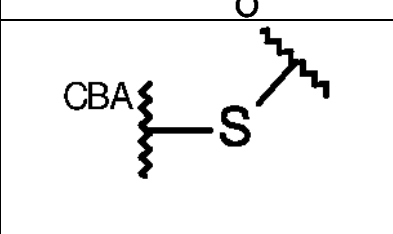
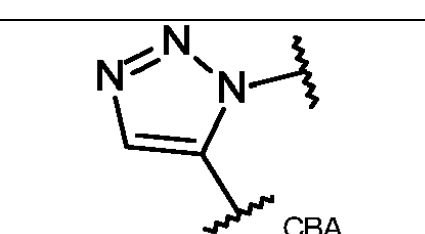
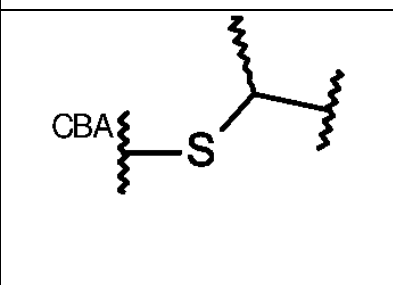
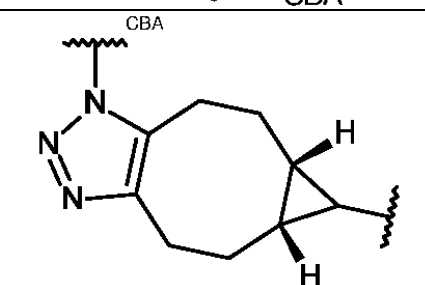
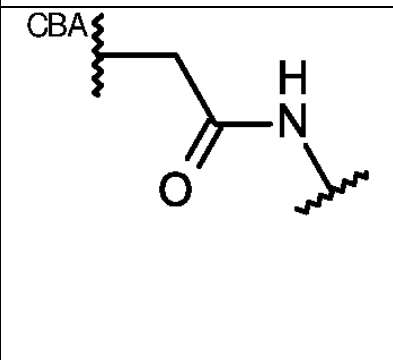
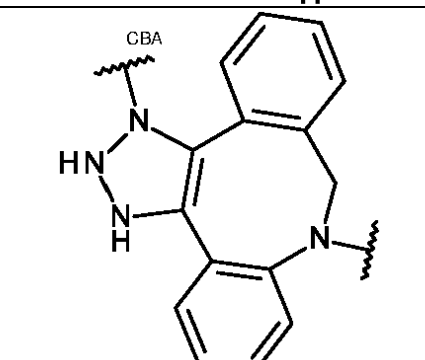
X është:



,

ku a = 0 deri në 5, b = 0 deri në 16, c = 0 ose 1, d = 0 deri në 5;

G^{LL} është zgjedhur nga:

(G ^{LL1-1})		(Q ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	

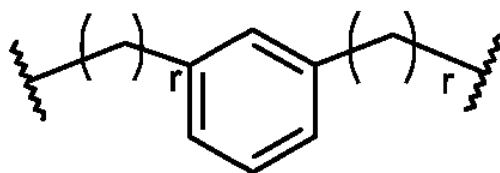
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})			

ku Ar paraqet nje grup C₅₋₆ arlene, p.sh. fenilene dhe X paraqet C₁₋₄ alkil; ku CBA paraqet nje agjent lidhes qelizor i cili eshte nje antitrup i modifikuar qe ka te pakten nje pozicion lidhes te lire ne çdo zinxhir te rende;

ku termi alkil perfshin nen-klasat alkenil, alkinil dhe cikloalkil, termi alkilene alkil perfshin nen-klasat alkenilene, alkinilene, cikloalkilen, termi alkenil i takon nje grupi alkil qe ka nje apo me shume lidhje dyfishe karbon-karbon dhe termi alkinil i takon nje grupi alkil qe ka nje apo me shume lidhje trefishe karbon-karbon.

2. Nje e konjuguar sipas pretendimit 1, ku:

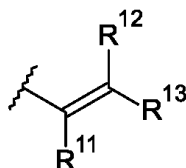
- Y dhe Y' sebashku jane O; dhe/ose
- R'' eshte C₃₋₇ alkilene ose nje grup i formules:



- ku r eshte 1 ose 2; dhe/ose
- c) R⁹ eshte H; dhe/ose
- d) R⁶ eshte H; dhe/ose
- e) R⁷ eshte zgjedhur nga H, OH, OR ose grup C₁₋₄ alkoksi.

3. Nje e konjuguar sipas pretendimit 1 ose 2, ku D eshte D1, ka nje lidhje dyfishe ndermjet C2 dhe C3, dhe R² eshte:

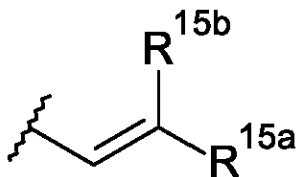
- a) nje grup C_{5-7} aril ku R^2 ka opsionalisht nje deri ne tre grupe zevendesues te zgjedhur nga metoksi, etoksi, flor, klor, ciano, bis-oksi-metilen, metil-piperazinil, morfolino dhe metil-tiofenil; ose
 b) nje grup C_{8-10} aril R^2 ka opsionalisht nje deri ne tre grupe zevendesues te zgjedhur nga metoksi, etoksi, flor, klor, ciano, bis-oksi-metilen, metil-piperazinil, morfolino dhe metil-tiofenil; ose
 c) nje grup C_{1-5} alkil alifatik i saturuar, ku opsionalisht R^2 eshte metil, etil ose propil; ose
 d) nje grup i formules:



ku opsionalisht:

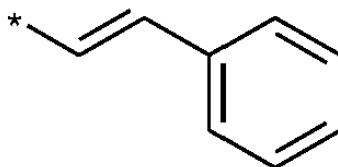
- i) numuri total i atomeve te karbonit ne grupin R^2 nuk eshte me i madh se 4;
 ii) njeri prej R^{11} , R^{12} dhe R^{13} eshte H, me dy grupet e tjera te zgjedhur nga H, C_{1-3} alkil i saturuar, C_{2-3} alkenil, C_{2-3} alkinil dhe ciklopropil; ose
 iii) dy prej R^{11} , R^{12} dhe R^{13} jane H, me grupin tjetër te zgjedhur nga H, C_{1-3} alkil i saturuar, C_{2-3} alkenil, C_{2-3} alkinil dhe ciklopropil; ose

e) nje grup i formules:



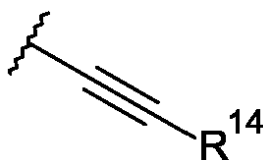
ose

f) grupi:



ose

g) nje grup i formules:

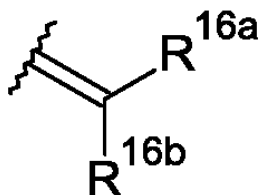


ose

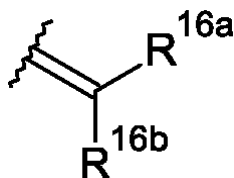
h) grup C_{3-6} cikloalkil i saturuar, ku opsionalisht R^2 eshte ciklopropil.

4. Nje e konjuguar sipas pretendimit 1 ose 2, ku D eshte D1, ka nje lidhje te vetme ndermjet C2 dhe C3, dhe R^2 eshte:

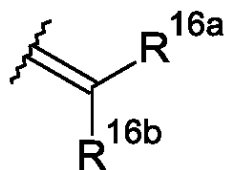
- a) H; ose,
b)



- dhe R^{16a} dhe R^{16b} sebashku jane H; ose
c)



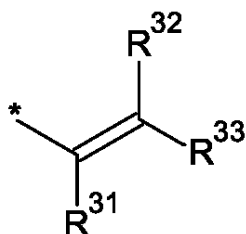
- dhe R^{16a} dhe R^{16b} sebashku jane metil; ose
d)



njeri prej R^{16a} dhe R^{16b} eshte H, dhe tjetri eshte zgjedhur nga C_{1-4} alkil i saturuar, C_{2-3} alkenil, grupe alkil dhe alkenil te cilet jane opsionalisht te zevendesuar.

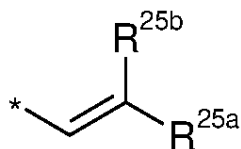
5. Nje e konjuguar sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 4, ku D' eshte D'1, ka nje lidhje dyfishe ndermjet $C2'$ dhe $C3'$, dhe R^{22} eshte:

- a) nje grup C_{5-7} aril ku R^{22} ka opsionalisht nje deri ne tre grupe zevendesuae te zgjedhur nga metoksi, etoksi, flor, klor, ciano, bis-oksi-metilene, metil-piperazinil, morfolino dhe metal-tiofenil; ose
b) nje grup C_{8-10} aril ku R^{22} ka opsionalisht nje deri ne tre grupe zevendesuae te zgjedhur nga metoksi, etoksi, flor, klor, ciano, bis-oksi-metilene, metil-piperazinil, morfolino dhe metil-tiofenil; ose
c) nje grup C_{1-5} alkil alifatik i saturuar; ose
d) nje grup C_{3-6} cikloalkil i saturuar; ose
e) nje grup i formules:



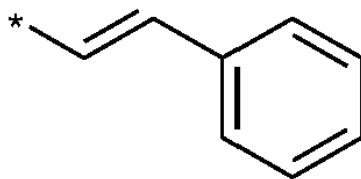
ku:

- i) numuri total i atomeve të karbonit në grupin R^{22} nuk është më i madh se 4; ose
 ii) njëri prej R^{31} , R^{32} dhe R^{33} është H, me dy grupet e tjera të zgjedhur nga H, C_{1-3} alkil i saturuar, C_{2-3} alkenil, C_{2-3} alkinil dhe ciklopropil; ose
 iii) dy prej R^{31} , R^{32} dhe R^{33} janë H, me grupin tjetër të zgjedhur nga H, C_{1-3} alkil i saturuar, C_{2-3} alkenil, C_{2-3} alkinil dhe ciklopropil; ose
 f) një grup i formules:



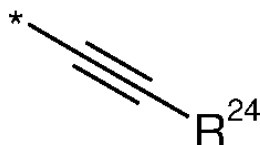
ose

g) grupi:



ose

h) një grup i formules:

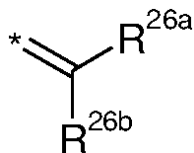


ku R^{24} është zgjedhur nga H, metil, etil, etenil dhe etinil.

6. Një e konjuguar sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku D' është D'1, ka një lidhje të vetme ndërmjet C2' dhe C3', dhe R^{22} është:

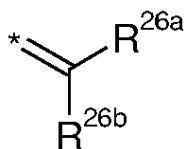
a) H; ose

b)

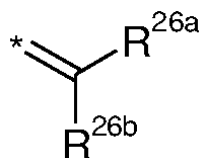


dhe R^{26a} dhe R^{26b} së bashku janë H; ose

c)



dhe R^{26a} dhe R^{26b} sebashku jane metil; ose
d)



njeri prej R^{26a} dhe R^{26b} eshte H, dhe tjetri eshte zgjedhur nga C_{1-4} alkil i saturuar, C_{2-3} alkenil, grupe alkil dhe alkenil te cilet jane opsionalisht te zevendesuar.

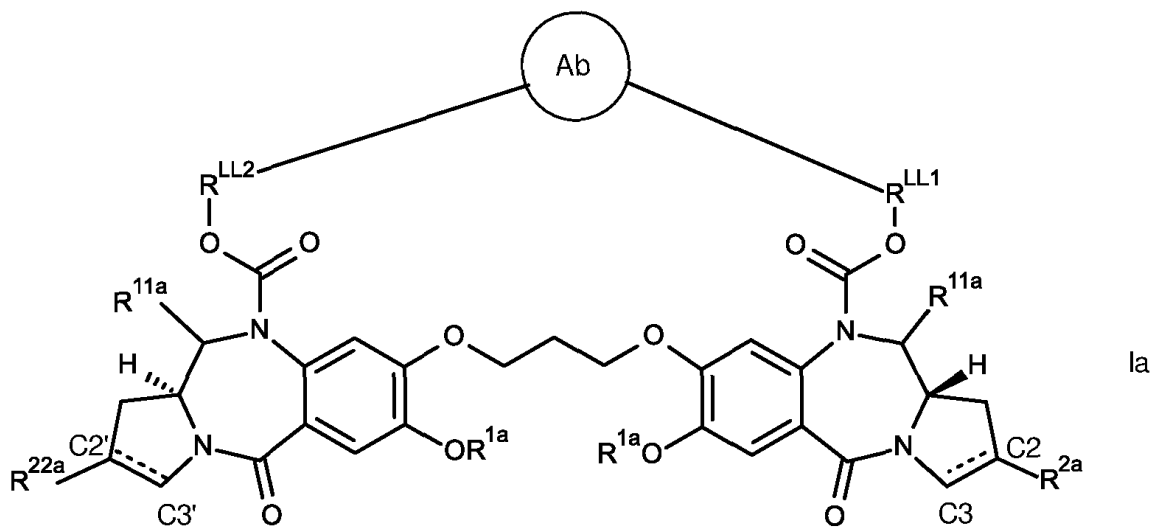
7. Nje e konjuguar sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 6, ku R^{11a} eshte:

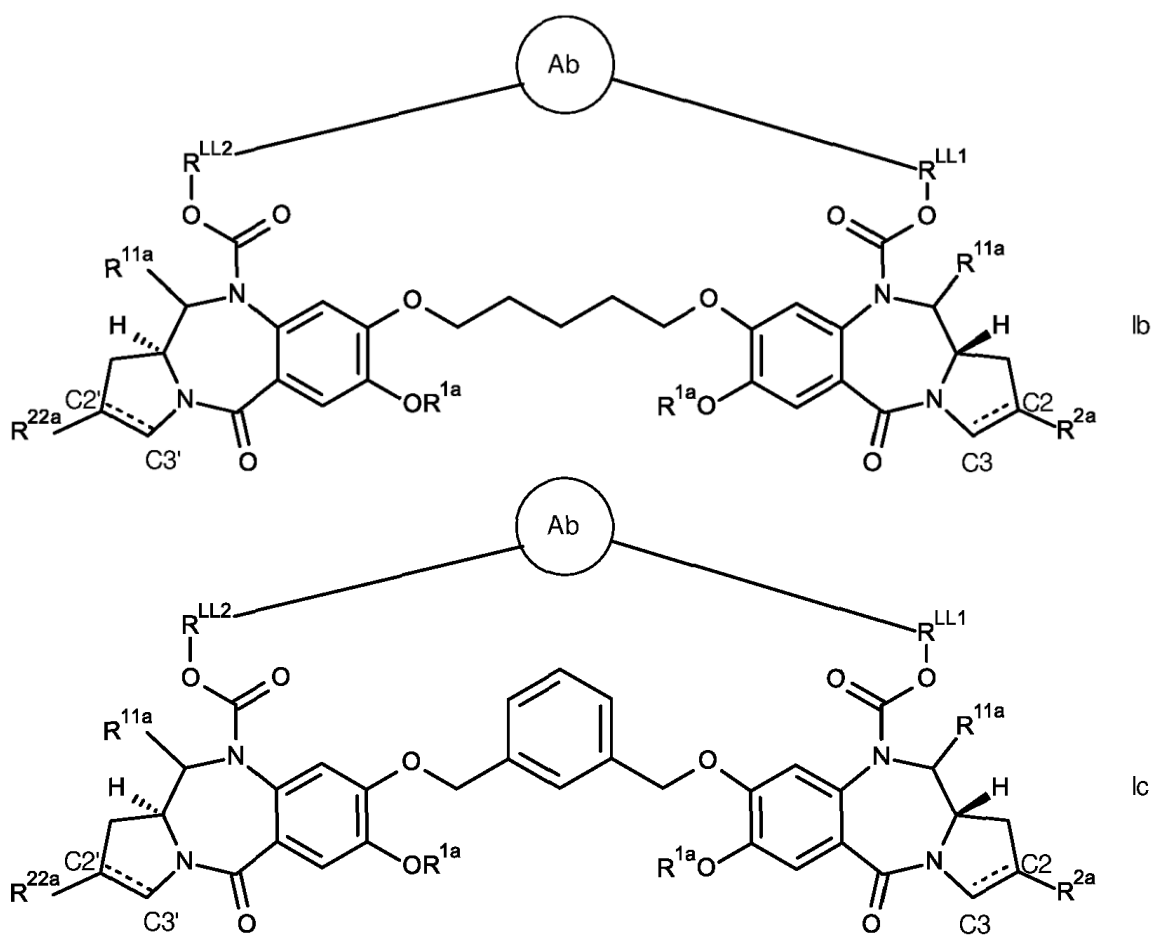
- a) OH; ose
- b) OR^A , ku R^A eshte C_{1-4} alkil.

8. Nje e konjuguar sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 7, ku:

- a) $R^{6'}$ eshte zgjedhur nga te njejtat grupe si R^6 , $R^{7'}$ eshte zgjedhur nga te njejtat grupe si R^7 , $R^{9'}$ eshte zgjedhur nga te njejtat grupe si R^9 , eshte zgjedhur nga te njejtat grupe si R^{11a} dhe Y' eshte zgjedhur nga te njejtat grupe si Y ; dhe/ose
- b) $R^{6'}$ eshte i njejt grup si R^6 , $R^{7'}$ eshte i njejt grup si R^7 , $R^{9'}$ eshte i njejt grup si R^9 , $R^{11a'}$ eshte i njejt grup si R^{11a} dhe Y' eshte i njejt grup si Y ; dhe/ose
- c) R^{22} eshte i njejt grup si R^2 .

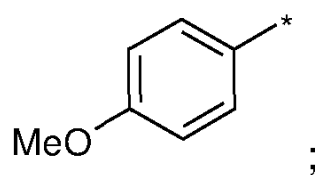
9. Nje e konjuguar sipas pretendimit 1, i cili eshte i formules Ia-1, Ia-2 ose Ia-3:



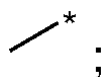


ku R^{2a} dhe R^{22a} janë të njëjta dhe janë zgjedhur nga:

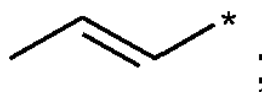
(a)



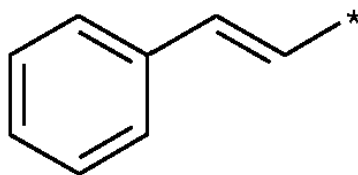
(b)



(c)



(d)



;

(e)



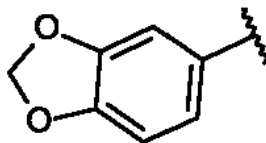
;

(f)



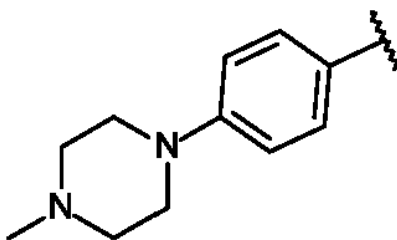
;

(g)



dhe

(h)



;

R^{1a} është zgjedhur nga metil dhe benzil;

R^{LL1} , R^{LL2} dhe R^{11a} janë sic përcaktohen në pretendimin 1.

10. Një e konjuguar sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku R^{LL1} është i formulës IIIa', dhe Qx është:

- a) një mbetje amino acide e zgjedhur nga Phe, Lys, Val, Ala, Cit, Leu, Ile, Arg, dhe Trp; ose
- b) një mbetje dipeptide e zgjedhur nga:

CO-Phe-Lys-NH,
CO-Val-Ala-NH,
CO-Val-Lys-NH,

CO-Ala-Lys-NH,
CO-Val-Cit-NH,
CO-Phe-Cit-NH,
CO-Leu-Cit-NH,
CO-Ile-Cit-NH,
CO-Phe-Arg-NH, dhe
CO-Trp-Cit-NH; ose

c) nje mbetje tripeptide.

11. Nje e konjuguar sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 10, ku R^{LL1} eshte i formules IIIa' dhe:

- a) a eshte 0 deri ne 3; dhe/ose
- b) b eshte 0 deri ne 12; dhe/ose
- c) d eshte 0 deri ne 3.

12. Nje e konjuguar sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 11, ku R^{LL1} eshte i formules IIIa' dhe a eshte 0, c eshte 1 and d eshte 2, dhe b eshte nga 0 deri ne 8 ku opsionalisht b eshte 0, 4 ose 8.

13. Nje e konjuguar sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 9, ku R^{LL2} eshte i formules IIIa', dhe Qx eshte:

- a) nje mbetje amino acide e zgjedhur nga Phe, Lys, Val, Ala, Cit, Leu, Ile, Arg, dhe Trp; ose
- b) nje mbetje dipeptide e zgjedhur nga:

CO-Phe-Lys-NH,
CO-Val-Ala-NH,
CO-Val-Lys-NH,
CO-Ala-Lys-NH,
CO-Val-Cit-NH,
CO-Phe-Cit-NH,
CO-Leu-Cit-NH,
CO-Ile-Cit-NH,
CO-Phe-Arg-NH, dhe
CO-Trp-Cit-NH; ose

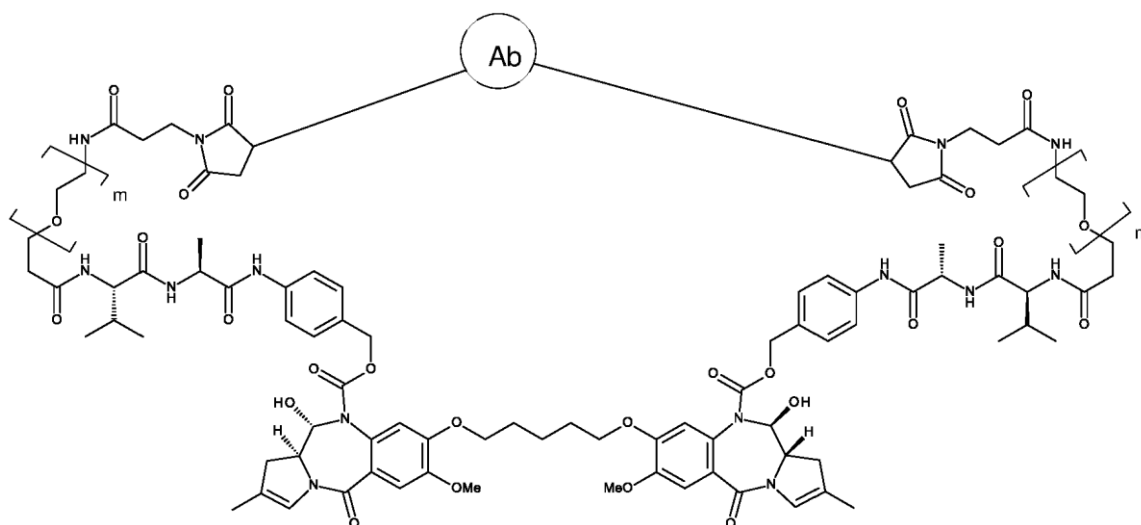
c) nje mbetje tripeptide.

14. Nje e konjuguar sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 13, ku R^{LL2} eshte i formules IIIa' dhe:

- a) a eshte 0 deri ne 3; dhe/ose
- b) b eshte 0 deri ne 12; dhe/ose
- c) d eshte 0 deri ne 3.

15. Nje e konjuguar sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 13, ku R^{LL2} eshte i formules IIIa' dhe a eshte 0, c eshte 1 dhe d eshte 2, dhe b eshte nga 0 deri ne 8.

16. Nje e konjuguar sipas pretendimit 1 te formules Id:



ku m është një numër i plotë nga 2 deri në 8.

17. E konjuguar sipas ndonjë prej pretendimeve të mësipërme ku:

- antitropi i modifikuar duke patur të paktën një vend të lirë konjugimi në çdo zinxhir të rende është një antitrop IgG1, IgG2, IgG3 ose IgG4; dhe opsionalisht
- antitropi i modifikuar duke patur të paktën një vend të lirë konjugimi në çdo zinxhir të rende është një antitrop human; ose
- antitropi i modifikuar duke patur të paktën një vend të lirë konjugimi në çdo zinxhir të rende është një antitrop i humanizuar;

18. E konjuguar e pretendimit 17:

- ku antitropi i modifikuar është modifikuar në mënyrë të tillë që mbetet cisteine të ndërzinxhireve të origjinës janë zëvendësuar për mbetet e aminoacideve që u mungojnë grupet e tiolit; dhe/ose
- ku antitropi i modifikuar përmban të paktën një zëvendësues shtesë në çdo zinxhir të rende të një mbetjeje amino acide, ku zëvendësuesi shtesë amino acid është një cisteine ose një amino acid jonatyrë; dhe/ose
- ku antitropi i modifikuar është modifikuar që të ketë të paktën një zëvendësues shtesë në çdo zinxhir të rende të një amino acidi ku pozicioni që është zëvendësuar është zgjedhur nga ato të përcaktuara më poshtë:

Antitropi	Izotopi	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Pozicioni (Kabat E) Amino Acidi Korespondues	239	Ser	Ser	Ser	Ser
	282	Val	Val	Val	Val
	289	Thr	Thr	Thr	Thr
	297	Asn	Asn	Asn	Asn
	312	Asp	Asp	Asp	Asp
	324	Ser	Ser	Ser	Ser
	330	Ala	Ala	Ala	Ser
	335	Thr	Thr	Thr	Thr
	337	Ser	Ser	Ser	Ser
	339	Ala	Thr	Thr	Ala
	356	Glu	Glu	Glu	Glu
	359	Thr	Thr	Thr	Thr
	361	Asn	Asn	Asn	Asn
	383	Ser	Ser	Ser	Ser
	384	Asn	Asn	Asn	Asn
	398	Leu	Leu	Leu	Leu
	400	Ser	Ser	Ser	Ser
	422	Val	Val	Val	Val
	440	Ser	Ser	Ser	Ser
	442	Ser	Ser	Ser	Ser

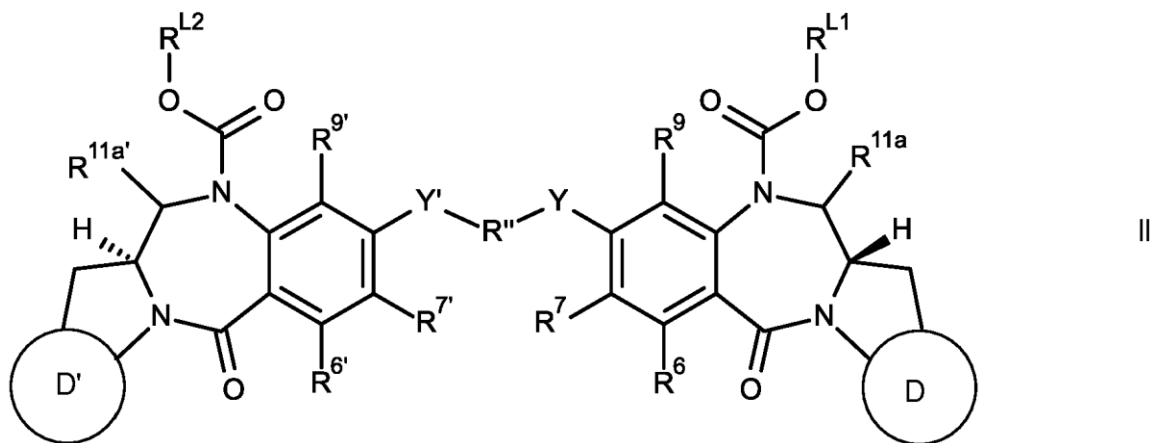
VARGU ID NR:	1	2	3	4
--------------	---	---	---	---

19. E konjuguara sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 18, per perdorim ne terapi.

20. Nje perberje farmaceutike qe permban te konjuguaren e ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 18, nje tretës, bartes ose eksipient te pranueshem farmaceutikisht.

21. E konjuguara sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 18 ose perberja farmaceutike sipas pretendimit 20, per perdorim ne trajtimin e nje semundjeje proliferative ne nje subjekt, opsionalisht ku semundja e trajtuar eshte kanser.

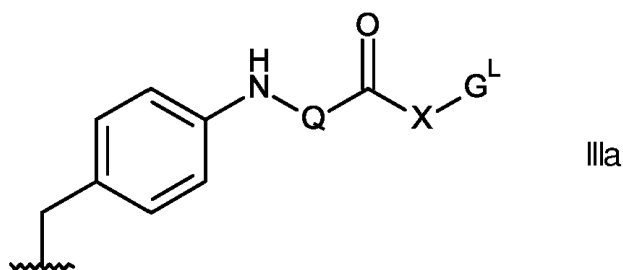
22. Nje perberes i formules II:



dhe kriperat dhe tretësirat e tyre,

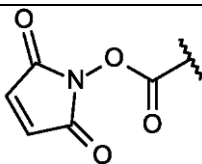
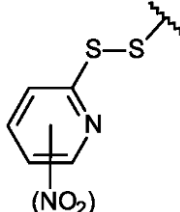
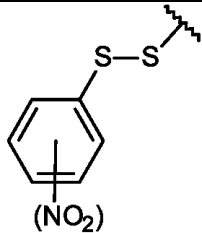
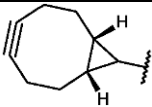
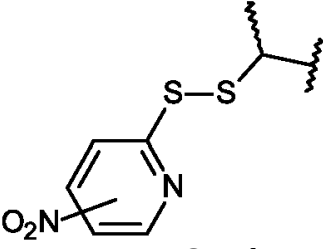
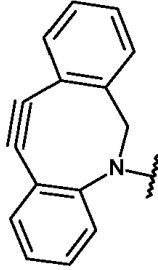
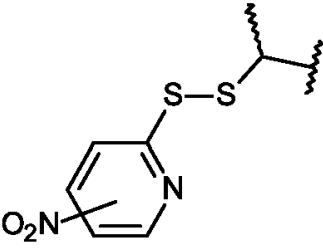
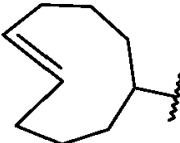
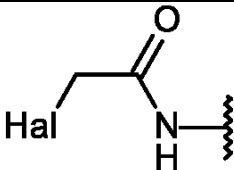
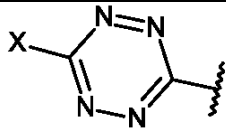
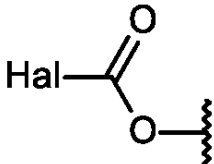
ku D, R², R⁶, R⁷, R⁹, R^{11a}, Y, R'', Y', D', R^{6'}, R^{7'}, R^{9'}, R^{11a'} dhe R¹² (duke perfshire prezencen apo mungesen e lidhjeve dyfishe respektivisht ndermjet C2 dhe C3 dhe C2' dhe C3') jane sic eshte percaktuar ne cdonjerin prej pretendimeve 1 deri ne 9;

R^{L1} dhe R^{L2} jane lidhesa per tu lidhur tek nje agjent lidhes qelizor, te cilet jane te pavarur nga formula IIIa:



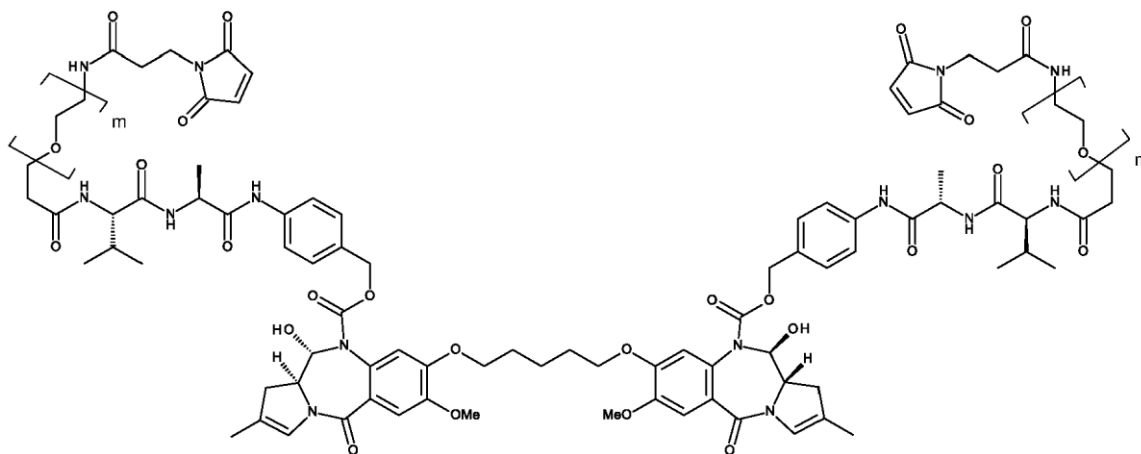
ku Q dhe X jane sic eshte percaktuar ne cdonjerin prej pretendimeve 1, 10 deri ne 12 dhe 13 deri ne 15 dhe G^L eshte zgjedhur nga:

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	

(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 (NO ₂) Ku grupi NO ₂ është opsional	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 (NO ₂)	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 O ₂ N Ku grupi NO ₂ është opsional	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 O ₂ N Ku grupi NO ₂ është opsional	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 Hal Ku Hal = I, Br, Cl	(G ^{L13})	
(G ^{L5})	 Hal		

ku Ar përfaqëson një grup C₅₋₆ arylene, p.sh. fenilen, dhe X përfaqëson C¹⁻⁴ alkil

23. Një përberës sipas pretendimit 22, ku përberësi është nga formula Id':



ku m është një numër i plotë nga 2 deri në 8.

(11) **10880**

(97) EP3656384 / 23/02/2022

(96) 19210167.3 / 07/10/2013

(22) 04/03/2022

(21) AL/P/ 2022/146

(54) **KOMBINIME QË PËRMBAJNË PREJARDHËS TË 5-FENOKSI-3H-PIRIMIDIN-4-NJË DHE PËRDORIMI I TYRE PËR PROFILAKSINË OSE MJEKIMIN E INFEKSIONIT NGA HIV**
09/05/2022

(30) PCT/CN2012/001358 08/10/2012 WO

(71) MERCK SHARP & DOHME CORP.

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

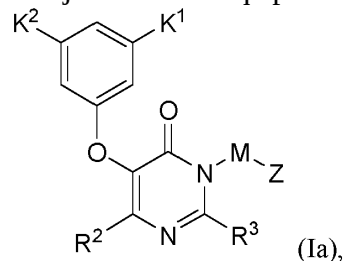
(72) Arrington, Kenneth L. (770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486); Burgey, Christopher (770 Sumneytown Pike, Westpoint, Pennsylvania 19486); Gilfillan, Robert (770 Sumneytown Pike, Westpoint, Pennsylvania 19486); Han, Yongxin (2F No. 10 Building, Landscape No. 88 Darwin Road, Zhangjiang High-tech Park, Pudong New District, Shanghai 201203); Patel, Mehul (770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486); Li, Chun Sing (288 Fute Zhong Road, Waigaoqiao Free Trade Zone, Shanghai 200131); Li, Yaozong (288 Fute Zhong Road, Waigaoqiao Free Trade Zone, Shanghai 200131); Luo, Yunfu (288 Fute Zhong Road, Waigaoqiao Free Trade Zone, Shanghai 200131); Xu, Jiayi (126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907)

(74) FATOS DEGA

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

(57)

1. Një kombinim që përmban (i) një përbërës me Formulë (Ia):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij dhe (ii) një ose më shumë agjentë anti-HIV të përzgjedhur nga agjentë antivirale HIV, agjentë imunomodulatore dhe agjentë anti-infektive, ku:

M është CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂ ose C(O)N(R^A);

Z përzgjidhet nga grupi i përbërë nga: piridazin, piridazinon, pirimidin, pirimidinon, pirazin, pirazinon, triazin dhe triazinon, secili jodetyrimisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues deri te numri maksimal i lejuar nga valenca e përzgjedhur nga R^4 dhe R^5 ;

K^1 dhe K^2 janë secili në mënyrë të pavarur F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃ ose CN;

R^2 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga:

- (1) H,
- (2) C₁₋₆ alkil,
- (3) C₁₋₆ haloalkil,
- (4) C₁₋₆ alkil i zëvendësuar me nga 1 deri 3 zëvendësues secili prej të cilëve është në mënyrë të pavarur OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(RA)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, ose N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (5) O-C₁₋₆ alkil në të cilin alkili është jodetyrimisht i zëvendësuar me 1 deri 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, CN, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂RA, SRA, S(O)R^A, S(O)₂R^A, ose S(O)₂N(R^A)R^B,
- (6) O-C₁₋₆ haloalkil,
- (7) halogjen,
- (8) CN,
- (9) NO₂,
- (10) N(R^A)R^B,
- (11) C(O)N(R^A)R^B,
- (12) C(O)R^A,
- (13) C(O)-C₁₋₆ haloalkil,
- (14) C(O)OR^A,
- (15) OC(O)R^A,
- (16) OC(O)N(R^A)R^B,
- (17) SRA,
- (18) S(O)R^A,
- (19) S(O)₂R^A,
- (20) S(O)₂N(R^A)R^B,
- (21) N(R^A)S(O)₂R^B,
- (22) N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B,
- (23) N(R^A)C(O)R^B,
- (24) N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
- (25) N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B,
- (26) N(RA)CO₂R^B,
- (27) N(R^C)R^D,
- (28) C(O)N(R^C)R^D,
- (29) OC(O)N(R^C)R^D,
- (30) S(O)₂N(R^C)R^D,
- (31) N(R^A)S(O)₂N(R^C)R^D,
- (32) N(RA)C(O)N(R^C)R^D,
- (33) N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D,
- (34) CycA,
- (35) -O-CycA,
- (36) ArilA, ose
- (37) HetA;

R^3 është H, C₁₋₆ alkil, halogjen, CN, C₁₋₆ fluoroalkil, OH, O-C₁₋₆ alkil ose O-C₁₋₆ haloalkil;

R^4 dhe R^5 janë secili të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

- (1) H,

- (2) C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil ose C₂₋₆ alkinil, secili jodetyrimisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues deri te numri maksimal i lejuar nga valenca e përzgjedhur nga OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(RA)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, CycB, ArilB dhe HetB,
- (3) C₁₋₆ haloalkil jodetyrimisht i zëvendësuar ekstra me një ose më shumë zëvendësues deri te numri maksimal i lejuar nga valenca e përzgjedhur nga OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(RA)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, CycB, ArilB dhe HetB
- (4) O-C₁₋₆ alkil në të cilin pjesa e alkilit është jodetyrimisht e zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues deri te numri maksimal i lejuar nga valenca e përzgjedhur nga OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(RA)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, CycB, ArilB dhe HetB,
- (5) O-C₁₋₆ haloalkil, jodetyrimisht i zëvendësuar ekstra me një ose më shumë zëvendësues deri te numri maksimal i lejuar nga valenca e përzgjedhur nga OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SRA, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(RA)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, CycB, ArilB dhe HetB,
- (6) halogjen,
- (7) CN,
- (8) NO₂,
- (9) N(R^A)R^B,
- (10) C(O)N(R^A)R^B,
- (11) C(O)R^A,
- (12) C(O)-C₁₋₆ haloalkil,
- (13) C(O)OR^A,
- (14) OC(O)R^A,
- (15) OC(O)N(R^A)R^B,
- (16) SRA,
- (17) S(O)R^A,
- (18) S(O)₂R^A,
- (19) S(O)₂N(R^A)R^B,
- (20) N(R^A)S(O)₂R^B,
- (21) N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B,
- (22) N(R^A)C(O)R^B,
- (23) N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
- (24) N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B,
- (25) N(RA)CO₂R^B,
- (26) N(R^C)R^D,
- (27) C(O)N(R^C)R^D,
- (28) OC(O)N(R^C)R^D,
- (29) S(O)₂N(R^C)R^D,
- (30) N(R^A)S(O)₂N(R^C)R^D,
- (31) N(R^A)C(O)N(R^C)R^D,
- (32) N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D,
- (33) OH,

- (34) CycB,
 (35) ArilB,
 (36) HetB,
 (37) -J-CycB,
 (38) -J-ArilB, dhe
 (39) -J-HetB,
 ose R^4 dhe R^5 në atomet fqinjë mund të bashkohen së bashku me atomet me të cilët ata fqinjëzohen për të formuar një CycC, ArilC ose HetC të bashkuar (fused);
 CycA, CycB dhe CycC janë në mënyrë të pavarur një karbociklil që është një C_{3-8} cikloalkil, një C_{5-8} cikloalkenil, ose një sistem unazor jo-aromatik, i ngopur ose i pangopur, C_{7-12} biciklik, ku një unazë bashkohet te ose urëzohet me unazën tjetër; ku karbociklili është jodetyrimisht i zëvendësuar me një total zëvendësuesish prej nga 1 deri 6 zëvendësues, ku:
 (i) nga zero deri 6 zëvendësues janë secili në mënyrë të pavarur:
 (1) halogjen,
 (2) CN,
 (3) C_{1-6} alkil,
 (4) OH,
 (5) O- C_{1-6} alkil,
 (6) C_{1-6} haloalkil,
 (7) O- C_{1-6} haloalkil,
 (8) C_{1-6} alkenil, ose
 (9) C_{1-6} alkenil i zëvendësuar me CN, dhe
 (ii) nga zero deri 2 zëvendësues janë secili në mënyrë të pavarur:
 (1) CycQ,
 (2) AryQ,
 (3) HetQ,
 (4) HetR,
 (5) J-CycQ,
 (6) J-AryQ,
 (7) J-HetQ,
 (8) J-HetR,
 (9) C_{1-6} alkil i zëvendësuar me CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, ose J-HetR,
 (10) C_{2-6} alkenil i zëvendësuar me CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, ose J-HetR, ose
 (11) C_{2-6} alkinil i zëvendësuar me CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, ose J-HetR;
 ArilA, ArilB dhe ArilC janë secili në mënyrë të pavarur aril, i cili është jodetyrimisht i zëvendësuar me një total zëvendësuesish prej 1 deri 8, ku:
 (i) nga zero deri 8 zëvendësues janë secili në mënyrë të pavarur:
 (1) C_{1-6} alkil,
 (2) C_{1-6} haloalkil, i cili është jodetyrimisht i zëvendësuar me 1 deri 3 zëvendësues shtesë, secili prej të cilëve përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga OH, O- C_{1-6} alkil, O- C_{1-6} haloalkil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(RA)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, ose $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
 (3) C_{1-6} alkil i zëvendësuar me nga 1 deri 3 zëvendësues, secili prej të cilëve përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga OH, O- C_{1-6} alkil, O- C_{1-6} haloalkil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(RA)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(RA)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, ose $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
 (4) C_{2-6} alkenil,
 (5) C_{2-6} alkenil i zëvendësuar me nga 1 deri 3 zëvendësues, secili prej të cilëve është në mënyrë të pavarur OH, O- C_{1-6} alkil, O- C_{1-6} haloalkil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A ,

SRA, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(RA)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_{2R}B$, $N(RA)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, ose $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
(6) C_{2-6} alkinil,

(7) C_{2-6} alkinil i zëvendësuar me nga 1 deri 3 zëvendësues secili prej të cilëve është në mënyrë të pavarur OH, O- C_{1-6} alkil, O- C_{1-6} haloalkil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SRA, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(RA)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_{2R}B$, $N(RA)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, ose $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,

(8) O- C_{1-6} alkil,

(9) O- C_{1-6} haloalkil,

(10) OH,

(11) halogjen,

(12) CN,

(13) NO_2 ,

(14) $N(R^A)R^B$,

(15) $C(O)N(R^A)R^B$,

(16) $C(O)R^A$,

(17) C(O)- C_{1-6} haloalkil,

(18) $C(O)OR^A$,

(19) $OC(O)N(R^A)R^B$,

(20) SRA,

(21) $S(O)R^A$,

(22) $S(O)_2R^A$,

(23) $S(O)_2N(R^A)R^B$,

(24) $N(R^A)S(O)_{2R}B$,

(25) $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$,

(26) $N(R^A)C(O)R^B$,

(27) $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$,

(28) $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$, ose

(29) $N(R^A)CO_2R^b$, dhe

(ii) nga zero deri 2 zëvendësues janë secili në mënyrë të pavarur:

(1) CycQ,

(2) AryQ,

(3) HetQ,

(4) HetR,

(5) J-CycQ,

(6) J-AryQ,

(7) J-HetQ,

(8) J-HetR,

(9) C_{1-6} alkil i zëvendësuar me CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, ose J-HetR,

(10) C_{2-6} alkenil i zëvendësuar me CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, ose J-HetR, ose

(11) C_{2-6} alkinil i zëvendësuar me CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, ose J-HetR; HetA, HetB dhe HetC janë secili në mënyrë të pavarur një heterociklil ose heteroaril, i cili është jodetyrimisht i zëvendësuar me një total zëvendësuesish prej 1 deri 8, ku:

(i) nga zero deri 8 zëvendësues janë secili në mënyrë të pavarur:

(1) C_{1-6} alkil,

(2) C_{1-6} haloalkil, i cili është jodetyrimisht i zëvendësuar me 1 deri 3 zëvendësues shtesë secili prej të cilëve përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga OH, O- C_{1-6} alkil, O- C_{1-6} haloalkil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(RA)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_{2R}B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, ose $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,

- (3) C₁₋₆ alkil i zëvendësuar me nga 1 deri 3 zëvendësues, secili prej të cilëve përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(RA)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(RA)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, ose N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (4) C₂₋₆ alkenil,
- (5) C₂₋₆ alkenil i zëvendësuar me nga 1 deri 3 zëvendësues, secili prej të cilëve është në mënyrë të pavarur OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(RA)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(RA)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, ose N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (6) C₂₋₆ alkinil,
- (7) C₂₋₆ alkinil i zëvendësuar me nga 1 deri 3 zëvendësues, secili prej të cilëve është në mënyrë të pavarur OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(RA)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(RA)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, ose N(RA)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (8) O-C₁₋₆ alkil,
- (9) O-C₁₋₆ haloalkil,
- (10) OH,
- (11) okso,
- (12) halogjen,
- (13) CN,
- (14) NO₂,
- (15) N(R^A)R^B,
- (16) C(O)N(R^A)R^B,
- (17) C(O)R^A,
- (18) C(O)-C₁₋₆ haloalkil,
- (19) C(O)OR^A,
- (20) OC(O)N(R^A)R^B,
- (21) SR^A,
- (22) S(O)R^A,
- (23) S(O)₂R^A,
- (24) S(O)₂N(R^A)R^B,
- (25) N(R^A)S(O)₂R^B,
- (26) N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B,
- (27) N(R^A)C(O)R^B,
- (28) N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
- (29) N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B, ose
- (30) N(R^A)CO₂R^B, dhe
- (ii) nga zero deri 2 zëvendësues janë secili në mënyrë të pavarur:
- (1) CycQ,
- (2) AryQ,
- (3) HetQ,
- (4) HetR,
- (5) J-CycQ,
- (6) J-AryQ,
- (7) J-HetQ,
- (8) J-HetR,
- (9) C₁₋₆ alkil i zëvendësuar me CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, ose J-HetR,
- (10) C₂₋₆ alkenil i zëvendësuar me CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, ose J-HetR, ose
- (11) C₂₋₆ alkinil i zëvendësuar me CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, ose J-HetR;

çdo CycQ është në mënyrë të pavarur C₃₋₈ cikloalkil ose C₅₋₈ cikloalkenil, ku cikloalkili ose cikloalkenili është jodetyrimisht i zëvendësuar me nga 1 deri 4 zëvendësues, secili prej të cilëve është në mënyrë të pavarur halogjen, C₁₋₆ alkil, OH, O-C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, ose O-C₁₋₆ haloalkil;

çdo AryQ është në mënyrë të pavarur fenil ose naftil, ku fenili ose naftili është jodetyrimisht i zëvendësuar me nga 1 deri 5 zëvendësues, secili prej të cilëve është në mënyrë të pavarur halogjen, CN, NO₂, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SRA, S(O)R^A, SO₂R^A, SO₂N(R^A)R^B, ose SO₂N(R^A)C(O)R^B;

çdo HetQ është në mënyrë të pavarur një heteroaril, i cili është jodetyrimisht i zëvendësuar me nga 1 deri 4 zëvendësues, secili prej të cilëve është në mënyrë të pavarur halogjen, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, OH, O-C₁₋₆ alkil, O-C₁₋₆ haloalkil, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SO₂R^A, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, ose N(R^A)CO₂R^B;

çdo HetR është në mënyrë të pavarur një unazë heterociklike joaromatike, e ngopur ose e pangopur, 4- deri 7-anëtarëshe, që përmban të paktën një atom karboni dhe nga 1 deri 4 heteroatome të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O dhe S, ku çdo S është jodetyrimisht i oksiduar në S(O) ose S(O)₂, dhe ku unaza heterociklike, e ngopur ose e pangopur, është jodetyrimisht e zëvendësuar me nga 1 deri 4 zëvendësues, secili prej të cilëve është në mënyrë të pavarur halogjen, CN, C₁₋₆ alkil, OH, okso, O-C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, O-C₁₋₆ haloalkil, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, ose SO₂R^A;

çdo J është në mënyrë të pavarur:

- (i) O,
- (ii) S,
- (iii) S(O),
- (iv) S(O)₂,
- (v) O-C₁₋₆ alkilen,
- (vi) S-C₁₋₆ alkilen,
- (vii) S(O)-C₁₋₆ alkilen,
- (viii) S(O)₂-C₁₋₆ alkilen,
- (ix) N(R^A), ose
- (x) N(R^A)-C₁₋₆ alkilen;

çdo R^A, R^B, R^C dhe R^D është e përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₆ alkil dhe C₃₋₆cikloalkil, ku këto C₁₋₆ alkil dhe C₃₋₆cikloalkil janë jodetyrimisht të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues deri te numri maksimal i lejuar nga valenca e përzgjedhur nga grupi i përbërë nga: halogjen, OH, CN, C₁₋₄alkoksi, C₃₋₆cikloalkil dhe fenil;

ose, përndryshe, çdo çift prej R^C dhe R^D së bashku me azotin te i cili të dy bashkohen formojnë një unazë të ngopur ose mono-të-pangopur 4- deri 7-anëtarëshe, e cila jodetyrimisht përmban një heteroatom, veç N te i cili R^C dhe R^D fqinjëzohen, ku heteroatomi shtesë përzgjidhet nga N, O, dhe S; ku unaza është jodetyrimisht e zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues, secili prej të cilëve është në mënyrë të pavarur C₁₋₆ alkil, C(O)R^A, C(O)OR^A, C(O)N(R^A)R^B, ose S(O)₂R^A; dhe ku S, jo e detyrueshme në unazë, është jodetyrimisht e zëvendësuar në formën e S(O) ose S(O)₂

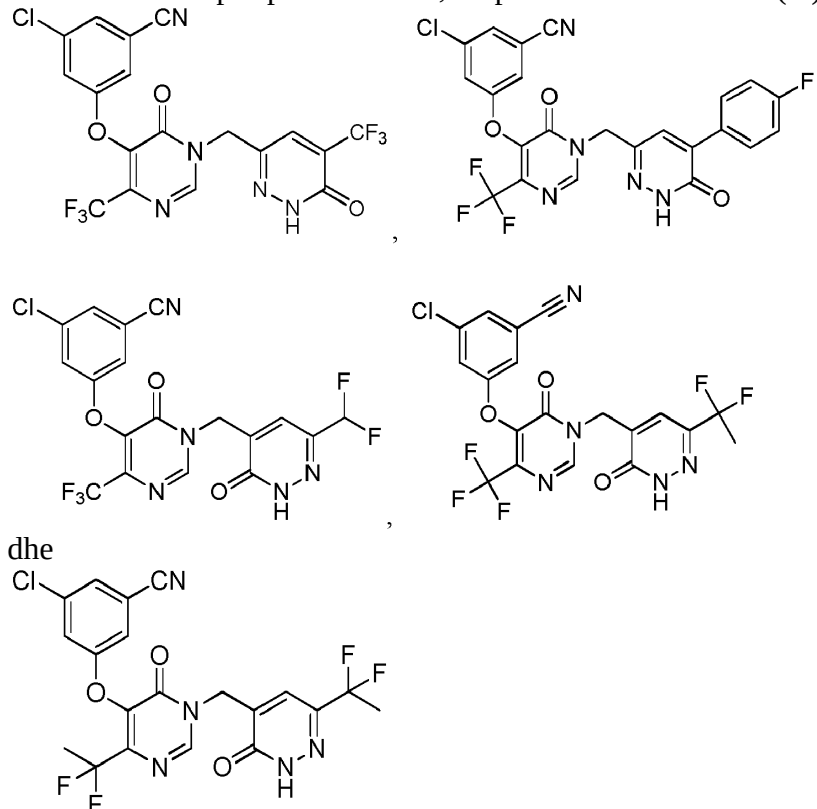
çdo aril është në mënyrë të pavarur (i) fenil, (ii) një sistem unazor karbocilik i bashkuar biciklik 9- ose 10- anëtarësh, në të cilin të paktën një unazë është aromatike, ose (iii) një sistem unazor karbocilik i bashkuar triciklik 11- deri 14-anëtarësh, në të cilin të paktën një unazë është aromatike;

çdo heterociklil është në mënyrë të pavarur (i) një unazë monociklike, e ngopur ose e pangopur, 4- deri 8-anëtarëshe, (ii) një sistem unazor biciklik 7- deri 12-anëtarësh, ose (iii) një sistem unazor triciklik 10- deri 18-anëtarësh, ku çdo unazë në (ii) ose (iii) është e pavarur prej, e bashkuar me, ose e urëzuar me unazën ose unazat e tjera dhe çdo unazë është e ngopur ose e pangopur; ku unaza monociklike përmban nga 1 deri 4 heteroatome dhe një balancë atomelesh karboni; sistemi unazor biciklik ose sistemi unazor triciklik përmbajnë nga 1 deri 8 heteroatome dhe një balancë atomelesh karboni, ku një ose më shumë prej unazave përmban një ose më shumë prej heteroatomeve; ku

heteroatomet përzgjidhen nga N, O dhe S; dhe ku çdonjë ose më shumë prej heteroatomeve të azotit dhe të squfurit është jodetyrimisht i oksiduar, dhe çdonjë ose më shumë prej prej heteroatomeve të azotit është jodetyrimisht i kuaternizuar;

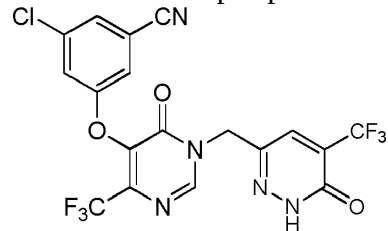
çdo heteroaril është në mënyrë të pavarur (i) një unazë heteroaromatike 5- ose 6-anëtarëshe që përmban nga 1 deri 4 heteroatome të përzgjedhura në mënyrë të pavarur nga N, O dhe S, ku çdo N është jodetyrimisht në formën e një oksidi, ose (ii) një sistem unazor i bashkuar heterobiciklik 9- ose 10-anëtarësh, që përmban nga 1 deri 6 heteroatome të përzgjedhura në mënyrë të pavarur nga N, O dhe S, ku njëra ose të dyja unazat përmbajnë një ose më shumë prej heteroatomeve, të paktën një unazë është aromatike, çdo N është jodetyrimisht në formën e një oksidi, dhe çdo S në një unazë që nuk është aromatike është jodetyrimisht S(O) ose S(O)₂.

2. Kombinimi sipas pretendimit 1, ku përbërësi me formulë (Ia) përzgjidhet nga:



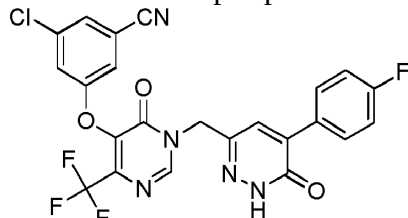
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

3. Kombinimi sipas pretendimit 2, ku përbërësi me formulë (Ia) është:



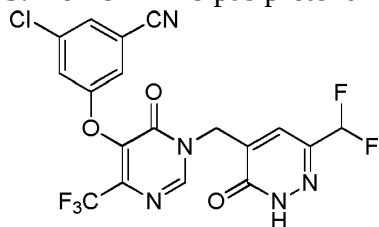
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

4. Kombinimi sipas pretendimit 2, ku përbërësi me formulë (Ia) është:



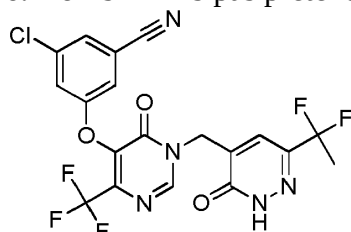
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

5. Kombinimi sipas pretendimit 2, ku përbërësi me formulë (Ia) është:



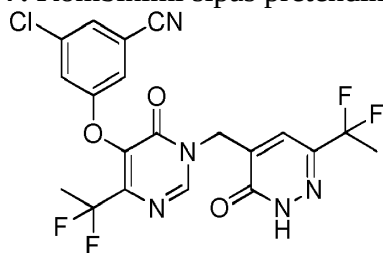
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

6. Kombinimi sipas pretendimit 2, ku përbërësi me formulë (Ia) është:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

7. Kombinimi sipas pretendimit 2, ku përbërësi me formulë (Ia) është:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

8. Kombinimi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 7, ku një (ose më shumë) agjent anti-HIV është një antiviral i përzgjedhur nga frenues proteaze i HIV, frenues nukleosidë të transkriptazës së kundërt të HIV, frenues jo-nukleosidë të transkriptazës së kundërt të HIV, frenues të integrazës së HIV, frenues bashkimi (fusion) të HIV dhe frenues të hyrjes së HIV.

9. Kombinimi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-7, ku një (ose më shumë) agjent anti-HIV përzgjidhet nga:

abakavir,
abakavir + lamivudin,
abakavir + lamivudin + zidovudin,
amprenavir,
atazanavir,

zidovudin,
kapravirin
darunavir,
zalcitabin,
didanosin,
didanosinë e veshur enterike,
delavirdin,
efavirenz,
efavirenz + emtricitabin + tenofovir disoproksil fumarat,
4'-etinil-2-fluor-2'-deoksiadenosin
emtricitabin,
emtricitabin + tenofovir disoproksil fumarat,
emvirin,
enfuvirtid,
etravirin,
fosamprenavir kalciumi,
indinavir,
lamivudin,
lamivudin + zidovudin,
lopinavir
lopinavir + ritonavir,
maravirok,
nelfinavir,
nevirapin,
PPL-100
raltegravir,
ritonavir,
sakuinavir,
stavudin,
tenofovir disoproksil fumarat,
Tenofovirheksadeciloksipropil
tipranavir,
sulfat abacaviri,
mesilat delavirdini,
sulfat indinaviri,
sulfat atazanaviri,
mesilat nelfinaviri dhe

mesilat sakuinaviri

10. Kombinimi sipas pretendimit 9, ku një (ose më shumë) agjent anti-HIV është 4'-etinil-2-fluor-2'-deoksiadenosinë.

11. Një përbërje farmaceutike që përmban kombinimin sipas cilitdo prej pretendimeve 1-10 dhe një transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm.

12. Kombinimi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-10, për përdorim në frenimin e transcriptazës së kundërt të HIV në një subjekt.

13. Kombinimi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-10, për përdorim në parandalimin e infeksionit nga HIV ose në parandalimin e AIDS në një subjekt.

14. Kombinimi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-10, për përdorim në mjekimin e infeksionit nga HIV, mjekimin e AIDS, ose vonimin e shfaqjes së AIDS në një subjekt.

15. Kombinimi për përdorim cilitdo prej pretendimeve 12-14, ku subjekti është një njeri.

(11) **10881**

(97) EP3869199 / 09/02/2022

(96) 20215445.6 / 20/02/2020

(22) 07/03/2022

(21) AL/P/ 2022/147

(54) **MËTODË DHE REAGENTË PËR DIAGNOZËN E SARS-COV-2**

09/05/2022

(30)

(71) EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG and Charité - Universitätsmedizin Berlin
Seekamp 31, 23560 Lübeck, DE ;Charitéplatz 1, 10117 Berlin, DE

(72) STEINHAGEN, Katja (, 23627 Groß Grönau); MESSING, Claudia (, 23628 Klempau); LATTWEIN,
Erik (, 23564 Lübeck); STIBA, Konstanze (, 18109 Rostock); LINDHORST, Fabian (, 23552 Lübeck);
NEUGEBAUER, Eva (, 02763 Zittau); MÜLLER, Marcel (, 10117 Berlin) ;CORMAN, Victor (, 10117
Berlin)

(74) Arben KRYEZIU

Rr." Idriz Dollaku", Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tiranë, Kutia Postare 8198, Tirane

(57)

1. Metodë për të ndihmuar në diagnozën e një infeksioni SARS-CoV-2 , metodë e cila përfshin hapin e zbulimit të pranisë ose mungesës së një antitrupi të klasës IgA te SEQ ID NO1 në një kampion gjaku nga një subjekt.
2. Metoda sipas pretendimit 1, ku zbulohet edhe prania e një antitrupi të klasës IgG dhe /ose IgM te SEQ ID NO1 përveç një antitrupi të klasës IgA te SEQ ID NO1.
3. Metoda sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 2, ku kampioni përzgjidhet nga grupi që përfshin gjakun komplet, serumit ose plazmën.

4. Metoda sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 3, ku një antitруп i klasës IgA te SEQ ID NO1 zbulohet duke përdorur një antitруп sekondar të klasifikuar që lidhet me antitрупat e klasës IgA, preferohen antitrupa të klasës IgA humane.
5. Metoda sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 4, ku antitrupi IgA zbulohet duke përdorur një metodë të përzgjedhur nga grupi që përfshin kolorimetrinë, imunofluoreshencën, zbulimin e aktivitetit enzimatik, chemiluminishencën dhe radioaktivitetin.
6. Metoda sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 5, ku infeksioni zbulohet në një fazë të hershme, e cila është 5 ose më pak ditë pas fillimit të sptomave të sëmundjes.
7. Përdorim i një antitrupi të klasës IgA te SEQ ID NO1 për të ndihmuar në diagnozën e një infeksioni SARS-CoV-2 në një fazë të hershme, e cila është 5 ose më pak ditë pas fillimit të simptomave të sëmundjes, ku një subjekt ka shumë të ngjarë të vuajë nga infeksioni SARS-CoV-2 në se një antitруп i klasës IgA te SEQ ID NO1 zbulohet në një kampion gjaku nga subjekti.
8. Metoda sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 6, ku kampioni është një kampion mamal, e preferueshme një kampion human.

(11) **10882**

(97) EP3716419 / 26/01/2022

(96) 20173900.0 / 13/12/2011

(22) 08/03/2022

(21) AL/P/ 2022/148

(54) **SISTEM MBROJTËS NGA MBI TENSIONI PËR SISTEME KOMUNIKIMI PA TEL**
09/05/2022

(30) 201113301720 21/11/2011 US and 201161440609 P 08/02/2011 US

(71) Raycap, S.A.

Telou & 14 Petroutsou Street Maroussi, 15124 Athens, GR

(72) MILLER, Douglas, Wayne (806 W. Clearwater LoopSuite C, Post Falls, ID Idaho 83854);

SAMARAS, Konstantinos (14 Petroutsou, 15124 Maroussi, Athens); RICHARDS, Kelly, Rae (806 W.

Clearwater LoopSuite C, Post Falls, ID Idaho 83854); FRAGKOS, Anastasios (14 Petroutsou, 15124

Maroussi, Athens); SULLIVAN, Daniel, Joseph (806 W. Clearwater LoopSuite C, Post Falls, ID Idaho

83854); MARATHIAS, Megaklis (14 Petroutsou, 15124 Maroussi, Athens)

(74) Vladimir Nika

Bul. Gj. Fishta, Pall. 1 Jeshil pranë Shallvareve, Kati 6, Ap. 16, Tiranë

(57)

1. Pajisje, që përfshin:

një shasi (702) që ka një ekstremitet të parë dhe një ekstremitet të dytë; një panel lidhjeje (704) i ngjitur në ekstremitetin e parë të shasisë (702) dhe i konfiguruar për t'u lidhur me kabllot e ushqimit (756, 756A, 756B); dhe module mbrojtës të zgjatur (706), ku secili modul mbrojtës (706) është konfiguruar për të mbajtur pajisjet mbrojtëse nga mbitensioni (100, 100A, 100B, 100C, 100D) dhe për tu futur në mënyrë gjatësore në ekstremitetin e dytë të shasisë (702), ku një fund i pasëm i secilit modul mbrojtës (706) është konfiguruar që të bashkohet me rrëshqitje në panelin e lidhjes (704) dhe të lidhet me kabllot e ushqimit (756, 756A, 756B), karakterizuar në atë që paneli i lidhjes (704) përfshin priza (754, 754A, 754B, 754C, 754D) të cilat përfshijnë:

- vrma që shtrihen në njerën anën të parë të prizave dhe të konfiguruar ku të kapen në mënyrë gjatësore kabllot e energjisë (756, 756A, 756B); dhe lidhësit (776) që shtrihen nga një anë e dytë e prizave dhe të konfiguruar për t'u lidhur me modulet mbrojtëse (706).
2. Pajisje sipas pretendimit 1 ku shasia (702) ka një faktor forme me 2 Njësi Rafte, 2NjR, dhe modulet mbrojtës (706) janë konfiguruar që të futen ngjitur me njëri-tjetrin në një rresht brenda faktorit të formës me 2NjR të shasisë (702).
3. Pajisje sipas pretendimit 1 që përfshin më tej kapëse (734) që shtrihen nga ekstremiteti i pasëm i çdo moduli mbrojtës (706) dhe të konfiguruar ku të futen lidhësat e prizave përkatëse dhe për të shtyrë ndaj tyre lidhësat që janë në formë të sheshtë (776) dhe që shtrihen nga paneli i lidhjes (704).
4. Pajisje sipas pretendimit 1 ku prizat përmbajnë më tej:
trupat e prizave (778) të konfiguruar për t'u ngjitur në panelin e lidhjes (704); kunja shtrënguese (782) të konfiguruar për t'u rrotulluar brenda trupave të prizave (778); dhe vidhat shtrënguese (768) të konfiguruar për të rrotulluar kunjat shtrënguese (782) në vrma dhe për t'u lidhur me kabllot e energjisë (756, 756A, 756B).
5. Pajisje sipas pretendimit 1 ku një nga vrimat e para në priza (754, 754A, 754B, 754C, 754D) është konfiguruar ku të lidhet një nga kabllot e energjisë (756, 756A, 756B) dhe një vrimë e dytë e prizave (754, 754A, 754B, 754C, 754D) është konfiguruar ku të lidhet një kabllo urë (756).
6. Pajisje sipas pretendimit 1 ku paneli lidhës është i konfiguruar për të mbajtur prizat (754, 754A, 754B, 754C, 754D) në një rresht të parë dhe në një rresht të dytë, ku prizat (754, 754A, 754B, 754C, 754D) të rreshtuara vertikalisht me njëra-tjetrën në rreshtin e parë dhe të dytë janë konfiguruar për t'u lidhur me të njëjtat module mbrojtës nga mbitensionet (706) dhe për t'u lidhur me një tel elektrik dhe një tel kthimi në të njëjtën kabllo të ushqimit (756, 756A, 756B).
7. Pajisje sipas pretendimit 1 ku modulet mbrojtës (706) përfshijnë një pllakë ballore (722) të konfiguruar për t'u mbështetur në ekstremitetin e dytë të shasisë (702) dhe për të mbajtur pezull horizontalisht pajisje të shumta për mbrojtëjn nga mbitensionet (100, 100A, 100B, 100C, 100D) nga skaji në skaj, nga ana e pasme e pllakës ballore (722).
8. Pajisje sipas pretendimit 1 ku modulet mbrojtës (706) përfshijnë secili: një mbajtëse drejtkëndore të zgjatur (730) të konfiguruar për të mbajtur pajisjet mbrojtëse nga mbitensionet (100, 100A, 100B, 100C, 100D); dhe ndarëse (740, 740A, 740B, 740C, 740D) të vendosura midis pajisjeve mbrojtëse nga mbitensionet (100, 100A, 100B, 100C, 100D) dhe të konfiguruar për të futur në kanale (738) të formuara rreth pareteve të brendshme të shasisë (730).
9. Pajisje sipas pretendimit 1 ku modulet mbrojtëse (706) përfshijnë më tej shufrat e zbarrave (742, 742A, 742B, 742C, 742D) që kanë një ekstremitet të parë të lidhur me një ekstremitet të njëjës prej pajisjeve të mbrojtës nga mbitensionet (100, 100A, 100B, 100C, 100D), një pjesë qendrore që shtrihet paralel me anët e pajisjeve mbrojtëse nga mbitensionet (100, 100A, 100B, 100C, 100D) dhe një ekstremitet të dytë i lidhur me një kapëse që shtrihet nga pjesa e pasme e moduleve mbrojtës (706).

(11) **10883**

(97) EP3370768 / 12/01/2022

(96) 16862773.5 / 01/11/2016

(22) 09/03/2022

(21) AL/P/ 2022/149

(54) **ANTITRUPAT QË LIDHIN NË MËNYRË SPECIFIKE PD-1 DHE PËRDORIMI I TYRE**
09/05/2022

(30) 201562250095 P 03/11/2015 US

(71) Janssen Biotech, Inc.

800/850 Ridgeway Drive, Horsham, PA 19044, US

(72) WU, Sheng-Jiun (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); SANTULLI-MAROTTO, Sandra (169 Harbor Way, San Francisco, California 94080); VERONA, Raluca (1400

McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); POWERS, Gordon (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); SABINS, Nina Chi (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); DEANGELIS, Nikki A. (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); WIEHAGEN, Karla R. (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); FERRANTE, Catherine (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); UBANI, Enrique-Zudaire (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477)

(74) Gentjan Hasa

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

(57)

1. Një antittrup antagonist i izoluar që lidh në mënyrë specifike PD-1 ose një pjesë e tij që lidhet me antigjenin, përmban një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rënd (VH) tëSEQ ID NO: 48 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë (VL) tëSEQ ID NO: 56.
2. Antitrupi ose pjesa e tij që lidhet me antigjenin e pretendimit 1, përmban një zinxhir të rënd (HC) tëSEQ ID NO: 72 dhe një zinxhir të lehtë (LC) tëSEQ ID NO: 73.
3. Antitrupiose pjesa e tij që lidhet me antigjenin e pretendimit 1, ku antitrupi ka një, dy ose tre nga vetitë e mëposhtme:
 - a) rrit një aktivizim të qelizave T specifike CD4+ ose CD8+ të antigjenit në një mënyrë që varet nga doza, ku aktivizimi matet duke përdorur një analizë të rikthimit të antigjenit të citomegalovirusit (CMV assay) si përshkruhet në Shembullin 1;
 - b) lidh PD-1 njerëzor me KD me më pak se 1 nM, ku KD matet duke përdorur sistemin ProteOn XPR36 në +25°C;
 - c) lidh cinomolgus PD-1 tëSEQ ID NO: 3 me KD me më pak se 1 nM, ku KD matet duke përdorur sistemin ProteOn XPR36 në +25°C.
4. Antitrupi ose pjesa e tij që lidhet me antigjenin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-3, ku antitrupi është njerëzor.
5. Antitrupiose pjesa e tij që lidhet me antigjenin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-4, ku antitrupi është:
 - a) një izotip IgG4;
 - b) një izotip IgG1;
 - c) një izotip IgG2;
 - d) një izotip IgG3;
 - e) një izotip IgG4 që përmban një zëvendësues S228P;
 - f) një izotip IgG1 që përmban zëvendësuesit L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S dhe P331S;
 - g) një izotip IgG2 që përmban zëvendësuesit V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S dhe P331S;
 - h) një izotip IgG4 që përmban zëvendësuesit F234A, L235A, G237A, P238S dhe Q268A;
 - i) një izotip IgG1 që përmban zëvendësuesit L234A, L235A ose L234A dhe L235;
 - j) një izotip IgG4 që përmban zëvendësuesit F234A, L235A ose F234A dhe L235A;
 - k) një izotip IgG2 që përmban një zëvendësues V234A; ose
 - l) një izotip IgG4 që përmban zëvendësuesit S228P, F234A dhe L235A, ku numërimi i tepricave është sipas Indeksit EU.
6. Antitrupi ose pjesa e tij që lidhet me antigjenin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ku antitrupi është një antitrup bispecifik, sipas dëshirës lidh PD-L1 (SEQ ID NO: 5), PD-L2 (SEQ ID NO: 8), LAG-3 (SEQ ID NO: 293), TIM-3 (SEQ ID NO: 138), CEACAM-1 (SEQ ID NO: 296), CEACAM-5 (SEQ

ID NO: 307), OX-40 (SEQ ID NO: 279), G1TR (SEQ ID NO: 271), CD27 (SEQ ID NO: 280), VISTA (SEQ ID NO: 286), CD137 (SEQ ID NO: 281), TIGIT (SEQ ID NO: 301) ose CTLA-4 (SEQ ID NO: 292).

7. Një përbërje farmaceutike përmban antitropin ose pjesë të tij që lidhet me antigjenin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-6 dhe njëbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
8. Njëpolinukleotid:
 - a) kodon VH e SEQ ID NO: 48 dhe VL e SEQ ID NO: 56;
 - b) kodon HC e SEQ ID NO: 72 dhe LC e SEQ ID NO: 73; ose
 - c) përmban sekuencatpolinukleotide tëSEQ ID NOs: 196 dhe 197.
9. Një vektor përmban polinukleotidin e pretendimit 8.
10. Një qelizë bartëse përfshin:
 - a) vektorin e pretendimit 9; ose
 - b) njëpolinukleotid që kodon VH e SEQ ID NO: 48 ose HC e SEQ ID NO: 72, ose përfshin sekuencën polinukleotide tëSEQ ID NO: 196; dhe
 - c) njëpolinukleotid që kodon VL e SEQ ID NO: 56 ose LC e SEQ ID NO: 73, ose përfshin sekuencën polinukleotide tëSEQ ID NO: 197.
11. Njëmetodë që prodhon një antitrop antagonist që lidh në mënyrë specifike PD-1 ose një pjesë e tij që lidhet me antigjenin, përfshinkultivimin e qelizës bartëse të pretendimit 10 në kushtet që antitropi ose pjesa e tij që lidh antigjenin të jetë i shprehur, dhe rikuperimi i antitropit ose pjesës së tij që lidhet me antigjeninprodhohet nga qeliza bartëse.
12. Antitropi i izoluar ose pjesa e tij që lidhet me antigjenin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-6 ose përbërja farmaceutike e pretendimit 7 për përdorim në një metodë për trajtimin e një kanceri në një subjekt.
13. Antitropi i izoluar ose pjesa e tij që lidhet me antigjenin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-6 ose përbërja farmaceutike e pretendimit 7 për përdorim sipas pretendimit 12, ku kanceri është
 - (a) një tumor i ngurtë, për shembull një melanomë, një kancer i mushkërive, një kanceri mushkërive i qelizave jo të vogla skuamoze (NSCLC), një NSCLC jo-skuamoze, një kancer kolorektal, një kancer i prostatës, një kancer i prostatës rezistent ndaj kastrimit, njëkanceri i stomakut, kanceri i vezores, kanceri gastrik, kanceri i mëlçisë, kanceri i pankreasit, kanceri i tiroides, një karçinomë e qelizave skuamoze e kokës dhe e qafës, karçinomat e ezofagut ose e traktit gastrointestinal, një kancer i gjirit, një kancer i tubit tëfallopit, një kancer i trurit, një kancer uretral, një kancer gjenitourinar, një endometrioze, një kancer i qafës së mitrës ose një lezion metastatik i kancerit; ose
 - (b) një sëmundje malinje hematologjike, për shembull një limfomë, një mieloma ose një leuçemi.
14. Antitropi ose pjesa e tij që lidhet me antigjenin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-6 ose një përbërje farmaceutike e pretendimit 7 për përdorim në një metodë për të rritur një përgjigje imune në një subjekt që ka nevojë për të për një kohë të mjaftueshme për të rritur përgjigjen imune, sipas dëshirës ku subjekti ka një kancer ose një infeksion viral.
15. Antitropi ose pjesa e tij që lidhet me antigjenin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-6 ose përbërja farmaceutike e pretendimit 7, për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 12-14, ku antitropi,

pjesa e tij që lidhet me antigjenin, ose përbërja farmaceutike administrohet në kombinim me një agjent terapeutik sekondar, sipas dëshirës ku:

(A) antitropi ose pjesa e tij që lidhet me antigjenin dhe agjenti terapeutik sekondar janë të administruar njëkohësisht, direkt njëra pas tjetrës ose veçmas, dhe/ose

(B) agjenti terapeutik sekondar është:

a) një ilaç standard mjekues për trajtimin e tumorit të ngurtë ose malinje hematologjike, ku ilaçi standard mjekues është anastrozol, bicalutamid, bleomicin sulfati, busulfan, injeksion busulfani, kapecitabinë, N4-pentoksikarbonil-5-deoksi-5-fluorocitidin, karboplatin, karmustin, klorambucil, cisplatin, kladribin, ciklofosamid, citarabin, arabinozidi i citozinës, injeksioni i liposomeve të citarabinës, dakarbazin, daktinomicin, hidroklorur daunorubicin, injeksion liposome citrate daunorubicin, deksametazon, doketaksel, hidroklorurdoksorubicin, etopozid, fosfat fludarabin, 5-fluorouracil, flutamid, tezacitabin, Gemcitabinë (difluorodeoksicitidinë), hidroksiurea, Idarubicin, ifosfamid, irinotekan, L-asparaginazë, leukovorin kalciumi, melfalan, 6-merkaptopurin, metotreksat, mitoksantron, paclitaksel, foeniks, pentostatin, polifeprosan 20 me implant karmustine, citrat tamoksifeni, teniposid, 6-tioguanin, tiotepa, tirapazamin, hidroklorid topotecani për injeksion, vinblastin, vincristin, vinorelbin, Ibrutinib, idelalisib, ose vedotinbrentuksimab;

b) një agonist i CD86 (SEQ ID NO: 264), CD80 (SEQ ID NO: 265), CD28 (SEQ ID NO: 266), ICOS (SEQ ID NO: 267), ICOS ligand (SEQ ID NO: 268), TMIGD2 (SEQ ID NO: 269), CD40 (SEQ ID NO: 270), GITR (SEQ ID NO: 271), 4-1BB ligand (SEQ ID NO: 271), OX40 ligand (SEQ ID NO: 272), CD70 (SEQ ID NO: 274), CD40L (SEQ ID NO: 275), TNFRSF25 (SEQ ID NO: 264), LIGHT (SEQ ID NO: 277), GITR ligand (SEQ ID NO: 278), OX-40 (SEQ ID NO: 279), CD27 (SEQ ID NO: 280), CD137 (SEQ ID NO: 281), NKG2D (SEQ ID NO: 282), CD48 (SEQ ID NO: 283), CD226 (SEQ ID NO: 284), ose MICA (SEQ ID NO: 285);

c) një frenues i PD-1 (SEQ ID NO: 1), PD-L1 (SEQ ID NO: 5), PD-L2 (SEQ ID NO: 8), VISTA (SEQ ID NO: 286), BTNL2 (SEQ ID NO: 287), B7-H3 (SEQ ID NO: 288), B7-H4 (SEQ ID NO: 289), HVEM (SEQ ID NO: 290), HHLA2 (SEQ ID NO: 291), CTLA-4 (SEQ ID NO: 292), LAG-3 (SEQ ID NO: 293), TIM-3 (SEQ ID NO: 138), BTLA (SEQ ID NO: 294), CD160 (SEQ ID NO: 295), CEACAM-1 (SEQ ID NO: 296), LAIR1 (SEQ ID NO: 297), TGFβ (SEQ ID NO: 298), IL-10 (SEQ ID NO: 299), CD96 (SEQ ID NO: 300), TIGIT (SEQ ID NO: 301), NKG2A (SEQ ID NO: 302), CD112 (SEQ ID NO: 303), CD47 (SEQ ID NO: 304), SIRPA (SEQ ID NO: 305) ose CD244 (SEQ ID NO: 306);

d) një antitrop antagonist që në mënyrë specifike lidh TIM-3;

e) një antitrop antagonist që në mënyrë specifike lidh TIM-3 që përfshin VH dhe VL e

i) SEQ ID NOs: 145 dhe 155, përkatësisht;

ii) SEQ ID NOs: 146 dhe 156, përkatësisht;

iii) SEQ ID NOs: 148 dhe 157, përkatësisht;

iv) SEQ ID NOs: 147 dhe 155, përkatësisht;

v) SEQ ID NOs: 149 dhe 158, përkatësisht;

vi) SEQ ID NOs: 150 dhe 159, përkatësisht;

vii) SEQ ID NOs: 151 dhe 160, përkatësisht;

viii) SEQ ID NOs: 152 dhe 161, përkatësisht;

ix) SEQ ID NOs: 153 dhe 162, përkatësisht;

x) SEQ ID NOs: 154 dhe 163, përkatësisht; ose

xi) SEQ ID NOs: 172 dhe 173, përkatësisht;

f) një frenues i receptorit të faktorit të rritjes fibroblaste (FGFR);

g) një vaksinë;

- h) një antittrup antagonist që në mënyrë specifike lidhG1TR;
- i) një antittrup antagonist që në mënyrë specifike lidhOX40;
- j) një antittrup antagonist që në mënyrë specifike lidhOX40, që përfshin VH dhe VL e SEQ ID NOs: 309 dhe310, përkatësisht;
- k) një antittrup antagonist që në mënyrë specifike lidhOX40, që përfshinVH dhe VL e SEQ ID NOs: 311 dhe312, përkatësisht;
- l) një antittrup antagonist që në mënyrë specifike lidhCD137;
- m) terapi me rrezatim; ose
- n) ndërhyrje kirurgjikale.

(11) **10884**

(97) EP3644970 / 09/02/2022

(96) 18737225.5 / 29/06/2018

(22) 09/03/2022

(21) AL/P/ 2022/150

(54) **FORMULIME TË REJA ORALE TË BELINOSTAT**

09/05/2022

(30) 17305853 03/07/2017 EP and 201762527684 P 30/06/2017 US

(71) ACROTECH BIOPHARMA LLC

279 Princeton Hightstown Road, East Windsor, NJ 08520, US

(72) PIVETTE, Perrine (171 Rue Paul Vaillant Couturier, 94140 Alfortville); LEMARCHAND, Caroline

(11 bis rue Maison Dieu F, 75014 Paris); YATES, Ian (64550 Research Road, BendOregon 97701)

;BLOOM, Corey (64550 Research Road, BendOregon 97701)

(74) Krenar Loloçi

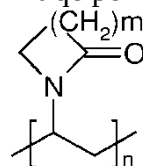
Rr. Ibrahim Rugova, P. 1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një dispersion i ngurtë amorf i belinostatit që përfshin:

- a) Belinostat ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme solvat ose ester të tij;
- b) Të paktën një polimer polivinil laktam; dhe
- c) Në mënyrë opsionale, të paktën një lëndë shtuese.

2. Dispersioni i ngurtë amorf i belinostatit sipas pretendimit 1, ku polimeri në fjalë polivinil laktami është zgjedhur nga polimerët dhe kopolimerët e zinxhirit që përfshijnë nën-njësinë e mëposhtme:



Ku m është një numër i plotë i zgjedhur nga 1, 2, 3 ose 4 (β -, γ -, δ - ose ϵ -laktam) dhe n përfaqëson numrin e njësive përsëritëse të laktamit në nën-njësinë në fjalë.

3. Dispersioni i ngurtë amorf i belinostatit sipas pretendimit 1 ose 2, ku polimeri polivinil laktami në fjalë është i tretshëm në ujë.

4. Dispersioni i ngurtë amorf i belinostatit sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku polimeri në fjalë polivinil laktam zgjidhet nga grupi i përbërë nga polivinilpirrolidoni (PVP "Povidone"), PVP-

polivinil acetat (Copovidone) dhe polivinil kaprolaktam-polivinil acetat-kopolimer graft i polietilen glikolit (PCL-PVAc-PEG).

5. Dispersioni i ngurtë amorf i belinostatit sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku polimeri polivinil laktam në fjalë është zgjedhur nga PVP K30, PVP K12, PVP K25, PVP K90, PVP VA64 dhe përzierjet e tyre.
6. Dispersioni i ngurtë amorf i belinostatit sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku ai përfshin:
 - a) Rreth 5 deri në 80% të belinostatit (peshë në përqindje); dhe
 - b) Rreth 20 deri në 95% e polimerit në fjalë të polivinil laktamit (peshë në përqindje).
7. Dispersioni i ngurtë amorf i belinostatit sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku lënda shtuese në fjalë zgjidhet nga grupi i përbërë nga: modifikues të pH, antioksidantë, agjentë shpërndarës, solobilizues, stabilizues, shpërbërës ose çdo përzierje e tyre.
8. Dispersioni i ngurtë amorf i belinostatit sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku lënda shtuese në fjalë është histidina.
9. Dispersioni i ngurtë amorf i belinostatit sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku dispersioni në fjalë përfshin:
 - Më pak se 0.2% të acidit belinostat dhe/ose dimerit të belinostatit, pas testimit të çlirimit; dhe/ose
 - Më pak se 2% të acidit belinostat dhe/ose dimerit të belinostatit pas ruajtjes për të paktën 18 muaj.
10. Procesi i përgatitjes së dispersionit të ngurtë amorf të belinostatit sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme që përfshin hapat e:
 - Përgatitja e një tretësire të belinostatit me polimerin në fjalë të polivinil laktamit në një tretës;
 - Tharja me spërkatje e tretësirës në fjalë.
11. Një kompozim farmaceutik që përfshin dispersionin e ngurtë amorf të belinostatit sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, dhe një ose më shumë eksipientë farmaceutikisht të pranueshëm.
12. Një dispersion i ngurtë amorf i belinostatit sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim për trajtimin dhe/ose parandalimin e kancerit me administrim oral.
13. Dispersioni i ngurtë amorf i belinostatit për përdorim sipas pretendimit 12 për trajtimin e limfomës.

(11) **10886**

(97) EP3189045 / 09/02/2022

(96) 15832018.4 / 10/08/2015

(22) 09/03/2022

(21) AL/P/ 2022/151

(54) **KRIPËRA TË REJA TË NILOTINIB DHE POLIMORFE TË TYRE**

10/05/2022

(30) 2583MU2014 11/08/2014 IN

(71) Sun Pharmaceutical Industries Limited

17/B, Mahal Industrial Estate Off Mahakali Caves Road Andheri (East), Mumbai 400 093, IN

(72) THENNATI, Rajamannar (Sun Pharmaceutical Industries Limited, Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandalja Road, Baroda Mumbai 390020); KILARU, Srinivasu (Sun Pharmaceutical Industries Limited, Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandalja Road, Baroda Mumbai 390020); VALANCE

SURENDRAKUMAR, Macwan (Sun Pharmaceutical Industries Limited, Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandalja Road, Baroda Mumbai 390020) ;SHRIPRAKASH DHAR, Dwivedi (Sun Pharmaceutical Industries Limited, Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandalja Road, Baroda Mumbai 390020)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një kripë acide shitesë e nilotinib ku acidi është acid 1,4-butandisulfonik.

2. Kripa acide shitesë e nilotinib si në pretendimin 1, ku raporti molar i nilotinib ndaj acidit 1,4-butandisulfonik është 2:1.

3. Një formë kristalore II prej 2:1 kripë e nilotinib me acidin 1,4-butandisulfonik që ka një model të difraksionit të pluhurit me rreze X që përfshin maja karakteristike në 5.9, 8.1, 26.3 dhe 26.9 ± 0.2 gradë 2 θ .

4. Forma kristalore II si në pretendimin 3 që ka një model të difraksionit të pluhurit me rreze X që përfshin maja karakteristike të mëtejshme në 19.6, 21.1, 21.9 dhe 27.5 ± 0.2 gradë 2 θ .

5. Një formë kristalore III prej 2:1 kripë e nilotinib me acidin 1,4-butandisulfonik që ka një model të difraksionit të pluhurit me rreze X që përfshin maja karakteristike në 10.0, 20.3, 20.9 dhe 25.2 ± 0.2 gradë 2 θ .

6. Forma kristalore III si në pretendimin 5 që ka një model të difraksionit të pluhurit me rreze X që përfshin maja karakteristike të mëtejshme në 5.8, 14.9, 17.3 dhe 25.9 ± 0.2 gradë 2 θ .

7. Kripa acide shitesë e nilotinib si në pretendimin 1, ku raporti molar i nilotinib ndaj acidit 1,4-butandisulfonik është 1:1.

8. Një formë kristalore IV prej 1:1 kripë e nilotinib me acidin 1,4-butandisulfonik që ka një model të difraksionit të pluhurit me rreze X që përfshin maja karakteristike në 6.7, 20.2, 20.7, 24.3, dhe 25.7 ± 0.2 gradë 2 θ .

9. Forma kristalore IV si në pretendimin 8 që ka një model të difraksionit të pluhurit me rreze X që përfshin maja karakteristike të mëtejshme në 14.8, 16.6, 17.9 dhe 28.2 ± 0.2 gradë 2 θ .

10. Shtesa e acidit, ose forma kristalore e, kripa e nilotinib siç pretendohet në pretendimin 1, 3, 5 ose 8 për përdorim në mjekësi.

11. Shtesa e acidit, ose forma kristalore e, kripa e nilotinib siç pretendohet në pretendimin 1, 3, 5 ose 8 për përdorim në trajtimin e leuçemisë.

12. Shtesa e acidit, ose forma kristalore e, kripa e nilotinib për përdorim siç pretendohet në pretendimin 11, ku leuçemia është leuçemi mieloid kronike.

(11) **10887**

(97) EP2496263 / 29/12/2021

(96) 10828610.5 / 03/11/2010

(22) 09/03/2022

(21) AL/P/ 2022/152

(54) **SHTRESA LIPIDE QË FORMON KOMPOZIM PËR ADMINISTRIM NË NJË SIPËRFAQE TË NJË ORGANIZMI TË GJALLË**

10/05/2022

(30) 0901409 03/11/2009 SE

(71) Lipidor AB

Svårdvägen 13, 182 33 Danderyd, SE

(72) CARLSSON, Anders (Hornsberg strand 49, 112 16 Stockholm) ;HOLMBÄCK, Jan (Tantälvägen 7, 18594 Vaxholm)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Shtresa lipide që formohet në lëkurë ose një membranë mukoze, kompozimi mbartës për administrim topik, që përfshin vaj silikonit të avullueshëm, nga 10 % nga pesha deri në 30 % nga pesha e fosfolipidit, nga 10 % nga pesha deri në 30 % nga pesha e etanolit, opsionalisht ujë në një sasi prej 5 % nga pesha ose më pak, ku vaji i silikonit ka një pikë vlimi sipër 180°C, në veçanti sipër 200°C, dhe ku vaji i silikonit ka një nxehtësi të avullimit (kJ/kg) në 25 °C prej nga rreth 100 kJ/kg deri në rreth 300 kJ/kg, me kushtin që përmbajtja e vajit të silikonit të avullueshëm është 50 % nga pesha ose më shumë.
2. Kompozimi i pretendimit 1, ku vaji i silikonit ka një nxehtësi të avullimit (kJ/kg) në 25 °C prej nga 120 kJ/kg deri në 200 kJ/kg, në veçanti prej nga 140 kJ/kg deri në 180 kJ/kg.
3. Kompozimi i pretendimit 1 ose 2, ku vaji i silikonit i avullueshëm përfshin një prej dekametilciklopentasiloksan dhe dodekametilcikloheksasiloksan.
4. Kompozimi i pretendimit 1 ose 2, ku vaji i silikonit i avullueshëm përfshin një prej heptasiloksan dhe oktsasiloksan.
5. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, që përfshin më pak se 1 % nga pesha e ujit.
6. Shtresa lipide që formon kompozimin farmaceutik ose kozmetik që përfshin një kompozim mbartës sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 dhe një agjent farmakologjikisht ose kozmetikisht aktiv ose agjent mbrojtës.
7. Kompozimi i pretendimit 6, ku agjenti është një agjent farmakologjikisht aktiv i zgjedhur nga grupi i përbërë prej: agjent antimikrobial, antibiotik; agjent antimikotik; agjent antibakterial; agjent antifungal; agjent antiviral; antiseptik; anti-flogjistik; agjent anti-pruritik; agjent antipsoriatik; agjent antitusiv; agjent anti-alopacia; agjent anti-akne; agjent antiinflamator; agjent anti-ulçer; anestezi lokal.
8. Kompozimi i pretendimit 6, ku agjenti është një agjent kozmetikisht aktiv i zgjedhur nga grupi i përbërë prej: antiperspirant; agjent antisudoral; agjent kundër zbokthit; rrëshqitës; agjent hidratues.
9. Kompozimi i pretendimit 6, ku agjenti është një agjent mbrojtës i zgjedhur nga grupi i përbërë prej: agjent UVabsorbues, ilaç kundër insekteve, agjent antibakterial, agjent antifungal; agjent antiviral, agjent anti-nematodë.
10. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9 për kontrollin e humbjes transepidermale të ujit.

(11) **10888**

(97) EP3785873 / 23/02/2022

(96) 20172612.2 / 01/05/2020

(22) 10/03/2022

(21) AL/P/ 2022/154

(54) **RICIKLIMI I MATERIALEVE POLIMERE**

10/05/2022

(30)

(71) Logoplaste Innovation LAB LDA

Estrada da Malveira da Serra 900, 2750-834 Cascais, PT

(72) VERDE, Vitor Vila (Estrada da Malveira da Serra 900, 2750-834 Cascais)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një proces për riciklimin e materialit polimer termoplastik për prodhimin e paraformës (formë paraprake) polimerike, ku procesi përfshin hapat:

(i) para-trajtimi i një materiali polimer nëpërmjet veçimit, ndarjes, pastrimit, tharjes dhe/ose formësimit;

(ii) copëtimi i polimerit të para-trajtuar për të prodhuar thekon polimeri;

(iii) përpunimi i materialit polimer për të prodhuar një paraformë, ku materiali polimer termoplastik përfshin një ose më shumë polimere termoplastikë, të përzgjedhur nga polietileni me densitet të lartë, polietileni me densitet të ulët, polipropileni dhe polietileni tereftalat, **që**

karakterizohet me atë se përpara hapit (iii) të prodhimit të paraformës, thekonet e polimerit ngjishen për të formuar peleta, hapi i ngjeshjes kryhet duke përdorur një aglomerator diskor, ku temperatura e materialit që përpunohet në hapin e ngjeshjes arrin 80 °C deri në 160°C, dhe peletat e ngjeshura janë të paktën pjesërisht të kristalizuara.

2. Një proces sipas pretendimit 1, në të cilin peletat e ngjeshura kanë një densitet mesatar të masës prej të paktën 300 kg/m³.
3. Një proces sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, në të cilin ngjeshja e peletave kryhet menjëherë përpara hapit të prodhimit të paraformës.
4. Një proces sipas secilit prej pretendimeve paraprirëse, në të cilin peletat e ngjeshura kanë përmbajtje uji në peshë më pak se 0.05 %, mundësisht më pak se 0.02 %.
5. Një proces sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, në të cilin temperatura e peletave të ngjeshura nuk bie nën 40°C përpara se të përdoren për të formuar paraformën.
6. Një proces sipas pretendimit 1, në të cilin polimeri është vetëm polietileni tereftalat.

(11) **10889**

(97) EP3254730 / 15/12/2021

(96) 16795702.6 / 01/03/2016

(22) 11/03/2022

(21) AL/P/ 2022/155

(54) **INSTRUMENT I TRAJTIMIT LAZER TE MATRICËS ME PIKË TË IMAZHERISË**

10/05/2022

(30) 201510259525 20/05/2015 CN

(71) ZWXG (Beijing) Technology Co., Ltd

No. 01-685 Layer 8 No. 18 Zhongguancun Street Haidian District, Beijing 100190, CN

(72) ZHANG, Kefei (Room 707 Building 24 Exhibition Road, Xicheng District, Beijing 100037);

WANG, Hongwei (No. 30 Car Hutong, Dongcheng District, Beijing 100007); ZHANG, Yu (No. 71

Xinmin Street, ChangchunJilin 130021); ZHENG, Shenghua (No. 2401 Unit 2 First City International,

No. 21 Building, No. 36 Guangqu Road, Chaoyang District, Beijing 100022); BAO, Ning (No. 203 Unit 2

Building 12, Xiheyang village, Andingmenwai Street, Dongcheng District, Beijing 100011); WANG,

Hongkui (No. 37-2 Hongyuan Handsome, Yingbin Road, Dongsheng District, Ordos CityInner Mongolia

017000); ZHENG, Hong (No. 32 Unit1 Building 3, Hechengjinduyuan Village, Dongying North Street,

XinCheng District, Hohhot CityInner Mongolia 010010); ZHANG, Yuguan (No. 203 Unit 2 Building 12,

Xiheyang village, Andingmenwai Street, Dongcheng District, Beijing 100011); ZHENG, Rong (No. 32

Unit 1 Building 3, Hechengjinduyuan Village, Dongying North Street, Xincheng District, Hohhot

CityInner Mongolia 010010); ZHAO, Jian (No. 18 Xiaotangshan Industrial Park, Changping District,

Beijing 102211) ;ZHANG, Heyi (No. 18 Xiaotangshan Industrial Park, Changping District, Beijing

102211)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Instrument vizual me lazer të fraksionuar, që përmban:

një kanulë pozicionimi (1), kanula e pozicionimit është një tub i zbrazët me hapje në të dy fundet dhe i konfiguruar për të lokalizuar një vend të lezionit dhe për të përcaktuar një rrugë të lazerit,

kanula e pozicionimit ka një fund dhe një fund tjetër, fundi tjetër formon një portë konfiguruar për t'u kontaktuar me vendin e lezionit;

një komponent i kombinuesit të rrezeve (2), komponenti i kombinuesit të rrezeve është një tub i zbrazët me hapje në të dy fundet, dhe një anë e komponentit të kombinatorit të rrezeve është e pajisur me një hapje anësore, ku njëri fund i komponentit të kombinuesit të rrezeve është i lidhur me atë fund të kanulës së pozicionimit;

një kamerë (3) e lidhur me komponentin e kombinuesit të rrezes nga hapja anësore për të vendin e lezionit;

një komponent skanimi me lazer (6) i lidhur me një fund tjetër të komponentit të kombinuesit të rrezes për të gjeneruar një rreze lazer që përdoret për të skanuar vendin e lezionit bazuar në imazhin e vendit të lezionit; dhe

një sistem kontrolli (4) për komponentin e skanimit me lazer dhe kamerën e lidhur, përkatësisht për marrjen e të dhënave të imazhit të lezionit të krijuar nga kamera dhe kontrollin e komponentit të skanimit me lazer për të gjeneruar rreze lazer bazuar në të dhënat e imazhit të lezionit,

ku përfshihet komponenti i skanimit me lazer:

një gjenerator lazer (5) i lidhur me sistemin e kontrollit për të gjeneruar rreze lazer bazuar në një sinjal kontrolli të gjeneruar nga sistemi i kontrollit; dhe

një skaner lazer fraksional, një portë daljeje lazer e të cilit është e lidhur me komponentin e kombinuesit të rrezes dhe një portë hyrëse lazer e së cilës është e lidhur me gjeneratorin lazer, dhe skaner lazer fraksional që lidhet me sistemin e kontrollit për të marrë rreze lazer dhe për të ndryshuar një rrugë e rrezes lazer bazuar në një sinjal kontrolli të gjeneruar nga sistemi i kontrollit,

ku përfshihet komponenti i kombinatorit të rrezes:

një strehë e kombinatorit të rrezes (21) me një strukturë cilindrike që ka hapje në të dy fundet dhe një hapje anësore të ofruar në anën dhe, një fund i strehës së kombinatorit të rrezes është i lidhur me njërin fund të kanulës së pozicionimit, fundi tjetër strehës së kombinatorit të rrezes është e lidhur me komponentin e skanimit me lazer;

një lente fokusimi (22) e siguruar brenda strehës së kombinatorit të rrezes dhe e vendosur afër fundit tjetër të strehës së kombinatorit të rrezes dhe pingul me një anë të strehës së kombinatorit të rrezes; dhe

një pasqyrë e kombinatorit të rrezeve (23) e siguruar brenda strehës së kombinatorit të rrezeve dhe, ku një kënd midis pasqyrës së kombinatorit të rrezes dhe anës së strehës së kombinatorit të rrezes është 45°, dhe

ku, rrezja lazer e krijuar nga komponenti i skanimit me lazer fokusohet në portën e fundit tjetër të kanulës së pozicionimit përmes thjerrëzës së fokusimit.

2. Instrumenti vizual me lazer të fraksionuar i pretendimit 1, ku, një pikë e rrezes lazer të formuar në vendin e lezionit ka një diametër midis 0,1 mm dhe 0,3 mm.

3. Instrumenti vizual me lazer të fraksionuar i pretendimit 1, ku gjeneratori lazer është një gjenerator lazeri CO₂, një lazer gjysmëpërçues, një lazer me fibra ose një lazer në gjendje të ngurtë.

4. Instrument vizual me lazer të fraksionuar i pretendimit 1, ku instrumenti lazer fraksional vizual përfshin më tej një pasqyrë reflektimi total (7) që sigurohet jashtë strehës së kombinesit të rrezes dhe paralelisht me pasqyrën e kombinesit të rrezes, dhe pikat fundore të pasqyrës së reflektimit total dhe pikat fundore të pasqyrës së kombinatorit të rrezeve, të cilat korrespondojnë me pikat përkatëse fundore të hapjes anësore të strehës së kombinatorit të rrezes, janë në të njëjtën linjë, ku një kënd midis pasqyrës totale të reflektimit dhe anës së strehës së kombinatorit të rrezes është gjithashtu 45 gradë.

5. Instrument vizual me lazer të fraksionuar i pretendimit 1, ku kamera është një kamerë CCD dhe kamera ka një lente fokusimi.

6. Instrument vizual me lazer të fraksionuar i pretendimit 1, ku një portë shkarkimi thithës (8) është parashikuar në një mur anësor të kanulës pozicionuese, porta e shkarkimit të thithjes komunikohet me brendësinë e kanulës pozicionuese për të shkarkuar tymin e krijuar gjatë një trajtimi.

7. Instrument vizual me lazer të fraksionuar i pretendimit 1, ku sistemi i kontrollit është i lidhur me një ruajtje të jashtme të dhënash, ruajtja e jashtme e të dhënave është konfiguruar për të ruajtur në kohë reale një shumëllojshmëri të dhënash informacioni trajtimi të krijuara gjatë një trajtimi.

(11) **10890**

(97) EP3838771 / 12/01/2022

(96) 20213688.3 / 14/12/2020

(22) 11/03/2022

(21) AL/P/ 2022/156

(54) **MAKINERI PËR MBËSHTJELLJEN E PALETAVE**

10/05/2022

(30) 201900024781 19/12/2019 IT

(71) Officina Bocedi S.R.L.

Via Bosco 31/B Frazione Pratissolo, 42019 Scandiano (Reggio Emilia), IT
(72) BOCEDI, Stefano (OFFICINA BOCEDI S.R.L., Via Italo Svevo 62/2, 42123 Reggio Emilia)
;BUSATO, Federico (Via Guglielmo Marconi 5/B, 42010 Rio Saliceto Reggio Emilia)
(74) Krenar Loloçi

Rr. Ibrahim Rugova, P. 1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri
(57)

1. Një makineri për mbështjelljen e paletave (P) me anë të një kapaku filmi të shtrirë, që përfshin: një kornizë kryesore (1) e cila përcakton një zonë pune (A) të makinerisë, ku zona e punës e përmendur (A) e makinerisë është kryesisht hapësira në të cilën ndodhet paleta që do të mbështillet dhe në të cilën makineria kryen mbështjelljen; një pajisje tërheqëse (2), e rregulluar për të ulur kapakun e filmit duke e vendosur atë në paletë (P); një pajisje ushqyese (3) e rregulluar për të ushqyer filmin në pajisjen tërheqëse (2); një pajisje prerëse dhe saldimi (4) e filmit, e rregulluar për të prerë dhe bashkuar filmin në mënyrë që të përftohet një kapak i mbyllur në njërin skaj të tij;

në të cilën pajisja ushqyese (3) është e lëvizshme përgjatë kornizës (1) midis një pozicioni pune, të vendosur mbi kornizën kryesore (1) dhe një pozicioni shërbimi, në të cilin pajisja ushqyese e përmendur ndodhet në një lartësi të caktuar nga toka, në njërin anë të kornizës kryesore (1); ku pajisja ushqyese (3) përfshin dy devijues (31), secili prej të cilëve është i strukturuar për të kapur dy cepat ngjitur (C) në anët e kundërta të filmit dhe për të lëvizur cepat larg njëri-tjetrit; devijuesit (31) janë vertikalisht të lëvizshëm midis një pozicioni të ngritur, në të cilin kapin cepat (C) dhe një pozicioni të ulur, në të cilin lëshojnë cepat (C), duke tërhequr filmin për një pjesë të gjatësisë që korrespondon me drejtimin nga pozicioni i ngritur në pozicionin e ulur; devijuesit (31) janë të lëvizshëm në një zonë jashtë kornizës kryesore (1) përgjatë udhëzuesve (11,12), të strukturuar për të mbajtur pajisjen ushqyese (3) jashtë kornizës kryesore (1) dhe zonës së punës (A), gjatë zhvendosjes ndërmjet pozicionit të punës dhe pozicionit të shërbimit.

2. Makineria sipas pretendimit 1, ku çdo devijues (31) përfshin një palë krahë (32), të pajisur me një mjet kapës (33) për kapjen e një cepi të filmit, krahët e të cilëve (32) janë të lëvizshëm në lidhje me njëri-tjetrin ndërmjet një pozicioni të zgjeruar, në të cilin ato hapin cepat e filmit dhe një pozicioni të ngushtuar.

3. Makineria sipas pretendimit 2, ku krahët (32) të secilit devijues (31) janë të varur me njëri-tjetrin në një fund.

4. Makineria sipas pretendimit 2, ku secili mjet kapës (33) përbëhet nga një shtypës (36), i lidhur me një krah përkatës (32) dhe i lëvizshëm ndërmjet një pozicioni aktiv, në të cilin mban një cep (C) në krahun (32) dhe, një pozicion joaktiv, në të cilin nuk e mban cepin.

5. Makineria sipas pretendimit 4, ku shtypësi (36) është i varur në krahun (32) rreth një boshti rrotullimi në lidhje me të cilin ai rrotullohet midis pozicionit aktiv dhe pozicionit joaktiv.

6. Makineria sipas pretendimit 1, ku korniza kryesore (1) është e pajisur me një udhëzues (11, 12) që shtrihet në një pjesë të sipërme dhe një pjesë anësore të kornizës kryesore (1).

7. Makineria sipas pretendimit 1, ku udhëzuesit (11, 12) përfshijnë një pjesë të parë (11), të lidhur me një pjesë të sipërme të kornizës kryesore (1), dhe një pjesë të dytë (12), të lidhur me një pjesë anësore të kornizës kryesore (1).

8. Makineria sipas pretendimit 3, ku pajisja ushqyese (3) është e lëvizshme në pjesën e parë (11) të udhëzuesve (11, 12) përgjatë një drejtimi të parë (X) dhe është e lëvizshme në pjesën e dytë (12) të udhëzuesit (11, 12) përgjatë një drejtimi të dytë (Y), të prirur në lidhje me drejtimin e parë (X).

9. Makineria sipas pretendimit 3, ku; korniza kryesore (1) përbëhet nga një ose më shumë pjesë tërthore të sipërme (1a) dhe një ose më shumë kënde në këmbë (1b) të lidhura me pjesët e sipërme tërthore (1a); udhëzuesit (11, 12) duke përfshirë një pjesë të parë (11), të lidhur me pjesët e sipërme tërthore (1a) dhe një pjesë të dytë (12), të lidhur me shtyllat (1b).

10. Makineria sipas pretendimit 1, ku pajisja ushqyese (3) përfshin dy devijues (31), secili prej të cilëve është i strukturuar për të kapur cepat e mbivendosura të filmit dhe për të lëvizur cepat larg njëri-tjetrit, dhe ku devijuesit (31) janë më tej të lëvizshme vertikalisht midis një pozicioni të ngritur, në të cilin janë të rregulluar për të kapur cepat (C) të filmit dhe një pozicioni të ulur në të cilin lëshojnë cepat.

11. Makineria sipas pretendimit 10, ku secili devijues (31) përfshin një palë krahë (32), të pajisur me një mjet kapës (33) për kapjen e një cepi të filmit, krahë të cilët janë të lëvizshëm në lidhje me njëri-tjetrin ndërmjet një të zgjeruar pozicioni, në të cilin ato hapin cepat e filmit (F) dhe një pozicion të krahut, në të cilin mund të kapin cepat e filmit (F) kur filmi është thelbësisht në konfigurimin e rrafshuar.

12. Makineria sipas pretendimit 11, ku krahët (32) të secilit devijues (31) janë të varur me njëri-tjetrin në një fund.

13. Makineria sipas pretendimit 11, ku krahët (32) janë të kufizuar në një udhëzues përkatës (35) i cili përcakton një shteg të lakuar në një plan vertikal dhe ku shtigjet e përcaktuara nga dy udhëzuesit (35) janë të ndryshme nga njëra-tjetra nga sipër poshtë.

14. Makineria sipas pretendimit 11, ku secili mjet mbërthyes (33) përbëhet nga një shtypës (36), i lidhur me një krah përkatës (32) dhe i lëvizshëm ndërmjet një pozicioni aktiv, në të cilin mban një cep (C) të filmit (F) në krahun (32), dhe një pozicion joaktiv, në të cilin nuk e mban cepin.

15. Makineria sipas cdonjwrit prej pretendimeve të mësipërme, që përmban një palë të dytë devijuesish (310), të rregulluar për të funksionuar në një film të veçantë (F2) në lidhje me filmin (F1) në të cilin punon çifti i parë i devijuesve (31).

(11) **10891**

(97) EP3256125 / 26/01/2022

(96) 15807916.0 / 10/12/2015

(22) 15/03/2022

(21) AL/P/ 2022/157

(54) **REGJIMI I DOZIMIT PËR PONESIMOD, NJË AGONIST SELEKTIV I RECEPTORIT S1P1**

10/05/2022

(30) PCT/EP2014/077469 11/12/2014 WO and PCT/EP2015/058202 15/04/2015 WO

(71) Actelion Pharmaceuticals Ltd

Gewerbstrasse 16, 4123 Allschwil, CH

(72) DINGEMANSE, Jasper (c/o Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbstrasse 16, 4123 Allschwil); HOCH, Matthias (22 Orchard Close, Harston, CambridgeCambridgeshire CB22 7PT); KRAUSE, Andreas (c/o Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbstrasse 16, 4123 Allschwil)

(74) Arben Kryeziu

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

(57)

1. (R)-5-[3-kloro-4-(2,3-dihidroksi-propoksi)-benz[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidinë-4-on (Përbërja 1), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në trajtimin e një sëmundjeje ose problemi shëndetësor që lidhet me një sistem të aktivizuar imunitar, i zgjedhur nga grupi që përbëhet nga: refuzimi i organeve të transplantuara, si p.sh. veshka, mëlçia, zemra, mushkëria, pankreasi, kornea dhe lëkura; sëmundja e graft-versus-hostit; sindromat autoimmune duke përfshirë artritin reumatoid, sklerozën multiple, sëmundjet inflamatore të zorrëve, si p.sh. sëmundjen e Crohn-it dhe kolitin ulcerativ, psoriazën, artritin psoriatik, tiroiditin, si p.sh. tiroiditin e Hashimotos dhe uveo-retinitin; sëmundjet atopike si p.sh. riniti, konjuktiviti dhe dermatiti; astma; diabeti i tipit I; sëmundjet autoimmune pas infektimi, duke përfshirë ethet reumatike dhe glomerulonefritin pas infeksioni; kanceret solide; dhe metastaza tumorale; ku gjatë fillimit të trajtimit ose me rifillimin e trajtimit pas një ndërprerjeje të barit, Përbërja 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, i duhet administruar një subjekti human oralisht një herë në ditë si më

poshtë: 2 mg të Përbërjes 1 në ditët 1 dhe 2; 3 mg të Përbërjes 1 në ditët 3 dhe 4; 4 mg të Përbërjes 1 në ditët 5 dhe 6; 5 mg të Përbërjes 1 në ditën 7; 6 mg të Përbërjes 1 në ditën 8; 7 mg të Përbërjes 1 në ditën 9; 8 mg të Përbërjes 1 në ditën 10; dhe 9 mg të Përbërjes 1 në ditën 11; ndjekur nga (a) doza e mirëmbajtjes prej 10 mg e Përbërjes 1 për administrim oral një herë në ditë nga dita 12 e tutje; ose (b) 10 mg të Përbërjes 1 për administrim oral një herë në ditë për 2, 3 ose 4 ditë, ndjekur nga doza e mirëmbajtjes prej 20 mg të Përbërjes 1 për administrim oral një herë në ditë.

2. Përbërja 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1, ku Përbërja 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, i duhet administruar një subjekti human oralisht një herë në ditë si më poshtë: 2 mg të Përbërjes 1 në ditët 1 dhe 2; 3 mg të Përbërjes 1 në ditët 3 dhe 4; 4 mg të Përbërjes 1 në ditët 5 dhe 6; 5 mg të Përbërjes 1 në ditën 7; 6 mg të Përbërjes 1 në ditën 8; 7 mg të Përbërjes 1 në ditën 9; 8 mg të Përbërjes 1 në ditën 10; dhe 9 mg të Përbërjes 1 në ditën 11; ndjekur nga 10 mg të Përbërjes 1 për administrim oral një herë në ditë për 2, 3 ose 4 ditë; ndjekur nga doza e mirëmbajtjes prej 20 mg e Përbërjes 1 për administrim oral një herë në ditë.

3. Përbërja 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1, ku Përbërja 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, i duhet administruar një subjekti human oralisht një herë në ditë si më poshtë: 2 mg të Përbërjes 1 në ditët 1 dhe 2; 3 mg të Përbërjes 1 në ditët 3 dhe 4; 4 mg të Përbërjes 1 në ditët 5 dhe 6; 5 mg të Përbërjes 1 në ditën 7; 6 mg të Përbërjes 1 në ditën 8; 7 mg të Përbërjes 1 në ditën 9; 8 mg të Përbërjes 1 në ditën 10; dhe 9 mg të Përbërjes 1 në ditën 11; ndjekur nga 10 mg të Përbërjes 1 për administrim oral një herë në ditë në ditët 12, 13 dhe 14; ndjekur nga doza e mirëmbajtjes prej 20 mg e Përbërjes 1 për administrim oral një herë në ditë nga dita 15 e tutje.

4. Përbërja 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1, ku Përbërja 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, i duhet administruar një subjekti human oralisht një herë në ditë si më poshtë: 2 mg të Përbërjes 1 në ditët 1 dhe 2; 3 mg të Përbërjes 1 në ditët 3 dhe 4; 4 mg të Përbërjes 1 në ditët 5 dhe 6; 5 mg të Përbërjes 1 në ditën 7; 6 mg të Përbërjes 1 në ditën 8; 7 mg të Përbërjes 1 në ditën 9; 8 mg të Përbërjes 1 në ditën 10; dhe 9 mg të Përbërjes 1 në ditën 11;

ndjekur nga doza e mirëmbajtjes prej 10 mg e Përbërjes 1 për administrim oral një herë në ditë nga dita 12 e tutje.

5. Përbërja 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ku sëmundja ose problemi shëndetësor për t'u trajtuar zgjidhet nga një grup që përbëhet nga: refuzimi i organeve të transplantuara të zgjedhura nga veshka, mëlçia, zemra dhe mushkëria; sëmundja e graft-versus-hostit; sindromat autoimmune të zgjedhura nga artriti reumatoid, skleroza multiple, psoriaza, artriti psoriatik, sëmundja e Crohn-it dhe tiroiditi i Hashimotos; dhe dermatiti atopik.

6. Përbërja 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ku sëmundja ose problemi shëndetësor për t'u trajtuar është sëmundja e graft-versus-hostit.

7. Përbërja 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ku sëmundja ose problemi shëndetësor për t'u trajtuar është sëmundja e graft-versus-hostit kronike.

8. Përbërja 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ku sëmundja ose problemi shëndetësor për t'u trajtuar është skleroza multiple.

9. Përbërja 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ku sëmundja ose problemi shëndetësor për t'u trajtuar është relapsi i sklerozës multiple.

10. Përbërja 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ku sëmundja ose problemi shëndetësor për t'u trajtuar është relaps-remitimi i sklerozës multiple.

(11) **10892**

(97) EP3394030 / 22/12/2021

(96) 16831870.7 / 22/12/2016

(22) 15/03/2022

(21) AL/P/ 2022/159

(54) **PËRBËRJE DHE KOMPOZIME PËR SHPËRNDARJEN INTRAQELIZORE TË AGJENTËVE**

10/05/2022

(30) 201562271137 P 22/12/2015 US; 201562271146 P 22/12/2015 US; 201562271160 P 22/12/2015 US; 201562271179 P 22/12/2015 US; 201562271200 P 22/12/2015 US; 201662338474 P 18/05/2016 US and 201662413345 P 26/10/2016 US

(71) Modernatx, Inc.

200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, US

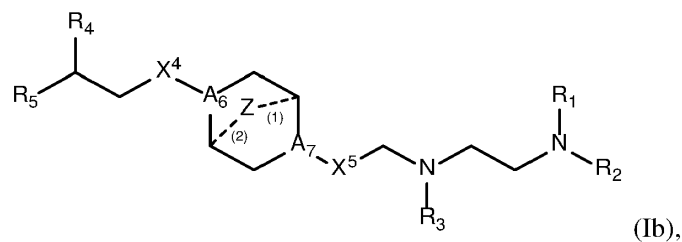
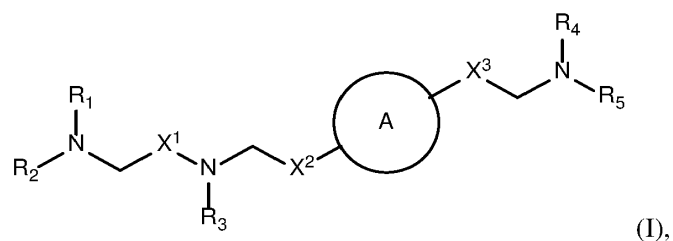
(72) BENENATO, Kerry E. (200 Technology Square, CambridgeMassachusetts 02139) ;BUTCHER, William (457 Shirley Street 4, WinthropMassachusetts 02152)

(74) Krenar Loloçi

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

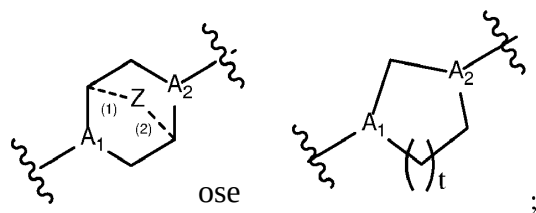
(57)

1. Një përbërje që ka formulën (I) ose formulën (Ib):



ose një kripë ose izomer i saj, ku

unaza A është



t është 1 ose 2;

A₁ dhe A₂ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga CH ose N;

A₆ dhe A₇ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga CH ose N, ku të paktën një prej A₆ dhe A₇ është N;

Z është CH₂ ose mungon, ku kur Z është CH₂, vijat e ndërprera (1) dhe (2) secila përfaqëson një lidhje njëfishe; dhe kur Z mungon, vijat e ndërprera (1) dhe (2) të dyja mungojnë;

R_1, R_2, R_3, R_4 , dhe R_5 janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej C_{5-20} alkil, C_{5-20} alkenil, $-R''MR'$, $-R^*YR''$, $-YR''$, dhe $-R^*OR''$;

çdo M është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R')$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, një grup aril, dhe një grup heteroaril; ku kur përbërja është e formulës (Ib), atëherë M nuk është $-OC(O)O-$;

X^1, X^2 , dhe X^3 janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej një lidhje, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CHR-$, $-CHY-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-$, $-C(O)O-CH_2-$, $-OC(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-$, $-CH_2-OC(O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(S)-$, dhe $-CH(SH)-$;

X^4 dhe X^5 janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CHR-$, $-CHY-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-$, $-C(O)O-CH_2-$, $-OC(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-$, $-CH_2-OC(O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(S)-$, dhe $-CH(SH)-$;

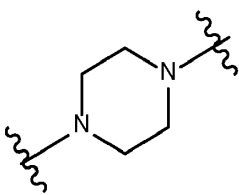
çdo Y është në mënyrë të pavarur një C_{3-6} karbocikël;

çdo R^* është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej C_{1-12} alkil dhe C_{2-12} alkenil;

çdo R është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej C_{1-3} alkil dhe një C_{3-6} karbocikël;

çdo R' është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej C_{1-12} alkil, C_{2-12} alkenil, dhe H; dhe

çdo R'' është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej C_{3-12} alkil dhe C_{3-12} alkenil; ku kur përbërja është e formulës (I), dhe kur unaza A është



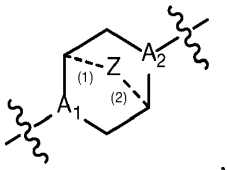
atëherë

i) të paktën një prej X^1, X^2 , dhe X^3 nuk është $-CH_2-$; dhe/ose

ii) të paktën një prej R_1, R_2, R_3, R_4 , dhe R_5 është $-R''MR'$;

dhe

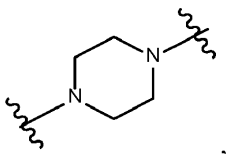
kur përbërja është e formulës (I) dhe unaza A është



dhe X^1 , X^2 , dhe X^3 janë çdo $-CH_2$, atëherë

të paktën një prej A^1 dhe A^2 është N, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 dhe R_5 janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej C_{6-20} alkil dhe C_{6-20} alkenil, dhe

kur unaza A është



atëherë

i) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , dhe R_5 janë të njëjtë, ku R_1 nuk është C_{12} alkil, C_{18} alkil, ose C_{18} alkenil;

ii) vetëm një prej R_1 , R_2 , R_3 , R_4 dhe R_5 është zgjedhur nga C_{6-20} alkenil;

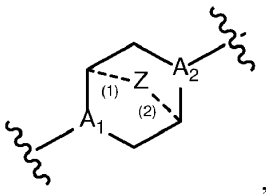
iii) të paktën një prej R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , dhe R_5 kanë një numër të ndryshëm të atomeve karbon se të paktën një tjetër prej R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , dhe R_5 ;

iv) R_1 , R_2 , dhe R_3 janë zgjedhur nga C_{6-20} alkenil, dhe R_4 dhe R_5 janë zgjedhur nga C_{6-20} alkil; ose

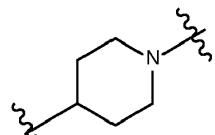
v) R_1 , R_2 , dhe R_3 janë zgjedhur nga C_{6-20} alkil, dhe R_4 dhe R_5 janë zgjedhur nga C_{6-20} alkenil.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është e formulës (I) dhe:

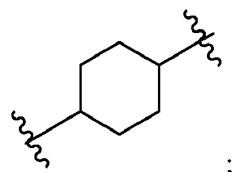
(i) unaza A është



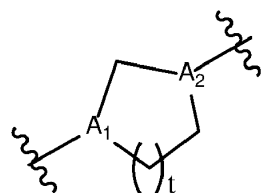
në mënyrë të preferuar



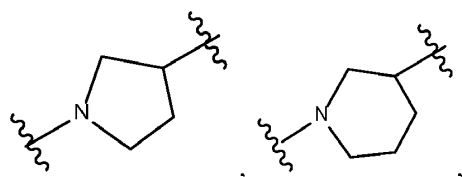
ose
or



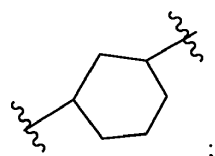
(ii) unaza A është



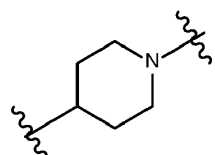
në mënyrë të preferuar



ose

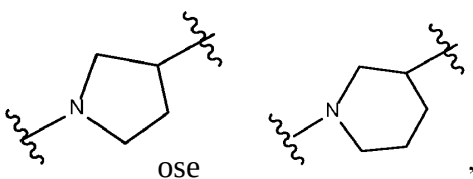


(iii) unaza A është



, në të cilën atomi N është lidhur me X^2 ; ose

(iv) unaza A është



në të cilën atomi N është lidhur me X^2 .

3. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku

(i) të paktën një prej A_1 dhe A_2 në formulën (I) është N;

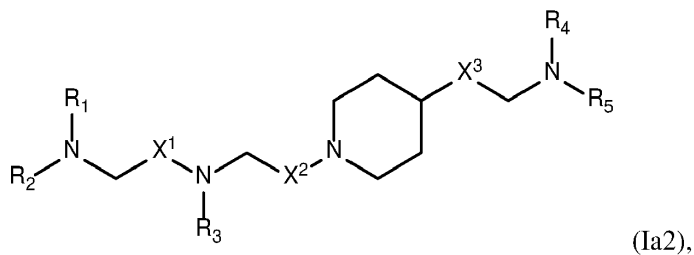
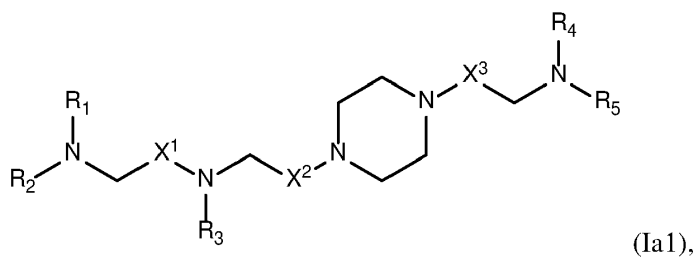
(ii) në formulën (I) A_1 është N dhe A_2 është CH;

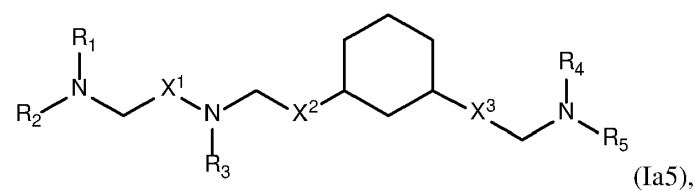
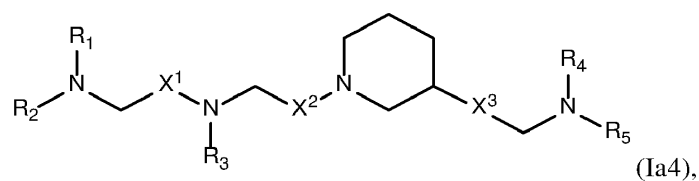
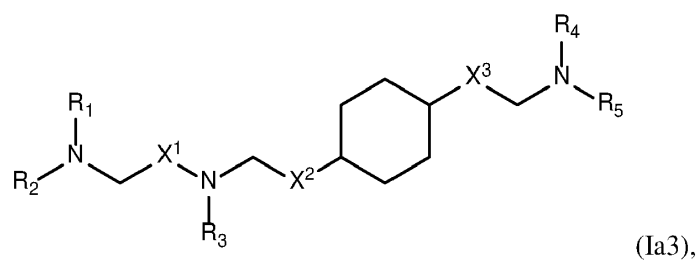
(iii) në formulën (I) A_1 është CH dhe A_2 është N, dhe/ose në formulën (Ib) A_6 është CH dhe A_7 është N;

(iv) në formulën (I) A_1 është N dhe A_2 është N, dhe/ose në formulën (Ib) A_6 është N dhe A_7 është N; ose

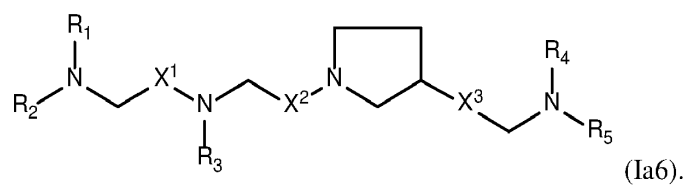
(v) në formulën (I) secili prej A_1 dhe A_2 është CH.

4. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, që është e ndonjëres prej formulave (Ia1)-(Ia6):

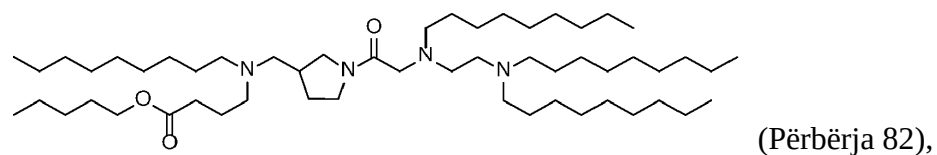
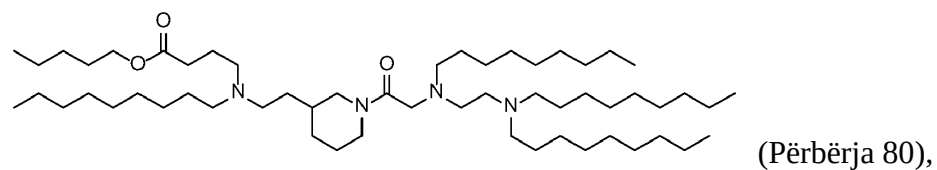




ose

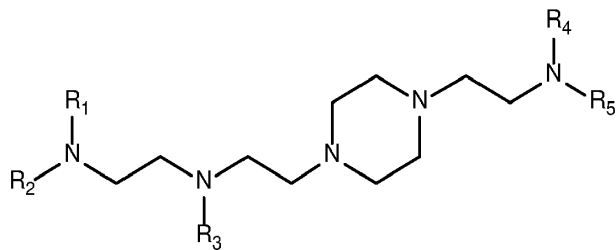


5. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku përbërja është zgjedhur nga:



dhe kripëra ose izomere të saj.

6. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, që është e formulës (IIa)



(IIa).

7. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku R_1 , R_2 , dhe R_3 janë:

- (i) zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej C_{5-20} alkil dhe C_{5-20} alkenil;
- (ii) të njëjtë;
- (iii) C_6 alkil;
- (iv) C_9 alkil;
- (v) C_{12} alkil;
- (vi) C_{14} alkil;
- (vii) C_{18} alkenil; ose
- (viii) linoleil.

8. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku

- (i) të paktën një prej X^1 dhe X^2 nuk është $-CH_2-$;
- (ii) X^1 nuk është $-CH_2-$;
- (iii) X^1 është $-C(O)-$;
- (iv) X^2 nuk është $-CH_2-$; ose
- (v) X^2 është $-C(O)-$.

9. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku kur A_6 është N dhe A_7 është N, atëherë (i) të paktën një prej X^4 dhe X^5 nuk është $-CH_2-$, (ii) të paktën një prej X^4 dhe X^5 është $-C(O)-$; dhe/ose (iii) të paktën një prej R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , dhe R_5 është $-R''MR'$.

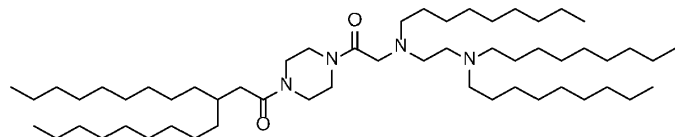
10. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku

- (i) X^4 është $-CH_2-$ dhe X^5 është $-C(O)-$; ose
- (ii) X^4 dhe X^5 janë $-C(O)-$.

11. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku R_2 , R_3 , R_4 , dhe R_5 janë të njëjtë.

12. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku R₂, R₃, R₄, dhe R₅ janë C₉ alkil.

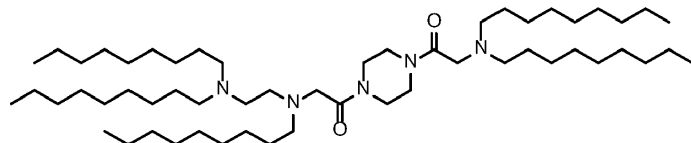
13. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme ku përbërja është zgjedhur nga Përbërja 67:



(Përbërja 67)

dhe kripëra ose izomere të saj.

14. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-12, ku përbërja është zgjedhur nga Përbërja 4:



(Përbërja 4)

dhe kripëra ose izomere të saj.

15. Një kompozim nanogrimcash që përfshin një përbërës lipid që përfshin një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme.

16. Kompozimi i nanogrimcave e pretendimit 15, ku përbërësi lipid më tej përfshin: (i) një fosfolipid; (ii) një lipid struktural, dhe/ose (iii) një lipid PEG.

17. Kompozimi i nanogrimcave i çdo njërit prej pretendimeve 15-16, ku lipidi struktural është zgjedhur nga grupi i përbërë prej kolesterol, fekosterol, sitosterol, ergosterol, kampesterol, stigmasterol, brasikasterol, tomatidine, acid ursolik, alfa-tokoferol, dhe përzierje të tyre.

18. Kompozimi i nanogrimcave i çdo njërit prej pretendimeve 15-17, më tej që përfshin një agjent terapeutik dhe/ose profilaktik; në mënyrë opsionale ku agjenti terapeutik dhe/ose profilaktik është

(i) një vaksinë ose një përbërje e aftë për të shkaktuar një përgjigje imune;

(ii) një acid nukleik; ose

(iii) një acid ribonukleik (ARN), në mënyrë opsionale ku ARN është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një ARN e vogël interfeuese (siARN), një ARN asimetrike interfeuese (aiARN), një

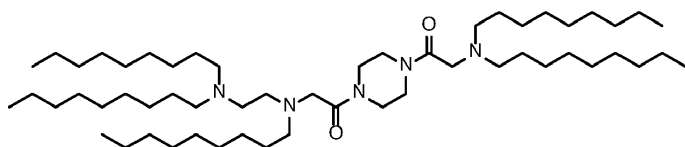
mikroARN (miARN), një Dicer-substrat ARN (dsARN), një ARN e vogël floku (shARN), një ARN mesazhere (mARN), dhe përzierje të tyre.

19. Një kompozim farmaceutik që përfshin kompozimin e nanogrimcave të çdo njërit prej pretendimeve 15-18 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

20. Kompozimi i nanogrimcave i çdo njërit prej pretendimeve 15-18, për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundje ose çrregullimi në një gjitar në nevojë të tij, në mënyrë opsionale ku gjitari është një njeri.

21. Kompozimi i nanogrimcave për përdorim i pretendimit 20, ku sëmundja ose çrregullimi është **karakterizuar nga** aktivitet disfunksional ose jonormal të proteinave ose polipeptideve, ose ku sëmundja ose çrregullimi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej sëmundjeve infektuese, kancerit dhe sëmundjeve proliferative, sëmundjeve gjenetike, sëmundjeve autoimmune, diabetit, sëmundjeve neurodegjeneruese, sëmundjeve kardio- dhe reno-vaskulare, dhe sëmundjeve metabolike.

22. Kompozimi i nanogrimcave për përdorim i ndonjërit prej pretendimeve 20-21, ku kompozimi i nanogrimcave përfshin Përbërjen 4:



(Përbërja 4).

23. Kompozimi i nanogrimcave për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 20-22, ku kompozimi i nanogrimcave është administruar në mënyrë intravenoze, në mënyrë intramuskulare, në mënyrë intradermale, në mënyrë subkutane, në mënyrë intranazale, ose me anë të inhalimit.

24. Kompozimi i nanogrimcave për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 20-23, ku një dozë prej rreth 0.01 mg/kg deri në rreth 10 mg/kg e agjentit terapeutik dhe/ose profilaktik është administruar te gjitari.

25. Kompozimi i nanogrimcave për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 20-24, ku metoda më tej përfshin, para hapit të kontaktit ose administrimit, paratrajtimin e gjitarit të sipërpërmendur me një ose më shumë përbërje shtesë, ku paratrajtimi përfshin administrimin e një ose më shumë përbërjet shtesë të

sipërpërmendura te gjitari i sipërpërmendur; në mënyrë opsionale ku gjitari i sipërpërmendur është paratruar 24 ose më pak orë para hapit të kontaktit ose administrimit, në mënyrë opsionale rreth një orë para hapit të kontaktit ose administrimit.

26. Kompozimi i nanogrimcave për përdorim i pretendimit 25, ku një ose më shumë përbërjet shtesë të sipërpërmendura janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej përbërjeve anti-inflamatore, steroideve, statinave, estradioleve, frenuesve BTK, agonistëve S1P1, modulatorëve të receptorit të glukokortikoidëve (GRMs), dhe anti-histaminave; në mënyrë opsionale ku një ose më shumë përbërjet shtesë të sipërpërmendura janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej deksametasonit, metotreksatit, acetaminofenit, një bllokuesi të receptorit H1, dhe një bllokuesi të receptorit H2.

27. Kompozimi i nanogrimcave për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 20-26, ku gjitari (a) është me mangësi në LDLR; (b) është me mangësi në apoE; dhe/ose (c) ka një ndërveprim LDLR-apoE jonormal.

28. Kompozimi i nanogrimcave për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 20-26, ku gjitari (a) nuk është me mangësi në LDLR; (b) nuk është me mangësi në apoE; dhe/ose (c) ka një ndërveprim LDLR-apoE normal.

TRANSFERIMI I PRONËSISË

(11) 8682

(21) AL/P/ 2019/607

(54) VAKSINAT E INDIVIDUALIZUARA PËR KANCER

(97) EP2714071 / 10/07/2019

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

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

(74) Krenar LOLOÇI

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

(11) 8743

(21) AL/P/ 2019/708

(54) Sekuencat 3' utr për stabilizimin e arn

(97) EP3337902 / 25/09/2019

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

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

(74) Krenar LOLOÇI

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

(11) 9411

(21) AL/P/ 2020/557

(54) FORMA KRISTALORE TË 5-KLORO-N4-[-2(DIMETILFOSFORIL)FENIL]-N2-{2-METOKSI-4-[4-(4-METILPIPERAZIN-1-IL) PIPERIDIN-1-IL]PIRIMIDINË-2,4-DIAMINË

(97) EP3209647 / 03/06/2020

(73) TAKEDA Pharmaceuticals Company Limited

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, JP

(74) Eno DODBIBA

RR."Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

(11) 9605

(21) AL/P/ 2020/662

(54) FORMULIMI ARN PËR IMUNOTERAPI

(97) EP3427723 / 05/08/2020

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

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

(74) Krenar LOLOÇI

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

(11) 9586

(21) AL/P/ 2020/687

(54) METODA PËR PARASHIKIMIN E DOBISË SË ANTIGJENËVE TË RINJ PËR IMUNOTERAPI

(97) EP3455625 / 02/09/2020

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

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

(74) Krenar LOLOÇI

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

(11) 9999

(21) AL/P/ 2021/192

(54) SEKUENCA 3' UTR PËR STABILIZIMIN E ARN

(97) EP3636764 / 03/03/2021

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

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

(74) Krenar LOLOÇI

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

(11) 10156

(21) AL/P/ 2021/360

(54) PARASHIKIMI I IMUNOGJENICITETIT TË EPITOTEVE TË QELIZËS T

(97) EP2994159 / 10/03/2021

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

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

(74) Krenar LOLOÇI

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

NDRYSHIMI I ADRESËS SË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 9411

(21) AL/P/ 2020/557

(54) FORMA KRISTALORE TË 5-KLORO-N4-[-2(DIMETILFOSFORIL)FENIL]-N2-{2-METOKSI-4-[4-(4-METILPIPERAZIN-1-IL) PIPERIDIN-1-IL]PIRIMIDINË-2,4-DIAMINË

(97) EP3209647 / 03/06/2020

(73) TAKEDA Pharmaceuticals Company Limited

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, JP

(74) Eno DODBIBA

RR."Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

(11) 10874

(21) AL/P/ 2022/37

(54) PËRBËRJE PEPTIDE DHE METODA TË PËRDORIMIT TË TYRE

(97) EP3288379 / 03/11/2021

(73) The Regents of the University of Michigan and ONL Therapeutics, Inc.

Office of Technology Transfer 1600 Huron Parkway, 2nd Floor, Ann Arbor, MI 48109-2590, US ;524 S. Main St., Ste 110 Ann Arbor, MI 48104, US

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

KORRIGJIME(grant)

(11) **10556**

(97) EP2849798 / 07/04/2021

(96) 13791618.5 / 17/05/2013

(22) 11/05/2021

(21) AL/P/ 2021/349

(54) **METODAT DHE PËRBËRËSIT E KOMPLEKSIT KELAT
OLIGONUKLEOTID-POLIPEPTID**

13/01/2022

(30) 201261648711 P 18/05/2012 US and 201261695035 P 30/08/2012 US

(71) Replicor Inc.

6100 Royalmount Avenue Suite D-101, Montréal, Québec H4P 2R2, CA

(72) VAILLANT, Andrew (74 11th Street, Roxboro, Québec H8Y 3E6) ;BAZINET,
Michel (343 Avenue Brookfield, Montréal, Québec H3P 2A7)

(74) Irma Cami

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

(57)

KORRIGJIME(transferim pronësie)

(11) 6904

(21) AL/P/ 2017/459

(54) PËRBËRJE C1-INH PËR PËRDORIM NË PARANDALIMIN DHE TRAJTIMIN E
ANGIOEDEMËS SË TRASHËGUESHME (HAE)

(97) EP2968434 / 28/06/2017

(73) Viropharma Biologics LLC

300 Shire Way, Lexington, MA 02421, US

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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