



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË  
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



# BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 27/2022  
Tiranë më, 26 Shtator 2022

<b>Kodet e përdorura në gazette.....</b>	<b>3</b>
INID Codes used in gazette	
<b>Kodet e shteteve.....</b>	<b>4</b>
States codes	
<b>Patenta të lëshuara.....</b>	<b>9</b>
Granted Patents	
<b>Transferim i pronësisë .....</b>	<b>67</b>
Change of Ownership	
<b>Korrigjime.....</b>	<b>69</b>
Corrections	

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

**Patentat.**

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

**Kodet e shteteve**

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

Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti	DJ
Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Erintrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Findland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Gambia / Gambia	GM
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Gibllartar / 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) **11097**

(97) EP3294323 / 13/10/2021

(96) 16797013.6 / 13/05/2016

(22) 21/12/2021

(21) AL/P/ 2021/935

(54) **VIRUSI I LIDHUR ME ADENO PËR SHPËRNDARJEN TERAPEUTIKE NË SISTEMIN NERVOR QENDROR**

21/09/2022

(30) 201562162174 P 15/05/2015 US; 201562252055 P 06/11/2015 US; 201662301980 P 01/03/2016 US and 201662331156 P 03/05/2016 US

(71) Regents of the University of Minnesota and Regenxbio Inc.

Suite 600 McNamara Alumni Ctr., 200 Oak Street SE, Minneapolis, MN 55455, US ;9804 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, US

(72) McIvor, R. Scott (3745 Glenhurst Avenue South, St. Louis Park, MN 55416); Belur, Lalitha R. (1415 Hartford Avenue, St. Paul, MN 55116) ;Kozarsky, Karen (56 E. Levering Mill Road, Bala Cynwyd, PA 19004)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një kompozim që përfshin një sasi efektive të një vektori rikombinant të virusit të lidhur me adeno (rAAV) që përfshin një kornizë të hapur leximi që kodon iduronate-2-sulfatazën, për përdorim në një metodë për të rritur neurokognicionin në një gjitar që ka një çrregullim të mukopolisakaridozës së tipit II (MPSII) në lidhje me një gjitar me MPSII të cilit nuk i administrohet rAAV, ku rAAV është rAAV9 ose rAAVrh10.

2. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 1 ku gjitari nuk është trajtuar me një imunosupresant.

3. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2 ku gjitari është trajtuar me një imunosupresant.

4. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 3 ku supresanti imun përfshin një glukokortikoid, agjentë citostatikë që inkludojnë një agjent alkilues, një anti-metabolit, një antibiotik citotoksik, një antitrup, një agjent aktiv ndaj imunofilinës, ciklofosamid, një mustardë azoti, nitrosourea, përbërje platini, metotreksat, azatioprin, merkaptopurinë, fluorouracil, daktinomycinë, një antraciklinë, mitomicinë C, bleomicinë, mitramicinë, antitropa të receptorit IL-2 (CD25-) ose të drejtuar nga CD3, antitropa anti-IL-2, ciklosporinë, takrolimus, sirolimus, IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , një opioid, ose një agjent lidhës të TNF- $\alpha$  (faktoralfa i nekrozës së tumorit).

5. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 4 ku rAAV dhe supresanti imun janë bashkë-administruar ose supresanti imun është administruar pas rAAV.

6. Kompozimi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ku gjitari nuk është imunotoleruar para administrimit të rAAV.

7. Kompozimi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ku gjitari është imunotoleruar para administrimit të rAAV.

8. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 1 ku gjitari është një njeri ose një i rritur imunokompetent.

9. Kompozimi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8 ku vektori rAAV është një vektor rAAV9.

10. Kompozimi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9 ku doza të shumta janë administruar ose ku kompozimi është administruar çdo javë.

11. Kompozimi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10 ku sasia frenon vonesën e rritjes, frenon hepatospenomegalinë, frenon sëmundjen kardiopulmonare, ose frenon displazinë skeletore, ose çdo kombinim të tyre.

12. Kompozimi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 ku rAAV është rAAVrh10.

(11) **11096**

(97) EP3092946 / 06/04/2022

(96) 16166483.4 / 21/04/2016

(22) 26/04/2022

(21) AL/P/ 2022/215

(54) **APARAT DHE METODA TE PERCAKTIMIT TE INDIT TE DEMTUAR, DUKE PERDORUR MATJET E LAGESHTISE SUB-EPIDERMAL**

20/09/2022

(30) 201562152549 P 24/04/2015 US

(71) Bruin Biometrics, LLC

10877 Wilshire Boulevard, Suite 1600, Los Angeles, CA 90024, US

(72) Tonar, Ya-Chen (, Los Angeles, CA 90024); Rhodes, Shannon (, Los Angeles, CA 90024);

Clendenin, Marta (, Los Angeles, CA 90024); Burns, Martin (, Los Angeles, CA 90024); Jaradeh, Kindah (, Los Angeles, CA 90024)

(74) Ditika HOXHA (SHEHI)

Rr. "EMIN DURAKU", Pall.6/1, Ap.4-02, Tiranë

(57)

1. Një aparat për të identifikuar indet e dëmtuara, i cili është i përbërë nga një ose më shumë elektroda koaksiale (26) të afta për të ekzaminuar indet në dhe rreth një zone anatomike, ku secila nga një ose më shumë elektroda koaksiale (26) është e konfiguruar të gjenerojë një sinjal kapaciteti në mënyrë sekuencialë për të shmangur interferencën midis elektrodave;

ku një ose më shumë elektroda koaksiale përfshin një elektrodë me kapje në formë hegzagonale (gjashtëkëndore) të rrethuar nga një ose më shumë elektroda me kapje (jastëk) hegzagonal të vendosura në një distancë afërsisht të barabartë për të shmangur interferencën midis elektrodave, dhe ku secili nga jastëkët hegzagonal është konfiguruar të jetë i lidhur me një tokëzim, një input (hyrje) me kapacitet, ose një sinjal „ngacmimi“ të kapacitetit;

një qark i lidhur me një ose më shumë nga elektrodat koaksiale të përmendura (26) dhe i konfiguruar për të konvertuar sinjalin e kapacitetit të gjeneruar sekuencialisht nga një ose më shumë nga elektrodat koaksiale (26) në një vlerë lagështie të sub-epidermës (SEM);

një procesor i lidhur elektronikisht me qarkun e përmendur dhe i konfiguruar për të lexuar vlerat SEM; dhe një menyrë e lexueshme nga një kompjuter jo-transistor elektronikisht e lidhur me procesorin e përmendur dhe që përfshin instruksione e ruajtura në të që kur ekzekutohen në procesorin në fjalë, performon hapat e marrjes nga procesori në fjalë të një nga vlerat SEM në fjalë të matura në vendin anatomik në fjalë dhe të paktë dy nga vlerat SEM në fjalë të matura rreth zonës anatomike në fjalë dhe vendodhjen relative të matjeve, ku secila nga vlerat SEM dhe matjet e tyre relative janë gjeneruar nga sinjali kapacitiv gjeneruar sekuencialisht nga sicila nga elektrodat koaksiale;

përcaktimi i një vlerë maksimale SEM nga vlerat e përmendura SEM të matura në dhe rreth zonës anatomike në fjalë;

përcaktimi i një ndryshimi midis vlerës maksimale SEM në fjalë dhe secilës prej të paktën dy vlerave SEM të matura në dhe rreth zonës anatomike në fjalë, ku vlera maksimale e SEM dhe secila prej të paktën dy vlerave të SEM të përdorura për përcaktimin e diferencës

gjenerohen nga sinjali i kapacitetit i gjeneruar në mënyrë sekuenciale nga secila prej një ose më shumë elektrodave koaksiale; dhe  
shënjimi i vendeve të matjes relative të lidhura me një ndryshim më të madh se një limit i paracaktuar si ind i dëmtuar, ku çdo matje e çdo lokacioni të matjes relative të lidhur me diferencën gjenerohet në mënyrë sekuenciale nga sinjali i kapacitetit të gjeneruar nga një ose më shumë elektroda koaksiale.

2. Aparati sipas pretendimit 1, që përfshin më tej një substrat (nënshtresë) (12), dhe ku një ose më shumë elektroda koaksiale (26) janë të ngulura në anën e parë të nënshtresës në fjalë (12).
3. Aparati sipas pretendimit 2, ku substrati (nënshtresa) (12) është e përkulshme (fleksibël).
4. Aparati sipas pretendimit 3, ku :  
substrati në fjalë (12) përfshin një material të zgjedhur nga gerupi i përbërë nga Kaptoni, poliiimidi, dhe një kombinim i tyre.
5. Aparati sipas pretendimit 2, ku substrati në fjalë (12) është i ngurtë.
6. Aparati sipas pretendimit 5, përfshin më tej një sensor presioni të parë të vendosur në një anë të dytë përballë anës së parë në fjalë të substratit në fjalë (12), ku sensori i parë i presionit në fjalë zgjidhet nga një sensor i presionit të lartë i cili operon mbi 500g dhe një sensor i presionit të ulët që operon nën 500g.
7. Aparati sipas pretendimit 6, përfshin më tej një sensor të dytë presioni të vendosur në një anë të dytë përballë anës së parë në fjalë të substratit në fjalë; ku sensori i parë i presionit në fjalë është një sensor përesioni i ulët, dhe sensori i dytë i presionit në fjalë është një sensor presioni i lartë.
8. Aparati sipas pretendimit 1, përfshin më tej një ndërfaqe përdoruesi për të shfaqur vlerat e përmendura SEM, dhe vendndodhjet e matjeve relative të lidhura me një diferencë në vlerë më të madhe se 0.5, secila vlerë SEM e përdorur për të përcaktuar diferencën dhe çdo matje merret përafërsisht në të njëjtën kohë.
9. Aparati sipas pretendimit 1, ku sinjali i radiofrekuencës në fjalë ka një frekuencë më të vogël se 100 kilohertz (kHz).
10. Aparati i pretendimit 1, përfshin më tej një qark të dytë të konfiguruar për të marrë dhe transmetuar të dhëna me një pajisje në distancë (remote).
11. Aparati i pretendimit 1, përfshin më tej një sondë temperature.
12. Aparati i pretendimit 3, ku aparati përfshin më tej një jastëk/siperfaqe presioni vendosur në një shtresë ngjitur me një anë të dytë që është përballë me anën e parë të nënshtresës në fjalë (12).

(11) **11091**

(97) EP3250554 / 18/05/2022

(96) 16704029.4 / 28/01/2016

(22) 02/06/2022

(21) AL/P/ 2022/284

(54) **DERIVAT KARBOKSAMIDI DHE DIASTEREOMERET E TIJ NE FORME KRISTALINE  
TE QENDRUESHME**

19/09/2022

(30) 20150033 30/01/2015 FI

(71) Orion Corporation

Orionintie 1, 02200 Espoo, FI

(72) HEIKKINEN, Terhi (Jalaskuja 7 B, FI-021420 Lieto) ;TÖRMÄKANGAS, Olli (Rossinpolku 2 D 4, FI-20380 Turku)

(74) Vjollca KRYEZIU

Rruga "Idriz Dollaku", P. 5, Shk.2, Ap. 39, Tiranë, Kutia postare 8198

(57)

1. Formë kristaline I' e N-((S)-1-(3-(3-kloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroksietil)-1H-pirazole-3-karboksamide (Ia) që ka një diagram difraksioni të pluhurit të rrezeve X që përfshijnë vlerat maksimale karakteristike prej 9.3, 15.7, 17.0, 24.1 dhe  $25.1 \pm 0.15$  shkallë 2-theta të matur duke përdorur provëz të rrezeve X të mbushur me Cu.
2. Formë kristaline I' e N-((S)-1-(3-(3-kloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroksietil)-1H-pirazole-3-karboksamide (Ia), sipas pretendimit 1, që ka një diagram difraksioni të pluhurit të rrezeve X që përfshijnë vlerat maksimale karakteristike prej 9.3, 11.4, 11.5, 13.6, 14.7, 14.9, 15.7, 16.1, 17.0, 17.7, 18.5, 19.1, 20.5, 21.5, 22.1, 22.6, 23.2, 23.6, 24.1, 25.1, 26.2 dhe  $27.2 \pm 0.15$  shkallë 2-theta të matur duke përdorur provëz të rrezeve X të mbushur me Cu.
3. Formë kristaline I'' e N-((S)-1-(3-(3-kloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroksietil)-1H-pirazole-3-karboksamide (Ib) që ka një diagram difraksioni të pluhurit të rrezeve X që përfshijnë vlerat maksimale karakteristike prej 9.2, 10.9, 15.1, 15.8, dhe  $22.1 \pm 0.15$  shkallë 2-theta të matur duke përdorur provëz të rrezeve X të mbushur me Cu.
4. Formë kristaline I'' e N-((S)-1-(3-(3-kloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroksietil)-1H-pirazole-3-karboksamide (Ib), sipas pretendimit 3, që ka një diagram difraksioni të pluhurit të rrezeve X që përfshijnë vlerat maksimale karakteristike prej 7.9, 9.2, 10.9, 13.2, 14.8, 15.1, 15.5, 15.8, 16.9, 18.4, 20.2, 20.5, 21.8, 22.1 dhe  $24.3 \pm 0.15$  shkallë 2-theta të matur duke përdorur provëz të rrezeve X të mbushur me Cu.
5. Proçes për përgatitjen e formës kristaline I' ose I'' të N-((S)-1-(3-(3-kloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroksietil)-1H-pirazole-3-karboksamide (Ia) ose N-((S)-1-(3-(3-kloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroksietil)-1H-pirazole-3-karboksamide (Ib), respektivisht, proçes ky që përfshin a) përzjerjen e N-((S)-1-(3-(3-kloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroksietil)-1H-pirazole-3-karboksamide (Ia) ose të N-((S)-1-(3-(3-kloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroksietil)-1H-pirazole-3-karboksamide (Ib) me një përzjerje të acetoneitrit me ujë; b) nxehjen e kësaj përzjerjeje të hapit a) për të formuar një solucion; c) ftohjen e përzjerjes të hapit b) në rreth  $0-50^{\circ}\text{C}$ , dhe d) izolimin e formës kristaline.
6. Proçesi sipas pretendimit 5, ku përzjerja acetoneitrit:ujë ka një raport të volumit nga 85:15 deri në 99:1.
7. Proçesi sipas pretendimit 6, ku përzjerja acetoneitrit:ujë ka një raport të volumit nga 90:10 deri në 98:2.
8. Proçesi sipas pretendimit 7, ku përzjerja acetoneitrit:ujë ka një raport të volumit prej rreth 95:5.
9. Proçesi sipas çdonjerit prej pretendimeve 5 deri 8, ku hapi ftohës c) ndodh mbi 5 deri 24 orë.
10. Proçesi sipas pretendimit 9, ku hapi ftohës ndodh mbi 6 deri 12 orë.
11. Proçesi sipas çdonjerit prej pretendimeve 5 deri 10, ku forma kristaline e izoluar thahet në vakuum në një temperaturë prej  $40^{\circ}\text{C}$  deri në  $60^{\circ}\text{C}$ .

(11) **11087**

(97) EP3620171 / 20/04/2022

(96) 19180152.1 / 17/05/2006

(22) 07/06/2022

(21) AL/P/ 2022/292

(54) **ANTITRUPAT ANTI-GM-CSF DHE PËRDORIMET E TYRE**

19/09/2022

(30) 68200905 P 18/05/2005 US

(71) MorphoSys AG

Semmelweisstrasse 7, 82152 Planegg, DE

(72) STEIDL, Stefan (Planeggerstrasse 37, 81245 Munchen) ;THOMASSEN-WOLF, Elisabeth

(Wolfgang-Kramer-Strasse 5, 82131 Gauting)

(74) Gazmir Isakaj

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

(57)

- 1 Një antittrup njerëzor IgG1 i izoluar që përfshin një rajon që lidh antigjen që është specifik për GM-CSF që përfshin (i) një sekuençë aminoacidi të ndryshueshëm të vargut të rëndë prej dhe (ii) një sekuençë aminoacidi të ndryshueshëm të vargut të lehtë prej
- 2 Një kompozim farmaceutik që përfshin një antittrup siç përcaktohet në pretendimin 1 dhe një bartës ose eksipient të tij farmaceutikisht të pranueshem.
- 3 Kompozimi farmaceutik siç përcaktohet në pretendimin 2 për përdorim në trajtimin e një sëmundje inflamatore.
- 4 Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 3, ku sëmundja inflamatore në fjalë është marrë nga lista prej artritis reumatoid, sklerozës së shumëfishtë, sëmundjes së Crohn, psoriazitet, azmës dhe dermatitis atopik.
- 5 Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 3 ose pretendimit 4, ku sëmundja inflamatore në fjalë është artriti reumatoid.
- 6 Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 3 ose pretendimit 4, ku sëmundja inflamatore në fjalë është dermatitis atopik.
- 7 Një antittrup siç përcaktohet në pretendimin 1, për përdorim në trajtimin e një sëmundje inflamatore.
- 8 Antittrupi për përdorim sipas pretendimit 7, ku sëmundja inflamatore në fjalë është marrë nga lista prej artritis reumatoid, sklerozës së shumëfishtë, sëmundjes së Crohn, psoriazitet, azmës dhe dermatitis atopik.
- 9 Antittrupi për përdorim sipas pretendimit 7, ku sëmundja inflamatore në fjalë është artriti reumatoid.
- 10 Antittrupi për përdorim sipas pretendimit 7, ku sëmundja inflamatore në fjalë është dermatiti atopik.

(11) **11083**

(97) EP3795177 / 13/04/2022

(96) 20193185.4 / 09/05/2016

(22) 22/06/2022

(21) AL/P/ 2022/322

(54) **IMUNORECEPTORË CLAUDIN-18.2-SPECIFIKË DHE EPITOPE TË QELIZËS T**  
15/09/2022

(30) PCT/EP2015/060357 11/05/2015 WO

(71) TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH and BioNTech Cell & Gene Therapies GmbH  
Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, DE ;An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE

(72) SAHIN, Ugur (Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz); TÜRECI, Özlem (Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz); SIMON, Petra (Silvanerstraße 33, 55129 Mainz); OMOKOKO, Tana (Franz-Werfel-Straße 20, 55122 Mainz); BREITKREUZ, Andrea (Trifelsstraße 47, 67551 Worms); MROZ, Karolina Anna (Zietenring 3, 65195 Wiesbaden) ;HEBICH, Lisa (Steinäckersiedlung 3, 67304 Kerzenheim)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1 Një receptor antigjen kimerik (CAR) i cili përfshin një domein lidhës për claudin-18.2 (CLDN18.2), një domein transmembrane, një domein bashkë-stimulues dhe një domein sinjalizues, ku domeini lidhës për CLDN18.2 përfshin (a) një rajon variabël me zinxhir të rëndë të antittrupave (VH) që përfshin një sekuençë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NO: 23 ose një VH që përfshin CDR1, CDR2 dhe CDR3 të VH së përmendur, ku CDR1, CDR2 dhe CDR3 e përmendur është e përbërë nga një sekuençë aminoacide e përfaqësuar nga SEQ ID NO: 42, 43 dhe 44; dhe (b) një rajon variabël me zinxhir të lehtë (VL) që përfshin një sekuençë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NO: 30 ose një VL që

përfshin CDR1, CDR2 dhe CDR3 të VL së përmendur, ku CDR1, CDR2 dhe CDR3 e përmendur është e përbërë nga një sekuencë aminoacide e përfaqësuar nga SEQ ID NO: 45, 46 dhe 47.

2

Receptori antigjen kimerik i pretendimit 1, ku domeini bashkë-stimulues është një domein bashkë-stimulues i zgjedhur nga grupi i përbërë nga CD28, CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD278 (ICOS).

3 Receptori antigjen kimerik i pretendimit 2, ku domeini bashkë-stimulues është ai i (i) CD28 dhe CD137 (4-1BB) ose (ii) CD28 dhe CD134 (OX40).

4 Receptori antigjen kimerik i secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku domeini sinjalizues është ai i CD3-zeta ose i Fc receptor gamma, mundësisht një domein sinjalizues i cili përfshin sekuencën aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NO: 40.

5 Receptori antigjen kimerik i secilit prej pretendimeve 1 deri në 4 i cili përfshin sekuencën aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NO: 39 ose një fragment i saj.

6 Receptori antigjen kimerik i secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku VH dhe VL të përmendur janë vendosur në një zinxhir të vetëm FV dhe ku receptori antigjen kimerik përfshin transmembranën dhe endodomeinin CD3-zeta.

7 Receptori antigjen kimerik i secilit prej pretendimeve 1 deri në 6, i cili përfshin një sinjal peptide, mundësisht përfshin sekuencën aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NO: 37.

8 Receptori antigjen kimerik i secilit prej pretendimeve 1 deri në 5 dhe 7, ku domeini transmembrane është i asaj të CD28.

9 Receptori antigjen kimerik i secilit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku VH dhe VL janë lidhur nëpërmjet një lidhësi peptide, mundësisht një lidhës peptide që përfshin sekuencën aminoacide (GGGGS)<sub>3</sub>.

10 Receptori antigjen kimerik i secilit prej pretendimeve 1 deri në 9, i cili përfshin një rajon ndarës që lidh domenin lidhës për CLDN18.2 me domeinin transmembrane.

11 Receptori antigjen kimerik i pretendimit 1 ose 2, i cili përfshin sekuencën aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NO: 41.

12 Një acid nukleik që përfshin një sekuencë acidi nukleik që kodon receptorin antigjen kimerik të secilit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku acidi nukleik është ARN ose ADN, mundësisht mRNA ose ARN vetë-replikuese.

13 Një vektor që përfshin acidin nukleik të pretendimit 12.

14 Vektori i pretendimit 13, i cili është një vektor viral ose një vektor me bazë-virale, mundësisht një vektor  $\gamma$ -retroviral, një vektor lentiviral ose një vektor adenoviral.

15 Një qelizë që përfshin acidin nukleik të pretendimit 12 ose shprehjen e receptorit antigjen kimerik të secilit prej pretendimeve 1 deri në 11.

(11) **11084**

(97) EP3759083 / 04/05/2022

(96) 19708817.2 / 28/02/2019

(22) 27/06/2022

(21) AL/P/ 2022/334

(54) **DERIVATE TË 2,4-DIAMINOKINAZOLINËS DHE PËRDORIMI I TYRE NË TRAJTIMIN E INFEKSIONEVE VIRALE, KANCERIT OSE ALERGJIVE**

15/09/2022

(30) 18159583 01/03/2018 EP

(71) Janssen Sciences Ireland Unlimited Company

Barnahely, Ringaskiddy, Co Cork, IE

(72) RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard (Avenue Denis Diderot 5, 1300 Wavre); JONCKERS, Tim, Hugo, Maria (Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); MC GOWAN, David, Craig (Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); EMBRECHTS, Werner, Constant,

Johan (Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); GUILLEMONT, Jérôme, Émile, Georges (Janssen-Cilag 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9)  
;COOYMANS, Ludwig, Paul (Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (I) ose një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku - R1 është një C4-8 alkil i zëvendësuar me një hidrosil, - karboni i R1 i lidhur te amina në pozicionin-4 të kinazolinës është në konfigurim-(R), - R2 është hidrogjen, deuterium, fluor, klor, metil, metoksi, ciklopropil, trifluorometil, ose amid karboksilik, ku secili prej metilit, metoksit dhe ciklopropilit është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluori dhe nitrili, - R3 është hidrogjen ose deuterium, - R4 është hidrogjen, deuterium, fluor, metil, ester karboksilik, amid karboksilik, nitril, ciklopropil, C4-7heterocikël, ose grup heteroaril me 5-elemente, ku secili prej metilit, ciklopropilit, C4-7heterociklit dhe grupit heteroaril me 5-elemente është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluori, hidrosili, ose metili, dhe - R5 është hidrogjen, deuterium, fluor, klor, metil, ose metoksi, me kusht që të paktën një prej R2, R3, R4 dhe R5 nuk është hidrogjen.

2 Përbërja e pretendimit 1, ku R1 është e formulës (II): ose e formulës (III):

3 Përbërja e pretendimit 1 ose 2, ku R2 është fluor, klor ose metil, dhe ku metili është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluori dhe nitrili.

4 Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku R2 është fluor ose klor ose metil, më shumë veçanërisht fluor ose klor, më shumë veçanërisht fluor.

5 Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku R4 është fluor ose metil, dhe ku metil është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluori, hidrosili, ose metili.

6 Përbërja e pretendimit 1ose 2, e cila është zgjedhur nga mes përbërjeve 1-10, 12-19, dhe 21-26:  
Numri i Përbërjes 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 13 14 15 16 17 18 19 21 22 23 24 25 26

7 Përbërja e pretendimit 6, e cila është zgjedhur nga mes përbërjeve 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24 dhe 26.

8 Përbërja e pretendimit 6 ose 7, e cila është zgjedhur nga mes përbërjeve 2, 13, 14, 15, 16, 21 dhe 23.

9 Përbërja e pretendimit 8, e cila është përbërja 2 që ka formulën strukturore:

10 Përbërja e pretendimit 8, e cila është përbërja 13 që ka formulën strukturore:

11 Përbërja e pretendimit 8, e cila është përbërja 14 që ka formulën strukturore:

12 Përbërja e pretendimit 8, e cila është përbërja 15 që ka formulën strukturore:

13 Përbërja e pretendimit 8, e cila është përbërja 16 që ka formulën strukturore:

14 Përbërja e pretendimit 8, e cila është përbërja 21 që ka formulën strukturore:

15 Përbërja e pretendimit 8, e cila është përbërja 23 që ka formulën strukturore:

16 Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-15, e cila është një agonist TLR8, dhe e cila shfaq agonizëm të përmirësuar të TLR8 ndaj TLR7.

17 Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-15, e cila stimulon ose aktivizon një përgjigje imune Th1, dhe/ose e cila stimulon ose aktivizon prodhimin e citokinave, më shumë veçanërisht prodhimin e IL12.

18 Një kompozim farmaceutik, i cili përfshin përbërjen e çdo njërit prej pretendimeve 1-17 ose një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht të pranueshëm të tij, bashkë me një ose më shumë eksipientë, hollues ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

19 Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-17, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 18, për përdorim si medikament.

20 Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-17, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 18, për përdorim në trajtimin ose parandalimin e infeksionit viral, të një sëmundje të nxitur nga viruse, të kancerit ose të alergjisë, më shumë veçanërisht në trajtimin ose parandalimin e infeksionit viral, të një sëmundje të

nxitur nga viruse ose të kancerit, më shumë veçanërisht në trajtimin ose parandalimin e infeksionit viral ose të një sëmundje të nxitur nga viruse.

21 Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-17, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 18, për përdorim në trajtimin ose parandalimin e infeksionit viral kronik ose të një sëmundje të nxitur nga një infeksion viral kronik, më shumë veçanërisht për përdorim në trajtimin ose parandalimin e infeksionit HBV ose të një sëmundje të nxitur nga HBV, më shumë veçanërisht për përdorim në trajtimin ose parandalimin e infeksionit HBV kronik ose të një ose disa sëmundjeve të zgjedhura nga mes fibrozës së mëlçisë, inflamacionit të liver mëlçisë, nekrozës së mëlçisë, cirrozës, sëmundjes së mëlçisë dhe karcinomës hepatocelulare

(11) **11085**

(97) EP3532067 / 04/05/2022

(96) 17787939.2 / 27/10/2017

(22) 30/06/2022

(21) AL/P/ 2022/341

(54) **FORMULIM LIPOSOMAL PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E KANCERIT**

15/09/2022

(30) 16306415 28/10/2016 EP

(71) Les Laboratoires Servier and Novartis AG

35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, FR ;Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

(72) WESSELS, Peter (c/o Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel); TIEMESSEN, Henricus (c/o Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel); DE MARCO, Paolo (c/o Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel); LARABI, Malika (c/o HIQ Consulting AGAeschenvorstadt 52, 4051 Basel); SCHIEDEL, Christiane (c/o Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel) ;GURINA, Marina (c/o Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Switzerland)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim i përqendruar organik që përfshin:

- Përbërjen A e cila është acidi 2-{{5-{{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il}metoksi}fenil)propanoik, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij,
- një stabilizues të ngarkuar negativisht ose polar fosfolipid, dhe
- një stabilizues kundër xhelifikimit, ku stabilizuesi kundër xhelifikimit është një polimer i zgjedhur nga PEG300 dhe PEG400, ose një elektrolit i cili është klorur natriumi.

2. Një kompozim i përqendruar organik sipas pretendimit 1, që përfshin Përbërjen A e cila është acid (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{{3- kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il}metoksi}fenil)propanoik, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

3. Një kompozim i përqendruar organik sipas pretendimeve 1 ose 2, ku Përbërja A është molekula e lirë.

4. Një kompozim i përqendruar organik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku stabilizuesi i ngarkuar negativisht ose polar fosfolipid është i zgjedhur nga kripa e natriumit ose e amonit DMPG (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosforak-glicerol, ose dimiristoil fosfatidilglicerol), Kripa e natriumit PORG (1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3 [Fosforak-(1-glicerol)]), kripa e natriumit DOPS (1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfoserine), kripa e natriumit DOPG (1,2-Dioleoilsn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]), DPPG (1,2-DiPalmitoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]) kripa e natriumit ose e amonit, DSPG (1,2-Distearoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]) kripa e natriumit ose e amonit, kripa e natriumit e acidit fosfatidik të sojës (PA), kripa e natriumit e acidit fosfatidik të vezës (PA), kripa e natriumit e fosfatidilserinës së sojës



(PS), kripa e natriumit e fosfatidilglicerolit të vezës (PG), kripa e natriumit e fosfatidilglicerolit të sojës (PG), kripa e natriumit e fosfatidil inozitolit (PI), lecitina e vezës (për shembull Lipoid E 80 S), lecitina e sojës (për shembull Lipoid S 75), dhe oleat natriumi.

5. Një kompozim i përqendruar organik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku stabilizuesi i ngarkuar negativisht ose polar fosfolipid është 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol, kripa e natriumit ose e amonit, lecitina e vezës (për shembull Lipoid E 80 S), lecitina e sojës (për shembull Lipoid S 75), në mënyrë të preferuar 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosforak-glicerol, kripa e natriumit.

6. Një kompozim i përqendruar organik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku stabilizuesi kundër xhelifikimit është klorur natriumi.

7. Një kompozim i përqendruar organik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku stabilizuesi kundër xhelifikimit është PEG300.

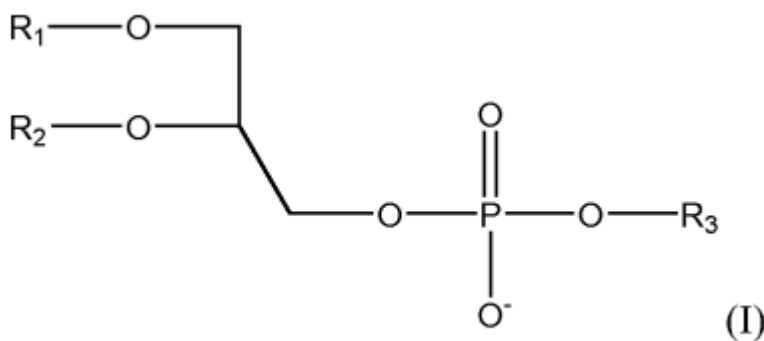
8. Një kompozim i përqendruar organik sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, më tej që përfshin një tretës.

9. Një kompozim i përqendruar organik sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, më tej që përfshin një tretës i zgjedhur nga propilen glikol dhe etanol, ose në veçanti që përfshin të dy propilen glikol dhe etanol.

10. Një kompozim farmaceutik që rezulton nga përzierja e kompozimit të përqendruar organik sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, dhe një transportues liposomal, ku transportuesi i sipërpërmendur liposomal përfshin një fosfolipid dhe një agjent rregullues të tonicitetit të zgjedhur nga dekstroza, glukozja, manitoli, sukroza, laktoza, trehaloza, glicerina dhe NaCl.

11. Një kompozim farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 10, ku fosfolipidi është i zgjedhur nga lecitina e vezës, lecitina e sojës, ose fosfolipide sintetike.

12. Një kompozim farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 10 ose 11, ku fosfolipidi është i formulës



ku

- R<sub>1</sub> përfaqëson C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub>acil;
- R<sub>2</sub> përfaqëson C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub>acil;
- R<sub>3</sub> përfaqëson hidrogjen, 2-trimetilamino-1-etil, 2-amino-1-etil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>alkil të zëvendësuar nga karboksi, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>alkil të zëvendësuar nga karboksi dhe hidroksi, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>alkil të zëvendësuar nga karboksi dhe amino, një grup inozitol ose një grup gliceril;

ose një kripë e përbërjes së tillë.

13. Një kompozim farmaceutik siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 10 deri në 12, ku fosfolipidi është i zgjedhur nga lecitina e vezës, lecitina e sojës, POPC (Palmitoil oleoil fosfatidilkolinë), DOPC (1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfokolinë), dhe DMPC (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfokolinë), veçanërisht POPC (Palmitoil oleoil fosfatidilkolinë), DOPC (1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfokolinë), dhe DMPC (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfokolinë), në veçanti POPC.

- 14.** Një kompozim farmaceutik siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 10, 11 ose 13, ku fosfolipidi është i zgjedhur nga lecitina e vezës ose lecitina e sojës që përfshin të paktën 70 % fosfatidilkolinë, dhe në veçanti është i zgjedhur nga Lipoid E 80 S.
- 15.** Një kompozim farmaceutik siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 10 deri në 14, ku agjenti rregullues i tonicitetit është i zgjedhur nga sukroza ose glicerina.
- 16.** Një kompozim farmaceutik liposomal që përfshin, përveç liposomeve:
- Përbërjen A e cila është acidi 2-{{5-{{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}oksi}}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il}metoksi}}fenil)propanoik, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij;
  - një stabilizues kundër xhelifikimit, ku stabilizuesi kundër xhelifikimit është një polimer i zgjedhur nga PEG300 dhe PEG400, ose një elektrolit i cili është klorur natriumi; dhe
  - një stabilizues të ngarkuar negativisht ose polar fosfolipid.
- 17.** Një kompozim farmaceutik liposomal siç pretendohet në pretendimin 16, që përfshin:
- Përbërjen A siç përshkruhet në pretendimet 2 ose 3, dhe
  - një stabilizues kundër xhelifikimit, siç përshkruhet në ndonjërin prej pretendimeve 6 ose 7.
- 18.** Një kompozim farmaceutik liposomal siç pretendohet në pretendimin 16, ku stabilizuesi i ngarkuar negativisht ose polar fosfolipid I sipërpërmendur është siç përshkruhet në pretendimet 4 ose 5.
- 19.** Një kompozim farmaceutik liposomal siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 16 deri në 18, më tej që përfshin një tretës.
- 20.** Një kompozim farmaceutik liposomal siç pretendohet në pretendimin 19, ku tretësi i sipërpërmendur është i zgjedhur nga propilen glikoli dhe etanoli, ose në veçanti që përfshin të dy propilen glikol dhe etanol.
- 21.** Një kompozim farmaceutik liposomal siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 16 deri në 20, që përfshin një fosfolipid siç përshkruhet në çdo ndonjërin prej pretendimeve 11 deri në 14.
- 22.** Një kompozim farmaceutik liposomal siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 16 deri në 21, më tej që përfshin një agjent rregullues të tonicitetit të zgjedhur nga dekstroza, glukozja, manitoli, sukroza, laktoza, trehaloza, glicerina dhe NaCl.
- 23.** Një kompozim farmaceutik sipas ndonjërit prej pretendimeve 10 deri në 22, për përdorim si një medikament.
- 24.** Një kompozim farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 23, ku përdorimi i sipërpërmendur është në trajtimin e kancerit, në veçanti ku kanceri është i zgjedhur nga kancere të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemive kronike limfoide, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemive limfoblastike, leuçemisë akute mieloide, limfomave, për shembull limfomës jo-Hodgkin's të qelizave-B dhe limfomës së shpërndarë të qelizave të mëdha B, melanomave, hemopati malinje, për shembull sindromës mielodisplastike, mielomave, për shembull mielomës së shumëfishtë, kancerit të mitrës, kancerit të qelizave jo të vogla të mushkërive, kancerit të prostatës, kancerit pancreatic dhe kancerit të qelizave të vogla të mushkërive.
- 25.** Përdorimi i një kompozimi të përqendruar organik sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, për përgatitjen e një medikamenti për të trajtuar kancerin.
- 26.** Një kombinim që përfshin:
- një kompozim farmaceutik sipas ndonjërit prej pretendimeve 10 deri në 22, dhe
  - një ose më shumë agjentë terapeutikisht aktivë, për përdorim të njëkohshëm, sekuencial ose të veçantë.
- 27.** Një kuti mjetesh që përfshin:
- një transportues liposomal dhe
  - kompozimi i përqendruar organik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9.

(11) **11088**

(97) EP3429559 / 13/04/2022

(96) 16894786.9 / 17/10/2016

(22) 04/07/2022

(21) AL/P/ 2022/347

(54) **Perberje te pelqyeshme qe permbajne fenilbutyrat sodiumi dhe perdorime te tyre**

19/09/2022

(30) 201662308614 P 15/03/2016 US

(71) Acer Therapeutics Inc.

One Gateway Center 300 Washington Street, Suite 351, Newton, MA 02458, US

(72) APPEL, Leah E. (4051 NW Northcliff Dr., Bend, OR 97703); SHOCKEY, Joshua R. (63591 OB

Riley, Bend, OR 97703) ;SCHELLING, D. Christopher (19171 Park Commons Drive, Bend, OR 97703)

(74) Raimonda Karapici

Rr. Ndreko Rino, Nd. 1, H. 34/Ap 28 Tiranë

(57)

**1. Nje perberje farmaceutike per administrim oral te fenilbutyrat sodiumit e perbere nga:**

fenilbutyrat sodim ne fjale ne sasi prej 50-65% te peshes totale; dhe  
veshje maskuese per shije ne sasi prej 5-30% te peshes totale qe permбан nje polimer te formuar nga  
dimetilaminoetil metacrilate, butil metacrilate, dhe metil metacrilate;  
ku polimeri eshte Eudragit E PO;  
ku Eudragit E PO ne fjale perbehet nga 50-75% ne peshe veshje maskuese per shije;  
ku perberja farmaceutike eshte formuluar si nje shumesi rruazash të shtresuara me spërkatje te  
perbera nga nje berthame fare, nje shtrese ilaci qe permбан fenilbutyrat sodimin ne fjale, dhe  
veshjen maskuese per shije te permendur.

**2. Nje perberje farmaceutike sipas pretendimit 1, ku shtresa e permendur e ilacit permбан me tej nje  
lidhes ne sasi 3-10% te peshes totale, ku ne menyre te preferueshme lidhesi ne fjale eshte HPMC E 5.**

**3. Perberja farmaceutike e pretendimit 1 ose 2, ku shtresa e ilacit e permendur permбан me tej nje  
plasticizues ne sasi prej 0.1-1% te peshes totale, preferohet ku plasticizuesi ne fjale eshte nje polietilen  
glikol, me e preferueshme ku polietilen glikoli ne fjale eshte PEG6000.**

**4. Nje perberje farmaceutike sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 3, ku veshja maskuese per shije e  
permendur permбан me tej nje plasticizues ne sasi prej 1-9% te peshes totale, preferohet ku plasticizuesi  
ne fjale eshte polietilen glikol, me e preferueshme ku polietilen glikoli ne fjale eshte PEG6000.**

**5. Perberja farmaceutike e ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 4, ku veshja maskuese per shije e  
permendur permбан me tej nje silikat magneziumi te hidratuar ne sasi prej 4-15% te peshes totale,  
preferohet ku silikat magneziumi i hidratuar ne fjale eshte puder.**

**6. Perberja farmaceutike e ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 5, perberja ne fjale permбан 1-35% te  
peshes totale berthame fare e permendurpreferohet ku berthama fare e permendur permбан celuloze  
mikrokristaline.**

**7. Nje perberje farmaceutike sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 6, per perdorim ne nje metode  
trajtimi te:**

nje gabim i lindur i metabolizmit;

nje gabim i lindur i metabolizmit qe eshte sëmundje urinare me shurup panje; ose

nje gabim i lindur i metabolizmit qe eshte nje crregullim i ciklit te urese.

8. Nje perberje farmaceutike sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 6, per perdorim ne nje metode trajtimi te:

nje crregullimi neurodegjenerativ; ose  
nje crregullim neurodegjenerativ qe eshte semundja e Parkinson-it.

9. Nje perberje farmaceutike sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 6, per perdorim ne nje metode trajtimi te atrofise muskulare spinale.

10. Nje perberje farmaceutike sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 6, per perdorim ne nje metode trajtimi te miotitis te perfshire ne trup.

11. Nje perberje farmaceutike sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 6, per perdorim ne nje metode trajtimi te distonia.

12. Nje perberje farmaceutike per perdorim sipas ndonjerit prej pretendimeve 7 deri ne 11, ku perberja ne fjale administrohet e kombinuar me nje mjet dozues dhe nje lëng te tille qe viskoziteti përfundimtar te jete ne intervalin prej përafërsisht 50-1750 mPa.s (cP).

13. Nje perberje farmaceutike per perdorim sipas pretendimit 12, ku lengu ne fjale eshte uje.

14. Nje kompozim farmaceutik per perdorim sipas pretendimit 12 apo 13, ku mjeti dozues eshte niseshte misri e modifikuar ose nje kombinim i niseshtes ushqimore e modifikuar dhe maltodekstrin.

(11) **11090**

(97) EP3969670 / 22/06/2022

(96) 20800588.4 / 27/10/2020

(22) 05/07/2022

(21) AL/P/ 2022/350

(54) **MËNYRA DHE APARATURA E GËRMIMIT**

19/09/2022

(30) 201916776 18/11/2019 GB and 202007660 22/05/2020 GB

(71) HARWICH HAVEN AUTHORITY

Navigation House Angel Gate Harwich, Essex CO12 3EJ, GB

(72) WARNER, Jeremy, David (, Harwich, Essex CO12 3EJ)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një mënyra e gërmimit që përfshin:

aparartet e gërmimit të pezullimit (200, 500) nga një automjet, aparati i gërmimit përfshin:

një shasi (210, 510);

aparart për trazimin e sedimentit për asgjësim mbi një shtresë sedimenti në një shtrat uji,

aparati për trazimin e sedimentit që përbëhet nga një injektor lëngu (218,620) dhe një

pompë injeksioni (220, 570) e rregulluar për të injektuar lëngun përmes injektorit të lëngut

(218, 620), sedimentit turbullues aparat që montohet direkt në shasi (210, 510);

veçmas një ekstraktues, nxjerrësi është i rregulluar për të lëvizur sedimentin e trazuar larg

shtratit të ujit, nxjerrësi përfshin një kanal nxjerrës (240, 680) dhe një pompë nxjerrëse

(230, 650) të rregulluar për të pompuar sedimentin e trazuar përmes kanalit të nxjerrjes,

nxjerrësi është montuar direkt në shasi (210, 510); dhe një lidhës (270) për lidhjen e aparatit të gërmimit të sedimentit (200, 500) me automjetin; asgjësimi i aparatit të gërmimit sipër, por jo në kontakt me një shtrat uji (340) që do të gërmohet nga sedimenti (350);

trazimi i sedimentit (350) me aparatit e trazimit të sedimentit (200, 500);

nxjerrja e sedimentit me ekstraktues; dhe lëvizja e aparatit të gërmimit (200, 500) rreth ujit; ku sedimenti transportohet dhe depozitohet larg një zone që po gërmohet nga lëvizja natyrore e ujit;

**karakterizuar në atë që** injektori i lëngut përbëhet nga një ose më shumë kanale injektori (219, 600, 610), kanali i injektorit (219, 600, 610) që mban një rrymë grykash (218, 620) dhe ku sedimenti i nxjerrë (340) është pezulluar nën ujë dhe në një kolonë më të lartë uji mbi aparatit e trazimit të sedimentit.

**2.** Një mënyrë siç pretendohet në pretendimin 1, ku injektori i lëngut (218, 620) sigurohet në pjesën e poshtme të aparatit të trazimit të sedimentit.

**3.** Një mënyrë siç pretendohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2, ku kanali i nxjerrjes (240, 680) ka një hapje të parë (231) të vendosur drejt pjesës së poshtme të aparatit të gërmimit të sedimentit dhe një hapje të dytë të vendosur në një pikë më të lartë në aparaturën e gërmimit të sedimentit.

**4.** Një mënyrë siç pretendohet në pretendimin 3, ku kanali i nxjerrjes (240, 680) është frustokonik dhe ku hapja e dytë është më e gjerë se hapja e parë.

**5.** Një mënyrë siç pretendohet në cdonjë të prej pretendimeve të mësipërme, ku pompat e injektimit dhe nxjerrjes (220, 570, 230, 650) furnizohen me energji me një furnizim me energji elektrike të siguar në automjet.

**6.** Një mënyrë siç pretendohet në cdonjë të prej pretendimeve 1 deri në 4, ku pompat e injektimit dhe nxjerrjes (220, 570, 230, 650) ushqehen me një furnizim me energji elektrike të siguar në aparatit e gërmimit (200, 500).

**7.** Një mënyrë siç pretendohet në cdonjë të prej pretendimeve të mësipërme, ku aparati i gërmimit (200, 500) dhe/ose mjeti përfshin më tej një pilot (260) për të shmangur mbeturinat e hasura në shtratin e ujit.

**8.** Një mënyrë siç pretendohet në cdonjë të prej pretendimeve të mësipërme, ku automjeti përmban më tej një kompensues fryrjeje dhe ku kompensuesi i fryrjes mban aparatit e gërmimit në të njëjtin nivel mbi shtratin e ujit.

**9.** Një mënyrë siç pretendohet në cdonjë të prej pretendimeve të mëparshëm ku shasia përfshin mjete thithëse goditjesh dhe, ku mjetet për thithjen e goditjeve përfshijnë vrapues të montuar në pjesën e poshtme të shasisë.

**10.** Një mënyrë siç pretendohet në cdonjë të prej pretendimeve të mëparshëm, ku shasia përfshin një kornizë të hapur (510).

**11.** Një mënyrë siç pretendohet në cdonjë të prej pretendimeve të mëparshëm ku shasia përfshin panele anësore të kundërta (520) dhe një ose më shumë panele trupore (530) të vendosura paralelisht midis paneleve anësore (520), panelit të trupit (530) dhe paneleve anësore. (520) duke u bashkuar nga një ose më shumë pjesë kryq (550).

**12.** Një mënyrë siç pretendohet në pretendimin 11, ku një ose më shumë pjesë tërthore (550) përfshin aparatit e trazimit të sedimentit dhe ku aparati për trazimin e sedimentit përfshin një ose më shumë kanale që përfshijnë një ose më shumë dalje (590) për injektimin e lëngut, sedimenti trazohet aparate që janë në komunikim me një ose më shumë pompë injektori (570), e cila pompë injeksioni është në komunikim me një hyrje (580) dhe në të cilën lëngu tërhiqet nga zona përreth.

**13.** Një mënyrë siç pretendohet në pretendimin 11 ose pretendimin 12, ku një ose më shumë pjesë tërthore (550) përfshin nxjerrësin (640), ku nxjerrësi përfshin një ose më shumë hyrje kanali (670) në të cilat sedimenti i trazuar tërhiqet për t'u nxjerrë, ku nxjerrësi është në komunikim me një ose më shumë pompë nxjerrëse (650), ku pompa nxjerrëse (650) është në komunikim me një kanal (680) të ngritur mbi aparatit e gërmimit për të nxjerrë sedimentin e trazuar mbi aparatit e pastrimit në përdorim.

**14.** Aparat gërmimi (200, 500) për asgjësim sipër, por jo në kontakt me, një shtrat uji që do të gërmohet nga sedimenti, aparati përfshin:

një shasi (210, 510);

aparati për trazimin e sedimentit për asgjësim mbi një shtresë sedimenti në një shtrat uji, aparati për trazimin e sedimentit që përbëhet nga një injektor lëngu (218, 620) dhe një pompë injeksioni (220, 570) e rregulluar për të injektuar lëngun përmes injektorit të lëngut (218, 620), aparati për trazimin e sedimentit që montohet drejtpërdrejt në shasi (210, 510); veçmas një ekstraktues, nxjerrësi është i rregulluar për të lëvizur sedimentin e trazuar larg shtratit të ujit, nxjerrësi përfshin një kanal nxjerrës (240, 680) dhe një pompë nxjerrëse (230, 650) të rregulluar për të pompuar sedimentin e trazuar përmes kanalit të nxjerrjes, nxjerrësi është montuar direkt në shasi (210, 510); dhe një lidhës (270) për lidhjen e aparatit të pastrimit të sedimentit me një mjet;

**karakterizohet në atë që** injektori i lëngut përbëhet nga një ose më shumë kanale injektori (219, 600, 610), kanali i injektorit (219, 600, 610) që përmban një mori grykash (218, 620) dhe kanalin e nxjerrjes (240, 680) pompa nxjerrëse (230, 650) janë rregulluar për të pezulluar sedimentin e nxjerrë (340) nën ujë dhe në një kolonë uji më të lartë mbi aparatit të trazimit të sedimentit.

**15.** Përdorimi i aparatit të gjermimit siç pretendohet në pretendimin 14, ku përdorimi përfshin:

lidhja e aparatit të gjermimit (200, 500) me një mjet me lidhësin (270);

pezullimi i aparatit të gjermimit sipër, por jo në kontakt me një shtrat uji që do të gjermohet; nxjerrja e sedimentit të trazuar me ekstraktues dhe pezullimi i sedimentit të nxjerrë (340) nën ujë dhe sipër aparatit të trazimit të sedimentit.

(11) **11089**

(97) EP3773750 / 20/04/2022

(96) 19713467.9 / 26/03/2019

(22) 05/07/2022

(21) AL/P/ 2022/351

(54) **FORMULIMI DHE METODAT E PËRGATITJES**

19/09/2022

(30) 201804835 26/03/2018 GB

(71) GE Healthcare AS

Nycoveien 1, 0485 Oslo, NO

(72) KISERUD, Marit Swärd Nordmo (Kurveien 19, 0495 Oslo)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

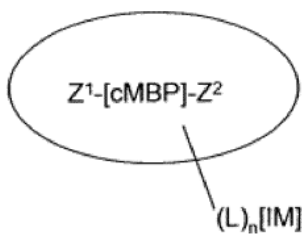
**1.** Një formulim i liofilizuar që përfshin:

(i) një princip farmaceutikisht aktiv (API);

(ii) një agjent tamponues; dhe

(iii) një protektant;

ku API është një agjent imazherie që përfshin të paktën një peptid lidhës të cMet, i përshtatshëm për imazhin në mënyrë optike të trupit të gjitarit, agjenti i imazherisë që përfshin një përbërje të Formulës I:



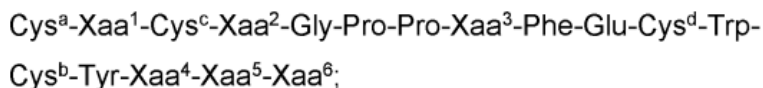
(Formula I)

ku:

$Z^1$  është i bashkangjitur te N-fundor i cMBP, dhe është H ose  $M^{IG}$ ;  
 $Z^2$  është i bashkangjitur te C-fundor i cMBP, dhe është OH,  $NH_2$ ,  $OB^c$  ose  $M^{IG}$ ;

ku  $B^c$  është një kation biokompatibël;

cMBP është një peptid ciklik lidhës i cMet prej 17 deri në 30 amino acide, i cili përfshin sekuencën amino acide (SEQ1):



ku:  $Xaa^1$  është Asn, His ose Tyr;  
 $Xaa^2$  është Gly, Ser, Thr ose Asn;  
 $Xaa^3$  është Thr ose Arg;  
 $Xaa^4$  është Ala, Asp, Glu, Gly ose Ser;  
 $Xaa^5$  është Ser ose Thr;  
 $Xaa^6$  është Asp ose Glu;

dhe  $Cys^{a-d}$  janë secila mbetje cisteine të tilla që mbetjet a dhe b si dhe c dhe d janë ciklizuar për të formuar dy lidhje të veçanta disulfide;

$M^{IG}$  është një grup frenues i metabolizmit, i cili është një grup biokompatibël që frenon ose shuan metabolizmin *in vivo* të peptidit;

L është një grup lidhës sintetik i Formulës -(A)m- ku secila A është në mënyrë të pavarur - $CR_2$ -, - $CR=CR$ -, - $C\equiv C$ -, - $CR_2CO_2$ -, - $CO_2CR_2$ -, - $NRCO$ -, - $CONR$ -, - $NR(C=O)NR$ -, - $NR(C=S)NR$ -, - $SO_2NR$ -, - $NRSO_2$ -,  $CR_2OCR_2$ -, - $CR_2SCR_2$ -,  $CR_2NRCR_2$ -, një grup  $C_{4-8}$  cikloheteroalkilen, një grup  $C_{4-8}$  cikloalkilen, një grup një  $C_5-12$  arilen, një grup  $C_{3-12}$  heteroarilen, një amino acid, një sheqer ose një bllok ndërtues monodispers polietilenglikol (PEG);

çdo R është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{2-4}$  alkenil,  $C_{2-4}$  alkinil,  $C_{1-4}$  alkoksialkil ose  $C_{1-4}$  hidroksialkil;

m është një numër i plotë me vlerë 1 deri në 20;

n është një numër i plotë me vlerë 0 ose 1;

IM është një pjesë e imazhit të reporterit optik e përshtatshme për imazhin e trupit të gjitarit duke përdorur dritë me gjatësi vale violet deri në infra të kuqe (400 deri në 1,200 nm);

ku formulimi përfshin nga përafërsisht 4 deri në përafërsisht 12 % nga pesha API, nga përafërsisht 3 deri në përafërsisht 35 % nga pesha agjent tamponues, dhe nga përafërsisht 56 deri në përafërsisht 91 % nga pesha lioprotektant; dhe ku formulimi, kur rindërtohet, ka një pH prej mes përafërsisht pH 6.8 dhe përafërsisht pH 9.

**2.** Formulimi i liofilizuar i pretendimit 1, ku përveç SEQ-1, cMBP më tej përfshin një mbetje të Asp ose Glu, ose një analog të tyre, brenda 4 mbetjeve amino acide të ose C- ose N- cMBP peptidit fundor, dhe -(L)<sub>n</sub>IM është i funksionalizuar me një grup amine, i cili është konjuguar te vargu karboksil anësor i mbetjes Asp ose Glu të sipërpërmendur, ose analogu i tyre, për të dhënë një lidhje amide; dhe/ose ku përveç SEQ-1, cMBP përfshin një mbetje Lys, ose një analog të saj, brenda 4 mbetjeve amino acide të ose C- ose N- cMBP peptidit fundor, dhe -(L)<sub>n</sub>IM është i funksionalizuar me një grup karboksil, i cili është konjuguar te vargu epsilon aminë anësor i mbetjes Lys të sipërpërmendur, ose analog i tij, për të dhënë një lidhje amide.

**3.** Formulimi i liofilizuar i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku cMBP përfshin sekuencën amino acide të ose SEQ2 ose SEQ-3:

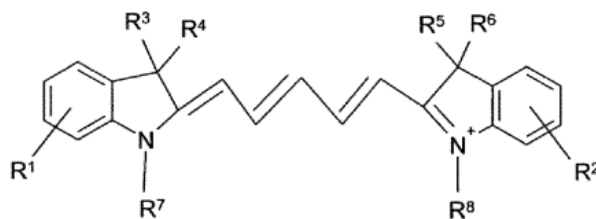
Ser-Cys<sup>a</sup>-Xaa<sup>1</sup>-Cys<sup>c</sup>-Xaa<sup>2</sup>-Gly-Pro-Pro-Xaa<sup>3</sup>-Phe-Glu-Cys<sup>d</sup>-Trp-  
Cys<sup>b</sup>-Tyr-Xaa<sup>4</sup>-Xaa<sup>5</sup>-Xaa<sup>6</sup> (SEQ-2);

Ala-Gly-Ser-Cys<sup>a</sup>-Xaa<sup>1</sup>-Cys<sup>c</sup>-Xaa<sup>2</sup>-Gly-Pro-Pro-Xaa<sup>3</sup>-Phe-Glu-Cys<sup>d</sup>-  
Trp-Cys<sup>b</sup>-Tyr-Xaa<sup>4</sup>-Xaa<sup>5</sup>-Xaa<sup>6</sup>-Gly-Thr (SEQ-3).

4. Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku Xaa<sup>3</sup> është Arg.  
5. Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku përveç SEQ-1, SEQ-2 ose SEQ-3, cMBP më tej përfshin te ose N- ose C- fundor një peptid lidhës, i cili është zgjedhur nga - Gly-Gly-Gly-Lys (SEQ-4), -Gly-Ser-Gly-Lys- (SEQ-5) dhe -Gly-Ser-Gly-Ser-Lys (SEQ-6).  
6. Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku cMBP përfshin sekuencën amino acide (SEQ-7):

Ala-Gly-Ser-Cys<sup>a</sup>-Tyr-Cys<sup>c</sup>-Ser-Gly-Pro-Pro-Arg-Phe-Glu-Cys<sup>d</sup>-Trp-  
Cys<sup>b</sup>-Tyr-Glu-Thr-Glu-Gly-Thr-Gly-Gly-Gly-Lys.

7. Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku të dy Z<sup>1</sup> dhe Z<sup>2</sup> janë në mënyrë të pavarur M<sup>IG</sup>, opsionalisht ku Z<sup>1</sup> është acetyl dhe Z<sup>2</sup> është një amid primar.  
8. Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku IM është një ngjyrues që ka një maksimum të absorbimit në intervalin 600 deri në 1,000 nm, opsionalisht ku IM është një ngjyrues cianine, opsionalisht ku ngjyruesi i cianinës ka Formulën III:



(Formula III)

- ku:  
R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup> janë në mënyrë të pavarur H ose SO<sub>3</sub>M<sup>1</sup>, dhe të paktën një prej R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup> është SO<sub>3</sub>M<sup>1</sup>, ku M<sup>1</sup> është H ose B<sup>c</sup>;  
R<sup>3</sup> dhe R<sup>4</sup> janë në mënyrë të pavarur C<sub>1-4</sub> alkil ose C<sub>1-6</sub> karboksialkil;  
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> dhe R<sup>8</sup> janë në mënyrë të pavarur grupe R<sup>a</sup>;  
ku R<sup>a</sup> është C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> karboksialkil ose -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SO<sub>3</sub>M<sup>1</sup>, ku k është një numër i plotë me vlerë 3 ose 4;  
me kushtin që ngjyruesi i cianinës ka një total prej 1 deri në 4 SO<sub>3</sub>M<sup>1</sup> zëvendësues në grupet R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> dhe R<sup>a</sup>.

9. Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku formulimi, kur rindërtohet, ka një pH prej mes përafërsisht pH 6.8 dhe përafërsisht pH 8.2, opsionalisht mes përafërsisht pH 6.8 dhe përafërsisht pH 8, opsionalisht mes përafërsisht pH 7 dhe përafërsisht pH 8.  
10. Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku agjenti tamponues është i pranishëm në një sasi për të siguruar, kur rindërtohet, një tretësirë që ka një pH prej mes përafërsisht pH 6.8 dhe përafërsisht pH 9, opsionalisht mes përafërsisht pH 6.8 dhe përafërsisht pH 8.2, opsionalisht mes përafërsisht pH 6.8 dhe përafërsisht pH 8, opsionalisht mes përafërsisht pH 7 dhe përafërsisht pH 8.



**11.** Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku formulimi përfshin nga përafërsisht 8 deri në përafërsisht 10 % nga pesha API, opsionalisht përafërsisht 9 % nga pesha API.

**12.** Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku formulimi përfshin nga përafërsisht 7 deri në përafërsisht 35 % nga pesha agjent tamponues, opsionalisht nga përafërsisht 12 deri në përafërsisht 35 % nga pesha agjent tamponues, opsionalisht nga përafërsisht 15 deri në përafërsisht 35 % nga pesha agjent tamponues, opsionalisht nga përafërsisht 18 deri në përafërsisht 35 % nga pesha agjent tamponues, opsionalisht nga përafërsisht 25 deri në përafërsisht 35 % nga pesha agjent tamponues, opsionalisht nga përafërsisht 32 deri në përafërsisht 35 % nga pesha agjent tamponues, opsionalisht përafërsisht 32 % nga pesha agjent tamponues.

**13.** Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku formulimi përfshin nga përafërsisht 56 deri në përafërsisht 82 % nga pesha lioprotektant, opsionalisht nga përafërsisht 56 deri në përafërsisht 77 % nga pesha lioprotektant, opsionalisht nga përafërsisht 56 deri në përafërsisht 75 % nga pesha lioprotektant, opsionalisht nga përafërsisht 56 deri në përafërsisht 72 % nga pesha lioprotektant, opsionalisht nga përafërsisht 56 deri në përafërsisht 66 % nga pesha lioprotektant, opsionalisht nga përafërsisht 56 deri në përafërsisht 58 % nga pesha lioprotektant, opsionalisht përafërsisht 58 % nga pesha lioprotektant.

**14.** Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku agjenti tamponues është të paktën një prej një tampon fosfat dhe një tampon alkanolaminë, opsionalisht ku tamponi fosfat përfshin hidrogjen fosfat dhe dihidrogjen fosfat, opsionalisht ku tamponi fosfat është i hidratuar, opsionalisht ku tamponi alkanolaminë është tris(hidroksimetil)aminometan.

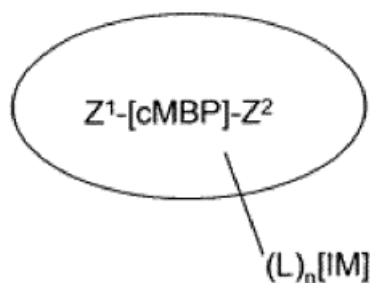
**15.** Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku lioprotektanti është të paktën një prej sukrozës dhe manitolit, dhe derivateve të tyre, opsionalisht ku lioprotektanti është manitol, ose një derivat i tyre.

**16.** Formulimi i liofilizuar i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku formulimi më tej përfshin një rregullues të tonicitetit, opsionalisht ku lioprotektanti gjithashtu sillet si një rregullues i tonicitetit.

**17.** Një metodë e përgatitjes së një formulimi të liofilizuar, metoda që përfshin hapat e:

- sigurimin e një principi farmaceutikisht aktiv (API), një agjenti tamponues, dhe një protektanti të një enë liofilizimi;
- kryerjen e hapit të parë të heqjes së ujit; dhe
- kryerjen e hapit të dytë të heqjes së ujit;

ku lioprotektanti dhe agjenti tamponues janë shtuar përpara se të kryhet lyophilizimi, dhe API është një agjent imazherie që përfshin të paktën një peptid lidhës të cMet, i përshtatshëm për imazhin në mënyrë optike të trupit të gjitarit, agjenti i imazherisë që përfshin një përbërje të Formulës I:



(Formula I)

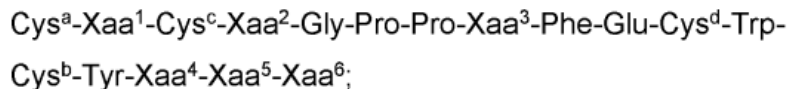
ku:

$Z^1$  është i bashkangjitur te N-fundor i cMBP, dhe është H ose  $M^{IG}$ ;

$Z^2$  është i bashkangjitur te C-fundor i cMBP, dhe është OH,  $NH_2$ ,  $OB^c$  ose  $M^{IG}$ ;

ku  $B^c$  është një kation biokompatibël;

cMBP është një peptid ciklik lidhës i cMet prej 17 deri në 30 amino acide, i cili përfshin sekuencën amino acide (SEQ1):



ku: Xaa<sup>1</sup> është Asn, His ose Tyr;  
Xaa<sup>2</sup> është Gly, Ser, Thr ose Asn;  
Xaa<sup>3</sup> është Thr ose Arg;  
Xaa<sup>4</sup> është Ala, Asp, Glu, Gly ose Ser;  
Xaa<sup>5</sup> është Ser ose Thr;  
Xaa<sup>6</sup> është Asp ose Glu;

dhe Cys<sup>a-d</sup> janë secila mbetje cisteine të tilla që mbetjet a dhe b si dhe c dhe d janë ciklizuar për të formuar dy lidhje të veçanta disulfide;

M<sup>IG</sup> është një grup frenues i metabolizmit, i cili është një grup biokompatibël që frenon ose shuan metabolizmin *in vivo* të peptidit;

L është një grup lidhës sintetik i Formulës -(A)m- ku secila A është në mënyrë të pavarur -CR<sub>2</sub>-, -CR=CR-, -C≡C-, -CR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-, -CO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>-, -NRCO-, -CONR-, -NR(C=O)NR-, -NR(C=S)NR-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, CR<sub>2</sub>OCR<sub>2</sub>-, -CR<sub>2</sub>SCR<sub>2</sub>-, CR<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>-, një grup C<sub>4-8</sub> cikloheteroalkilen, një grup C<sub>4-8</sub> cikloalkilen, një grup një C<sub>5-12</sub> arilen, një grup C<sub>3-12</sub> heteroarilen, një amino acid, një sheqer ose një bllok ndërtues monodispers polietilenglikol (PEG);

çdo R është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>2-4</sub> alkenil, C<sub>2-4</sub> alkinil, C<sub>1-4</sub> alkoksialkil ose C<sub>1-4</sub> hidroksialkil;

m është një numër i plotë me vlerë 1 deri në 20;

n është një numër i plotë me vlerë 0 ose 1;

IM është një pjesë e imazhit të reporterit optik i përshtatshëm për imazhin e trupit të gjitarit duke përdorur dritë me gjatësi vale violet deri në infra të kuqe (400 deri në 1,200 nm);

ku formulimi përfshin nga përafërsisht 4 deri në përafërsisht 12 % nga pesha API, nga përafërsisht 3 deri në përafërsisht 35 % nga pesha agjent tamponues, dhe nga përafërsisht 56 deri në përafërsisht 91 % nga pesha lioprotektant; dhe ku formulimi, kur rindërtohet, ka një pH prej mes përafërsisht pH 6.8 dhe përafërsisht pH 9.

**18.** Metoda e pretendimit 17, ku hapi i parë i heqjes së ujit është kryer në një temperaturë prej përafërsisht -30 °C ose më poshtë, opsionalisht përafërsisht -35 °C ose më poshtë, opsionalisht përafërsisht - 38 °C ose më poshtë.

**19.** Metoda e pretendimit 17 ose pretendimit 18, ku hapi i dytë i heqjes së ujit është kryer në një temperaturë prej përafërsisht 10 °C ose më lart, opsionalisht përafërsisht 15 °C ose më lart, opsionalisht përafërsisht 20 °C ose më lart.

**20.** Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 19, ku të paktën një prej hapave të parë dhe të dytë të heqjes së ujit është kryer në një presion prej 50 μbar ose më pak, opsionalisht ku të dy prej hapave të parë dhe të dytë të heqjes së ujit janë kryer në një presion prej 50 μbar ose më pak.

**21.** Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 20, ku formulimi i liofilizuar është formulimi i liofilizuar i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 16.

**22.** Një kompozim farmaceutik që përfshin formulimin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 16 dhe një mbartës biokompatibël, në një formë të përshtatshme për administrim te gjitarët.

**23.** Një kuti mjeteve për përgatitjen e kompozimit farmaceutik të pretendimit 22, kutia e mjeteve që përfshin formulimin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 16 në formë të ngurtë, sterile i tillë që pas rikostituimit me një furnizim steril të mbartësit biokompatibël të pretendimit 22, ndodh tretja për të dhënë kompozimin farmaceutik të dëshiruar.

**24.** Formulimi i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 16, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 22, për përdorim si një agjent imazherie në imazhin e trupit të gjitarit.

25. Formulimi i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 16, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 22, për përdorim si një medikament.
26. Formulimi i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 16, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 22, për përdorim në zbulimin, diagnozën, kirurgjinë, stazhin, trajtimin, monitorimin e trajtimit, monitorimin e progresit të sëmundjes ose terapinë monitoruese.
27. Formulimi i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 16, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 22, f për përdorim në zbulimin, diagnozën, kirurgjinë, stazhin, trajtimin, monitorimin e trajtimit, monitorimin e progresit të sëmundjes ose terapinë monitoruese të një ose më shumë prej një gjendje parakanceroze dhe kancerit, opsionalisht një ose më shumë prej kancerit kolorektal, kancerit ezofageal, kancerit të gjirit, kancerit të prostatës, kancerit të kokës, kancerit të qafës, kancerit ovarian, kancerit rektal, kancerit pankreatik, kancerit të tiroides, kancerit gastrik dhe sarkomës.
28. Formulimi i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 16, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 22, për përdorim në zbulimin, diagnozën, kirurgjinë, stazhin, trajtimin, monitorimin e trajtimit, monitorimin e progresit të sëmundjes ose terapinë monitoruese të vendeve të mbi-shprehjes ose lokalizimit të cMet.
29. Formulimi i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 16, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 22, për përdorim në përfitim të një imazhi të vendeve të mbi-shprehjes ose lokalizimit të cMet, opsionalisht *in vivo*.

(11) **11092**

(97) EP3545079 / 06/04/2022

(96) 17807909.1 / 24/11/2017

(22) 05/07/2022

(21) AL/P/ 2022/352

(54) **TRANSKRIPIMI I KONTROLLUESHËM**

19/09/2022

(30) 201619876 24/11/2016 GB

(71) Cambridge Enterprise Limited

The Old Schools Trinity Lane, Cambridge, Cambridgeshire CB2 1TN, GB

(72) VALLIER, Ludovic (c/o Cambridge Enterprise LimitedThe Old SchoolsTrinity Lane, CambridgeCambridgeshire CB2 1TN); KOTTER, Mark (c/o Cambridge Enterprise LimitedThe Old SchoolsTrinity Lane, CambridgeCambridgeshire CB2 1TN); PAWLOWSKI, Matthias (c/o Cambridge Enterprise LimitedThe Old SchoolsTrinity Lane, CambridgeCambridgeshire CB2 1TN); BERTERO, Alessandro (c/o Cambridge Enterprise LimitedThe Old SchoolsTrinity Lane, CambridgeCambridgeshire CB2 1TN) ;ORTMANN, Daniel (c/o Cambridge Enterprise LimitedThe Old SchoolsTrinity Lane, CambridgeCambridgeshire CB2 1TN)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë ex vivo për kontrollin e transkriptimit të një sekuence gjenetike në një qelizë që përfshin
- futja e synuar e një gjeni që kodon një proteinë rregullatore transkriptuese në një vend të parë port të sigurt gjenetik; dhe
  - futja e synuar e një kasete të induktueshme në një vend të dytë port të sigurt gjenetik, ku kasete e induktueshme në fjalë përfshin sekuencën gjenetike në fjalë të lidhur në mënyrë operative me një promotor të induktueshëm dhe promotori në fjalë është rregulluar nga proteina rregullatore transkriptuese;

ku vendet e para dhe të dyta të portit të sigurt gjenetik janë të ndryshme, dhe ku metoda nuk përfshin një proces për modifikimin e identitetit gjenetik të linjës së embrionit të një qenieje njerëzore.

2. Një metodë ex vivo siç pretendohet në pretendimin 1, ku sekuenca gjenetike është një transgjen ose kodon një ARN jo-koduese.

3. Një metodë ex vivo siç pretendohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2, ku aktiviteti i proteinës rregullatore transkriptuese në fjalë është kontrolluar nga një substancë e furnizuar në mënyrë ekzogjene.

4. Një metodë ex vivo siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 3, ku proteina rregullatore transkriptuese në fjalë është e shprehur në mënyrë konstituive.

5. Një metodë ex vivo siç pretendohet në çdonjërin pretendim të mësipëm, ku proteina rregullatore transkriptuese në fjalë zgjidhet nga çdonjëri prej: proteina aktivizuese transkriptuese reaguese tetracikline (rtTa), tetraciklina represore (TetR), receptori sintetik VgEcR ose një proteinë hibride rregullatore transkriptuese që përfshin një domen lidhës i ADN-së nga proteina GAL4 e majave, një domen lidhës i cunguar i ligandit nga receptori i progesteronit njerëzor dhe një domen aktivizimi nga NF- $\kappa$ B i njeriut.

6. Një metodë ex vivo siç pretendohet në pretendimin 5, ku aktiviteti i rtTA është kontrolluar nga tetraciklina ose një derivat i saj, në mënyrë opsionale doksiciklinë, dhe ku promotori i induktueshëm përfshin një Element Reagues Tet (TRE).

7. Një metodë ex vivo siç pretendohet në çdonjërin pretendim të mësipëm, ku vendet e para dhe të dyta në fjalë të portit të sigurt gjenomik janë zgjidhur prej çdonjërit prej dy prej vendndodhjeve hROSA26, vendndodhjes AAVS1, gjenit CLYBL ose gjenit CCR5.

8. Një metodë ex vivo siç pretendohet në çdonjërin pretendim të mëparshëm, ku materiali gjenetik shtesë futet në vendet e para/dhe të dyta të portit të sigurt gjenomik, në mënyrë opsionale një ose më shumë nga sa vijon:

- a) gjen vetëvrasës;
- b) shënues i përzgjedhshëm;
- c) gjen raportues; dhe/ose
- d) gjen për një ARN jokoduese.

**9.** Një metodë ex vivo siç pretendohet në çdonjërin pretendim të mësipërm, ku qeliza në fjalë është zgjidhur nga një qelizë burimore pluripotente, një qelizë burimore somatike ose një qelizë e maturuar.

**10.** Një metodë ex vivo siç pretendohet në çdonjërin pretendim të mësipërm, ku qeliza në fjalë është një qelizë njerëzore, marsupial, jo-njerëzore, deveje ose kafshe.

**11.** Një metodë ex vivo siç pretendohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2, ku metoda në fjalë është për programimin e qelizave staminale pluripotente në qeliza të maturuara të përcaktuara.

**12.** Një metodë ex vivo siç pretendohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2, ku qeliza në fjalë është një qelizë staminale pluripotente dhe sekuenca gjenetike në fjalë është një transgjen për një ose më shumë rregullatorë kryesorë, në mënyrë opsionale një faktor transkriptimi, dhe ku në mënyrë opsionale transkriptimi i sekuençës gjenetike në fjalë rezulton në programimin përpara të qelizës në një lloj qelize të maturuar të caktuar.

**13.** Një metodë ex vivo siç pretendohet në pretendimin 1, ku metoda në fjalë është për futjen e një sekuenca gjenetike për qëllimet e terapisë gjenetike, në mënyrë opsionale ku sekuenca gjenetike kodon një proteinë duke përfshirë një proteinë të tipit të egër, një proteinë të modifikuar, një antigjen, një enzimë, një shënues të përzgjedhshëm ose një molekulë ARN jo-koduese.

**14.** Një qelizë e bërë sipas metodës së pretendimit 1.

**15.** Një qelizë me një gjenom të modifikuar që përfshin një gjen të futur që kodon një proteinë rregullatore transkriptuese në një vend të parë port të sigurt gjenetik; dhe një kasetë të induktueshme të futur që përfshin një sekuenca gjenetike të lidhur në mënyrë operative me një promotor induktiv në një vend të dytë të portit të sigurt gjenetik, ku promotori induktues në fjalë është rregulluar nga proteina e rregullatore transkriptuese dhe vendet e para dhe të dyta në fjalë janë të ndryshme.

**16.** Një qelizë siç pretendohet në pretendimin 14 ose pretendimin 15, për përdorim në terapi, ose përdorimin e një qelize siç pretendohet në pretendimin 14 ose pretendimin 15 për diagnostikime in vitro ose për inxhinierinë e indeve.

**17.** Një metodë ex vivo për prodhimin e miociteve nga qelizat staminale pluripotente, që përfshin hapat e:

a) futjes së synuar të një gjeni që kodon një proteinë rregullatore transkriptuese në një vend të parë port të sigurt gjenetik; dhe

b) futjes së synuar të gjenit MYOD1 të lidhur në mënyrë operative me një promotor induktiv në një vend të dytë të portit të sigurt gjenetik, ku promotori induktues në fjalë rregullohet nga proteina rregullatore transkriptuese; ku vendet e para dhe të dyta të portit të sigurt gjenetik janë të ndryshme, dhe kultivimin e qelizave në fjalë në prani të acidit retinik, ku metoda nuk përfshin një proces për modifikimin e identitetit gjenetik të linjës së embrionit të një qenieje njerëzore.

**18.** Një metodë ex vivo për prodhimin e oligodendrociteve nga qelizat staminale pluripotente, që përfshin hapat e:

a) futjes së synuar të një gjeni që kodon një proteinë rregullatore transkriptuese në një vend të parë port të sigurt gjenetik; dhe

b) futjes së synuar të gjenit SOX-10 të lidhur në mënyrë operative me një promotor induktiv në një vend të dytë të portit të sigurt gjenetik, ku promotori induktues në fjalë rregullohet nga proteina rregullatore transkriptuese; ku vendet e para dhe të dyta të portit të sigurt gjenetik janë të ndryshme, dhe kultivimin e qelizave në fjalë në prani të acidit retinik, ku metoda nuk përfshin një proces për modifikimin e identitetit gjenetik të linjës së embrionit të një qenieje njerëzore.

**19.** Një metodë ex vivo për reduktimin e transkriptimit dhe/ose translatimit të një gjeni endogjen në një qelizë, që përfshin hapat e mëposhtëm:

a) futjen e synuar të një gjeni që kodon një proteinë rregullatore transkriptuese në një vend të parë port të sigurt gjenetik; dhe

b) futjen e synuar të një kasete të induktueshme në një vend të dytë të portit të sigurt gjenetik, ku kasete e në fjalë e induktueshme përfshin ADN që kodon një sekuencë ARN jo-koduese të lidhur në mënyrë operative me një promotor induktues dhe promotori në fjalë është rregulluar nga proteina rregullatore transkriptuese dhe ku jo- sekuenca koduese e ARN-së në fjalë shtyp transkriptimin ose translatimin e një gjeni endogjen;

ku vendet e para dhe të dyta të portit të sigurt gjenetik janë të ndryshme, dhe

ku metoda nuk përfshin një proces për modifikimin e identitetit gjenetik të linjës së embrionit të një qenieje njerëzore.

**20.** Një metodë ex vivo për eliminimin e një gjeni endogjen në një qelizë, që përfshin hapat e mëposhtëm:

a) futjen e synuar të një gjeni që kodon një proteinë rregullatore transkriptuese dhe një gjeni që kodon Cas9 në një vend të parë port të sigurt gjenetik; dhe

b) futjen e synuar të një kasete të induktueshme në një vend të dytë të portit të sigurt gjenetik, ku kasete e induktueshme në fjalë përfshin një ARN udhëzuese të lidhur në mënyrë operative me një promotor induktiv dhe promotori në fjalë është rregulluar nga proteina rregullatore transkriptuese dhe ku sekuenca e gARN-së në fjalë ka target gjenin endogjen;

ku vendet e para dhe të dyta të portit të sigurt gjenetik janë të ndryshme, dhe

ku metoda nuk përfshin një proces për modifikimin e identitetit gjenetik të linjës së embrionit të një qenieje njerëzore.

(11) **11093**

(97) EP3740475 / 20/04/2022

(96) 19740733.1 / 16/01/2019

(22) 06/07/2022

(21) AL/P/ 2022/353

(54) **PROCESI I PRODHIMIT TË MODULATORËVE TË SOMATOSTATINES**

20/09/2022

(30) 201862618538 P 17/01/2018 US

(71) Crinetics Pharmaceuticals, Inc.

10222 Barnes Canyon Road, Building No. 2, San Diego, CA 92121, US

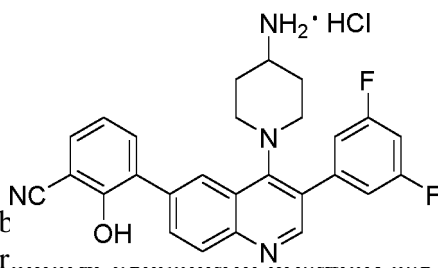
(72) MIRMEHRABI, Mahmoud (10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121); REDDY, Jayachandra P. (10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121); KOTA, Madhukar (10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121); DASH, Uttam (10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121); ZHAO, Jian (10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121); ZHU, Yunfei (10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

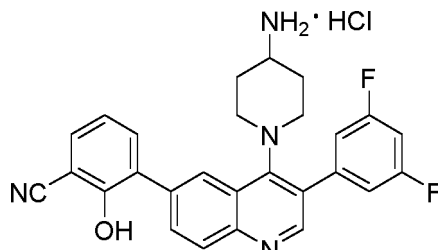
(57)

1. Përbërja 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili, ose tretësi i saj, që ka strukturën e mëposhtme:



2. Përbërja e pretendimit 1, ku për të kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidr...

e-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-  
retësi i saj, që ka strukturën e



3. 3-[4-(4-Amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili kristalor, ose tretës i saj, i pretendimit 2 që ka:

- një model difraksioni të pluhurit me rreze X (XRPD) me majat në 4.5° 2-Theta, 9.1° 2-Theta, 10.2° 2-Theta, 16.3° 2-Theta, 18.4° 2-Theta dhe 19.1° 2-Theta, e matur duke përdorur rrezatimin Cu K $\alpha$ 1;
- një termogram i Kalorimetrisë Skanuese Diferenciale (DSC) me një endotermike që ka një fillim në 207 °C dhe një kulm në 220 °C, e matur me një shpejtësi ngrohjeje prej 10.0 °C/min;
- një spektër infra të kuq (IR) me maja në 2223 cm<sup>-1</sup>, 1620 cm<sup>-1</sup>, 1595 cm<sup>-1</sup>, 1457 cm<sup>-1</sup>, 1238 cm<sup>-1</sup>, 1220 cm<sup>-1</sup>, dhe 1117 cm<sup>-1</sup>;
- një XRPD e pandryshuar kur ngrohet deri në 200 °C, nën ekspozimin ndaj lagështirës relative më shumë se 90% për 24 orë, ose kur ekspozohet ndaj 75% RH dhe 40 °C gjatë një jave, ose kombinime të tyre;
- ose
- kombinime të tyre.

4. 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi- monohidroklorur benzonitrili kristalor, ose tretës i saj, i pretendimit 2 ose 3, që ka një model difraksioni pluhuri me rreze X (XRPD) me majat në 4.5° 2-Theta, 9.1° 2-Theta, 10.2° 2-Theta, 16.3° 2-Theta, 18.4° 2-Theta, dhe 19.1° 2-Theta, e matur duke përdorur rrezatimin Cu K $\alpha$ 1.

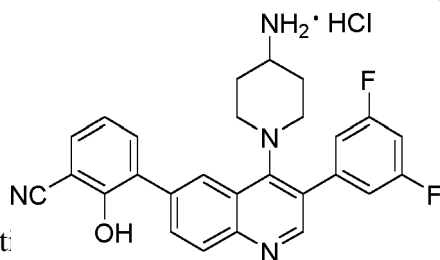
5. 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili kristalor, ose tretës i saj, i çdonjërit prej pretendimeve 2-4 - 4 që ka një termogram të Kalorimetrisë Skanuese Diferenciale (DSC) me një endotermike që ka një fillim në 207° C dhe një kulm në 220° C, e matur me një shpejtësi ngrohjeje prej 10.0 °C/min.

6. 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili kristalor, ose tretës i saj, i çdonjërit prej pretendimeve 2-5 që ka një XRPD të pandryshuar kur ngrohet deri në 200° C.

7. 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili kristalor, ose tretës i saj, i çdonjërit prej pretendimeve 2-6 që ka një XRPD të pandryshuar nën ekspozimin ndaj lagështirës relative më shumë se 90% për 24 orë dhe nën ekspozimin ndaj 75% RH dhe 40 °C gjatë një jave.

8. 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili kristalor, ose tretës i saj, i çdonjërit prej pretendimeve 2-7 që ka një spektër infra të kuq (IR) me maja karakteristike në 2223 cm<sup>-1</sup>, 1620 cm<sup>-1</sup>, 1595 cm<sup>-1</sup>, 1457 cm<sup>-1</sup>, 1238 cm<sup>-1</sup>, 1220 cm<sup>-1</sup> dhe 1117 cm<sup>-1</sup>.

9. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili amorf, që ka strukturën e mëposhtme:



10. Një kompozim farmaceutik i pretendimit 10 ku kompozimi farmaceutik është në formën e një kompozimi farmaceutik në formë të ngurtë. Një kompozim farmaceutik i pretendimit 10 ose 11, ku kompozimi farmaceutik është në formën e një tablete, një pilule ose një kapsule.

prej pretendimeve 1-9 dhe të paktën një r për administrim tek një gjitar me

- 2 -

11. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 10 ku kompozimi farmaceutik është në formën e një kompozimi farmaceutik në formë të ngurtë.

12. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 10 ose 11, ku kompozimi farmaceutik është në formën e një tablete, një pilule ose një kapsule.



13. Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ose kompozimi farmaceutik i çdonjërit prej pretendimeve 10-12, për përdorim në trajtimin e akromegalisë ose një tumori neuroendokrin, ose kombinime të tyre.

14. Një metodë për të prodhuar 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili kristalor, ose tretës i saj, që përfshin hapat e:

(a) njollosjes së 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-dihidroklorur benzonitrili në 5 vëllime të përzierjes izopropanol:ujë (1:1);

(i) ngrohja e tretësires gjysmë të ngurtë prej (a) deri në 45° C;

(ii) shtimi i 0.5 deri në 1.2 ekuivalentë të tretësirës së hidroksidit të amonumit, tretësirës së bikarbonatit të natriumit ose tretësirës së hidroksidit të natriumit në tretësirën gjysmë të ngurtë të nxehtë të hapit (a)(i) për të arritur një pH prej 4.0-6.0;

(iii) shtimi i ujit për 2 orë në përzierjen e hapit (a)(ii); dhe

(iv) filtrimi i tretësirës gjysmë të ngurtë të hapit (a)(iii) për të siguruar 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili, ose tretësi i saj;

ose

(b) duke shtuar një tretës të përshtatshëm në 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-benzonitril;

(i) shtimi i 1 ekuivalenti të acidit klorhidrik në përzierjen e tretësit dhe 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-benzonitril i (b); dhe

(ii) filtrimi i lëndëve të ngurta që rezultojnë nga hapi (b)(i) për të siguruar 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili, ose tretës i saj;

ose

(c) duke përzier 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-dihidroklorur benzonitrili në 20 vëllime deri në 50 vëllime ujë; dhe

(i) filtrimi i lëndëve të ngurta të hapit (c) për të siguruar 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili, ose tretës i saj;

në mënyrë opsionale ku:

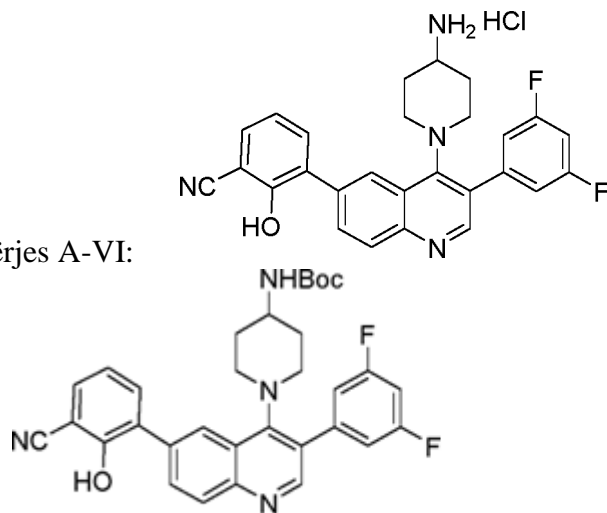
tretësira e hidroksidit të amoniumit të përdorur në (a)(ii); dhe

tretësi i përshtatshëm në (b) është metanol, etanol, alkool izopropil, acetone, acetat metili, acetat etili, tetrahidrofur, tetrahidropiran, ujë ose kombinime të tyre.

15. Një proces për sintezën e 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili:

që përfshin hapat e:

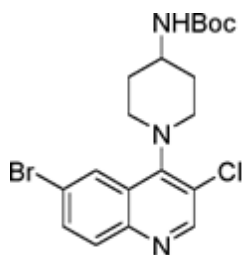
(1) trajtimin të Përbërjes A-VI:



Përbërja A-VI

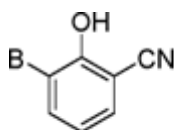
me acid klorhidrik në një tretës të përshtatshëm për të siguruar 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-dihidroklorur benzonitrili; dhe (2) trajtimin e 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluorofenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-dihidroklorur benzonitrili me amoniak ujqor

për të siguruar 3-[4-(4-amino-piperidine-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-kinoline-6-il]-2-hidroksi-monohidroklorur benzonitrili;  
 në mënyrë opsionale ku tretësi i përshtatshëm është alkool izopropili, acetat etili ose acetat izopropili.  
**16.** Procesi i pretendimit 15, ku Përbërja **A-VI** është përgatitur nga:  
 (1) Përbërja reaguese **A-IV**:



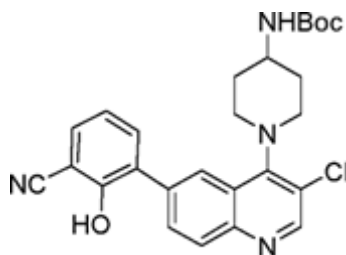
Përbërja **A-IV**

me Përbërjen 1:



Përbërja **1**

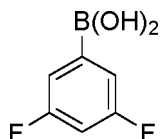
ku,  
 B është një acid boronik, ester bononati ose trifluoroborat;  
 në prani të një katalizatori bashkues, një baze të përshtatshme dhe në një tretës të përshtatshëm, për të siguruar Përbërjen **A-V**:



Përbërja **A-V**

dhe

(2) Përbërja reaguese **A-V** me acidin 3,5-difluorofenilborik:



në prani të një katalizatori bashkues, një baze të përshtatshme dhe në një tretës të përshtatshëm, për të siguruar Përbërjen **A-VI**;

në mënyrë opsionale ku:

B është një acid boronik ose trifluoroborat;

katalizatori bashkues i hapit (1) është një katalizator paladiumi;

baza e përshtatshme e hapit (1) është trietilamina, diizopropiletilamina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina, tributilamina, bikarbonat natriumi, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc, KOAc, Ba(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ose K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>;

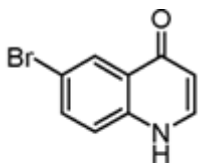
tretësi i përshtatshëm i hapit (1) është acetonitrili, dimetilformamidi, etanoli, tetrahidrofurani, alkooli izopropil, 1,4-dioksani, uji, ose kombinime të tyre.

katalizatori bashkues i hapit (2) është një katalizator paladiumi;

baza e përshtatshme e hapit (2) është trietilamina, diizopropiletilamina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina, tributilamina, bikarbonat natriumi,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{KOAc}$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  ose  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ; dhe tretësi i përshtatshëm i hapit (2) është acetoni, dimetilformamidi, etanoli, tetrahidrofurani, alkooli izopropil, 1,4-dioksani, uji, ose kombinime të tyre.

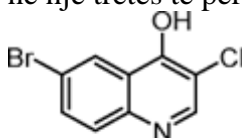
17. Proçesi i pretendimit 16, ku Përbërja **A-IV** është përgatitur nga:

(1) Përbërja klorinuese **A-I**



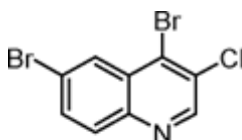
Përbërja **A-I**;

me një agjent klorinues të përshtatshëm në një tretës të përshtatshëm për të siguruar Përbërjen **A-II**



Përbërja **A-II**;

(2) brominimi i Përbërjes **A-II** me një agjent bromues të përshtatshëm në një tretës të përshtatshëm për të siguruar Përbërjen **A-III**:



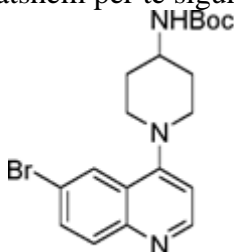
Përbërja **A-III**;

dhe

(3) bashkimin e 4-(*N*-Boc amino)piperidines me Përbërjen **A-III** në prani të një baze të përshtatshme dhe në një tretës të përshtatshëm për të siguruar Përbërjen **A-IV**;

ose

(i) bashkimin e 4-(*N*-Boc amino)piperidines me 6-bromo-4-kloro-kinoline në prani të një baze të përshtatshme dhe në një tretës të përshtatshëm për të siguruar Përbërjen 4;



Përbërja **4**;

dhe

(ii) klorifikimin e Përbërjes 4 me një agjent klorinues të përshtatshëm në një tretës të përshtatshëm për të siguruar Përbërjen **A-IV**;

në mënyrë opsionale ku:

agjenti klorinues i hapit (1) është *N*-klorosukcinimid, acidi trikloroizocianurik, klorur sulfurik, klor, hipokloriti i natriumit, hipokloriti i kalçiumit, acidi hipoklorik, ose 2,3,4,5,6,6-heksakloro-2,4-ciklo-en-1-on; dhe

tretësi i përshtatshëm i hapit (1) është acidi acetik, uji, etanoli, metanoli, tolueni, diklormetani, tetrahidrofurani, dioksani ose *N,N*-dimetilformamidi.

agjenti bromues i hapit (2) është tribromidi i fosforit, oksibromidi i fosforit, acidi hidrobromik, bromi, ose dibromotrifenilfosforani;

tretësi i përshtatshëm i hapit (2) është acetonitrili, uji, etanoli, izopropanoli, diklormetani, tolueni, *N,N*-dimetilformamide, acid acetik ose acetoni.

baza e përshtatshme e hapit (3) është trietilamina, diizopropiletilamina, 1,8-diazabicikloundek-7-ene, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidine, tributilamina, bikarbonat natriumi, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ose Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; dhe tretësi i përshtatshëm i hapit (3) është *N,N*-dimetilformamidi, *N,N*-dimetilacetamidi, dimetilsulfoksidi, diklormetani, kloroformi, tetraklorur karboni, dioksani, tetrahidrofurani, tolueni, acetonitrili, etanoli, ose izopropanoli; dhe/ose

agjenti klorinues i hapit (ii) është *N*-klorosuksinimid, acidi trikloroizocianurik, kloruri sulfurik, klori, hipokloriti i natriumit, hipokloriti i kalçiumit, acidi hipoklorik, ose 2,3,4,5,6,6-heksakloro-2,4-cikloheksadien-1-on; dhe

tretësi i përshtatshëm i hapit (ii) është acidi acetik, uji, etanoli, metanoli, tolueni, diklormetani, tetrahidrofurani, dioksani ose *N,N*-dimetilformamidi.

(11) **11094**

(97) EP3725810 / 06/07/2022

(96) 20163993.7 / 21/05/2013

(22) 20/07/2022

(21) AL/P/ 2022/366

(54) **TERAPIA E KOMBINUAR QË PËRFSHIN ANTITRUPA KUNDËR KLAUDIN 18.2 PËR TRAJTIMIN E KANCERIT**

20/09/2022

(30) PCT/EP2012/002211 23/05/2012 WO

(71) Astellas Pharma Inc. and TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH, 5-1, Nihonbashi-honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP ;Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, DE

(72) SAHIN, Ugur (Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz); TÜRECI, Özlem (Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz); MITNACHT-KRAUS, Rita (Taunusstrasse 45, 61169 Friedberg); JACOBS, Stefan Denis (Friedenstrasse 7, 55252 Mainz-Kastel); UTSCHE, Magdalena Jadwiga (Fingerkrautweg 30b, 55262 Heidesheim am Rhein); HEINZ, Cornelia Adriana Maria (Auf den Elfmorgen 22, 55278 Dalheim); STADLER, Christiane Regina (Fritz-Bockius-Straße 13, 64625 Bensheim)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim farmaceutik që përfshin një antitrup për përdorim në një metodë të trajtimit ose parandalimit të një sëmundjeje kanceroze të karakterizuar nga qelizat kancerogjene që shprehin CLDN18.2, antitrupi në fjalë që ka aftësinë të lidhet në mënyrë specifike me CLDN18.2 në sipërfaqen e

qelizës dhe të ndërmjetësorjës vrasjen e qelizave duke shprehur CLDN18.2 nga ADCC dhe/ose CDC, ku metoda përfshin para-trajtimin e qelizave kancerogjene me një agjent stabilizues ose rritjen e shprehjes së CLDN18.2, agjenti në fjalë zgjidhet nga grupi që përbëhet nga (i) 5-fluorouracil, (ii) oksaliplatin dhe 5-fluorouracil, (iii) epirubicine, oksaliplatin dhe 5-fluorouracil, (iv) 5-fluorouracil, acid folinik dhe oksaliplatin, (v) irinotekan, (vi) docetaksel, (vii) epirubicine, (viii) oksaliplatina, dhe (ix) cisplatina, dhe promedikamentet e agjentëve në fjalë, ku kanceri zgjidhet nga grupi që përbëhet nga kanceri i stomakut, kanceri i ezofagut, në veçanti i ezofagut të poshtëm, kanceri i kryqëzimit ezo-gastrik dhe kanceri gastroezofageal, në veçanti ku kanceri është metastaza e kancerit të stomakut, në mënyrë të preferuar tumoret Krukenberg, metastazat peritoneale dhe metastazat në nyjet limfatike.

2. Një agjent që stabilizon ose rrit shprehjen e CLDN18.2 për përdorim në një metodë të trajtimit ose parandalimit të një sëmundjeje kanceroze **të karakterizuar nga qelizat kancerogjene** që shprehin CLDN18.2, ku metoda përfshin para-trajtimin e qelizave kancerogjene me agjentin, ku agjenti zgjidhet nga grupi i përbërë nga (i) 5-fluorouracil, (ii) oksaliplatin dhe 5-fluorouracil, (iii) epirubicine, oksaliplatin dhe 5-fluorouracil, (iv) 5-fluorouracil, acid folinik dhe oksaliplatin, (v) irinotekan, (vi) docetaksel, (vii) epirubicine, (viii) oksaliplatin, dhe (ix) cisplatin, dhe promedikamente të agjentëve në fjalë, dhe ku metoda përfshin më tej trajtimin e qelizave kancerogjene me një antittrup që ka aftësinë për t'u lidhur në mënyrë specifike me CLDN18.2 në sipërfaqen e qelizës dhe duke ndërmjetësuar vrasjen e qelizave që shprehin CLDN18.2 nga ADCC dhe/ose CDC, ku kanceri zgjidhet nga grupi që përbëhet nga kanceri i stomakut, kanceri i ezofagut, në veçanti i ezofagut të poshtëm, kanceri i kryqëzimit eso-gastrik dhe kanceri gastroezofageal, në veçanti ku kanceri është metastaza e kancerit të stomakut, në mënyrë të preferuar tumoret Krukenberg, metastazat peritoneale dhe metastazat në nyjet limfatike.

3. Kompozimi farmaceutik për përdorimin i pretendimit 1 ose agjenti për përdorim i pretendimit 2, ku metoda përfshin më tej administrimin e një agjenti që stimulon qelizat  $\gamma\delta$  T, ku agjenti në fjalë është një bisfosfonat ose një agjent i zgjedhur nga grupi që përbëhet nga acidi zoledronik, acidi klodronik, acidi ibandronik, acidi pamidronik, acidi risedronik, acidi minodronik, acidi olpadronik, acidi alendronik, acidi inkadronik dhe kripërat e tyre.

4. Kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 3 ose agjenti për përdorim i pretendimit 3, ku qelizat  $\gamma\delta$  T janë qeliza T V $\gamma$ 9V $\delta$ 2.

5. Kompozimi farmaceutik për përdorimin e çdonjërit pretendim 3 ose 4 ose agjenti për përdorim i pretendimit 3 ose 4, ku agjenti që stimulon qelizat  $\gamma\delta$  T është administruar në kombinim me interleukine-2.

6. Kompozimi farmaceutik për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1 dhe 3 deri në 5 ose agjenti për përdorimin e çdonjërit prej pretendimeve 2 deri në 5, ku antitrupi që ka aftësinë të lidhet me CLDN18.2 është një antittrup, ose një variant i tij me një modifikim në një CDR, antitrup i cili përfshin një kombinim të VH dhe VL që çdonjëri përfshin një grup rajonesh përcaktuese të komplementaritetit CDR1, CDR2 dhe CDR3 të zgjedhura nga personifikimet e mëposhtme (i) deri në (ix):

(i) VH: CDR1: pozicionet 45-52 të SEQ ID NR: 14, CDR2: pozicionet 70-77 të SEQ ID NR: 14, CDR3: pozicionet 116-125 të SEQ ID NR: 14, VL: CDR1: pozicionet 49 -53 të SEQ ID NR: 21, CDR2: pozicionet 71-73 të SEQ ID NR: 21, CDR3: pozicionet 110-118 të SEQ ID NR: 21,

(ii) VH: CDR1: pozicionet 45-52 të SEQ ID NR: 15, CDR2: pozicionet 70-77 të SEQ ID NR: 15, CDR3: pozicionet 116-126 të SEQ ID NR: 15, VL: CDR1: pozicionet 47 -58 të SEQ ID NR: 20, CDR2: pozicionet 76-78 të SEQ ID NR: 20, CDR3: pozicionet 115-123 e SEQ ID NR: 20,

(iii) VH: CDR1: pozicionet 45-52 të SEQ ID NR: 16, CDR2: pozicionet 70-77 të SEQ ID NR: 16, CDR3: pozicionet 116-124 të SEQ ID NR: 16, VL: CDR1: pozicionet 47 -52 të SEQ ID NR: 22, CDR2: pozicionet 70-72 të SEQ ID NR: 22, CDR3: pozicionet 109-117 të SEQ ID NR: 22,

- (iv) VH: CDR1: pozicionet 44-51 të SEQ ID NR: 18, CDR2: pozicionet 69-76 të SEQ ID NR: 18, CDR3: pozicionet 115-125 të SEQ ID NR: 18, VL: CDR1: pozicionet 47 -58 e SEQ ID NR: 25, CDR2: pozicionet 76-78 të SEQ ID NR: 25, CDR3: pozicionet 115-122 të SEQ ID NR: 25,
- (v) VH: CDR1: pozicionet 45-52 të SEQ ID NR: 17, CDR2: pozicionet 70-77 të SEQ ID NR: 17, CDR3: pozicionet 116-126 të SEQ ID NR: 17, VL: CDR1: pozicionet 47 -58 e SEQ ID NR: 24, CDR2: pozicionet 76-78 e SEQ ID NR: 24, CDR3: pozicionet 115-123 të SEQ ID NR: 24,
- (vi) VH: CDR1: pozicionet 45-53 të SEQ ID NR: 19, CDR2: pozicionet 71-78 të SEQ ID NR: 19, CDR3: pozicionet 117-128 të SEQ ID NR: 19, VL: CDR1: pozicionet 47 -58 të SEQ ID NR: 23, CDR2: pozicionet 76-78 e SEQ ID NR: 23, CDR3: pozicionet 115-123 të SEQ ID NR: 23,
- (vii) VH: CDR1: pozicionet 45-53 të SEQ ID NR: 19, CDR2: pozicionet 71-78 të SEQ ID NR: 19, CDR3: pozicionet 117-128 të SEQ ID NR: 19, VL: CDR1: pozicionet 47 -58 të SEQ ID NR: 26, CDR2: pozicionet 76-78 e SEQ ID NR: 26, CDR3: pozicionet 115-123 të SEQ ID NR: 26,
- (viii) VH: CDR1: pozicionet 45-53 të SEQ ID NR: 19, CDR2: pozicionet 71-78 të SEQ ID NR: 19, CDR3: pozicionet 117-128 të SEQ ID NR: 19, VL: CDR1: pozicionet 47 -58 të SEQ ID NO: 27, CDR2: pozicionet 76-78 të SEQ ID NR: 27, CDR3: pozicionet 115-123 të SEQ ID NR: 27, dhe
- (ix) VH: CDR1: pozicionet 45-53 të SEQ ID NR: 19, CDR2: pozicionet 71-78 të SEQ ID NR: 19, CDR3: pozicionet 117-128 të SEQ ID NR: 19, VL: CDR1: pozicionet 47 -52 e SEQ ID NR: 28, CDR2: pozicionet 70-72 të SEQ ID NR: 28, CDR3: pozicionet 109-117 të SEQ ID NR: 28.

**7.** Kompozimi farmaceutik për përdorimin i pretendimit 6 ose agjenti për përdorim i pretendimit 6, ku modifikimi përfshin zëvendësimet 1-5 në CDR-të.

**8.** Kompozimi farmaceutik për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1 dhe 3 deri në 6 ose agjenti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 2 deri në 6, ku antitropi në fjalë ka aftësinë të lidhet me CLDN18.2 dhe të ndërmjetësojë vrasjen e qelizave që shprehin CLDN18.2 nga ADCC dhe/ose CDC përfshin një kombinim të rajonit të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë (VH) dhe rajonit të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë (VL) të zgjedhur nga mundësitë e mëposhtme (i) deri në (ix):

- (i) VH përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 29 ose një fragment të saj dhe VL përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 36 ose një fragment të saj,
- (ii) VH përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 30 ose një fragment të saj dhe VL përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 35 ose një fragment të saj,
- (iii) VH përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 31 ose një fragment të saj dhe VL përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 37 ose një fragment të saj,
- (iv) VH përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 33 ose një fragment VL përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 40 ose një fragment i saj, (v) VH përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 32 ose një fragment të saj VL përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 39 ose një fragment të saj,
- (vi) VH përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 34 ose një fragment të saj dhe VL përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 38 ose një fragment të saj,
- (vii) VH përfshin një sekuencë aminoacide përfaqësuar nga SEQ ID NR: 34 ose një fragment të saj dhe VL përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 41 ose një fragment të saj,
- (viii) VH përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 34 ose një fragment të saj dhe VL përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 42 ose një fragment të saj ,
- (ix) VH përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 34 ose një fragment të saj dhe VL përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 43 ose një fragment të saj.

**9.** Kompozimi farmaceutik për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1 dhe 3 deri në 6 ose agjenti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 2 deri në 6, ku antitropi në fjalë ka aftësinë të lidhet me CLDN18.2

dhe të ndërmjetësojë vrasjen e qelizave që shprehin CLDN18 .2 nga ADCC dhe/ose CDC përfshin një kombinim të zinxhirëve të rëndë dhe zinxhirëve të lehtë të zgjedhur nga mundësitë e mëposhtme (i) deri në (ix):

- (i) zinxhiri i rëndë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 14 ose një fragment të saj dhe zinxhiri i lehtë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 21 ose një fragment të saj,
- (ii) zinxhiri i rëndë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 15 ose një fragment të saj dhe zinxhiri i lehtë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 20 ose një fragment të saj,
- (iii) zinxhiri i rëndë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 16 ose një fragment të saj dhe zinxhiri i lehtë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 22 ose një fragment të saj,
- (iv) zinxhiri i rëndë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 18 ose një fragment të tij dhe zinxhiri i lehtë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 25 ose një fragment të saj,
- (v) zinxhiri i rëndë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 17 ose një fragment të saj dhe zinxhiri i lehtë përfshin një sekuencë aminoacideve të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 24 ose një fragment të saj,
- (vi) zinxhiri i rëndë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 19 ose një fragment të saj dhe zinxhiri i lehtë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 23 ose një fragment të saj,
- (vii) zinxhiri i rëndë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 19 ose një fragment të saj dhe zinxhiri i lehtë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 26 ose një fragment të saj,
- (viii) zinxhiri i rëndë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 19 ose një fragment të saj dhe zinxhiri i lehtë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 27 ose një fragment të saj, dhe
- (ix) zinxhiri i rëndë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 19 ose një fragment të saj dhe zinxhiri i lehtë përfshin një sekuencë aminoacide të përfaqësuar nga SEQ ID NR: 28 ose një fragment të saj.

**10.** Kompozimi farmaceutik për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1 dhe 3 deri në 9 ose agjenti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 2 deri në 9, ku kanceri është një adenokarcinome, në veçanti një adenokarcinoma e avancuar.

(11) **11095**

(97) EP3414241 / 04/05/2022

(96) 17750847.0 / 10/02/2017

(22) 20/07/2022

(21) AL/P/ 2022/367

(54) **PIPERIDINA TË HALO-ZËVENDËSUARA SI RREGULLUESE E RECEPTORIT TË OREKSINËS**

20/09/2022

(30) 201662294940 P 12/02/2016 US and 201662336102 P 13/05/2016 US

(71) Astrazeneca AB and Eolas Therapeutics Inc.

, 151 85 Södertälje, SE ;7445 Trigo Lane, Carlsbad, California 92009, US

(72) KAMENECKA, Theodore, M. (50 Stoney Drive, Palm Beach Gardens FL 33410); HOLENZ, Jörg (921 Main Street, Bolton MA 01740); WESOLOWSKI, Steven (18 School Street Ext., Natick MA

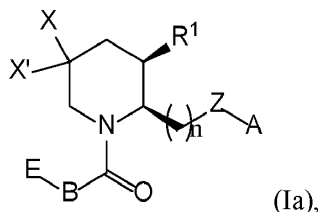
01760); HE, Yuanjun (10842 Magnolia St., Palm Beach Gardens FL 33418) ;BÛRLI, Roland (Medimmune Limited, Aaron Klug Building, Granta Park Cambridge CB21 6GH)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (Ia),



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

X është -F;

X' është -F;

Z është NR<sup>2</sup> ose O;

A është piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil ose benzoksazolil ku A është opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej alkil, alkoksi, halo, -CHF<sub>2</sub> dhe -CF<sub>3</sub>, ku alkil ka nga 1 deri në 4 atome karbon, dhe ku alkoksi është një grup alkil që ka një oksigjen të bashkangjitur aty ku grupi alkil ka nga 1 deri në 4 atome karbon;

B është fenil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, oksazolil, isoksazolil, imidazolil, triazolil, tiazolil, tiofenil, pirazolil ose benzoimidazolil, ku B është opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej alkil, halo, alkoksi, -CN, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> dhe -CF<sub>3</sub>, ku alkil ka nga 1 deri në 4 atome karbon, dhe ku alkoksi është një grup alkil që ka një oksigjen të bashkangjitur aty ku grupi alkil ka nga 1 deri në 4 atome karbon;

E është fenil, triazolil, tetrazolil, pirazolil, piridinil, oksadiazolil, pirazinil ose pirimidinil, ku E është opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej alkil, halo, alkoksi, -CHF<sub>2</sub> dhe -CF<sub>3</sub>, ku alkil ka nga 1 deri në 4 atome karbon, dhe ku alkoksi është një grup alkil që ka një oksigjen të bashkangjitur aty ku grupi alkil ka nga 1 deri në 4 atome karbon;

n = 1;

R<sup>1</sup> është metil; dhe

R<sup>2</sup> është H ose alkil, ku alkil ka nga 1 deri në 4 atome karbon.



- 2.** Përbërja e pretendimit 1, ku A është pirimidinil, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
  
- 3.** Përbërja e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku A është opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga lista e përbërë prej -F, -Br, -Cl, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, metil, etil, dhe metoksi, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
  
- 4.** Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku A është monozëvendësuar, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
  
- 5.** Përbërja e pretendimit 4, ku A është e zëvendësuar me -CHF<sub>2</sub> ose -CF<sub>3</sub>, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
  
- 6.** Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku B është opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -F, -Cl, -Br, -CN, metil, etil, isopropil, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, isopropoksi, dhe metoksi, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
  
- 7.** Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku B është monozëvendësuar, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
  
- 8.** Përbërja e pretendimit 7, ku B është e zëvendësuar me metil, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj
  
- 9.** Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-8, ku E është një pirimidinil opsionalisht i zëvendësuar, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
  
- 10.** Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-8, ku E është një triazolil opsionalisht i zëvendësuar, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
  
- 11.** Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-10 ku E është opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë -F, -Cl, -Br, metoksi, metil, etil, -CF<sub>2</sub>H ose -CF<sub>3</sub>, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
  
- 12.** Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-11, ku E është opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë metil ose -F, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

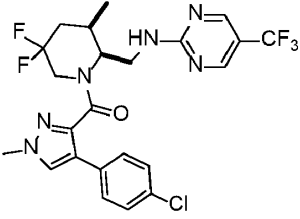
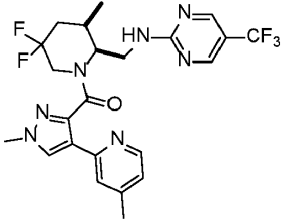
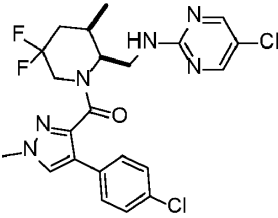
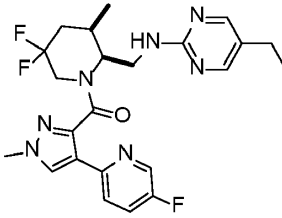
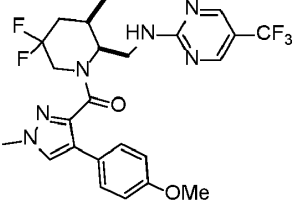
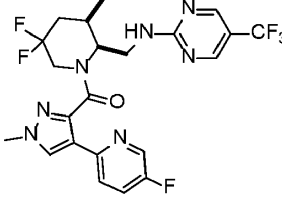
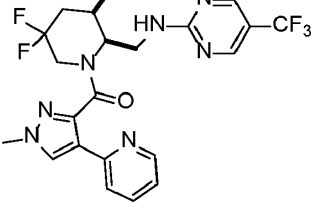
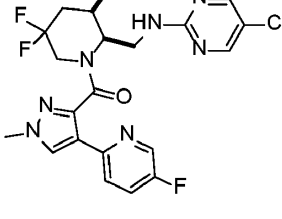
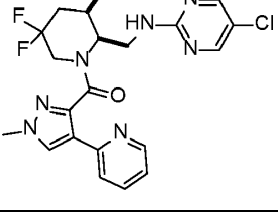
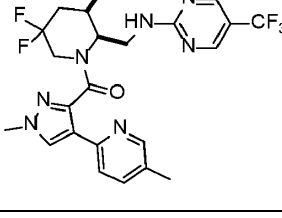
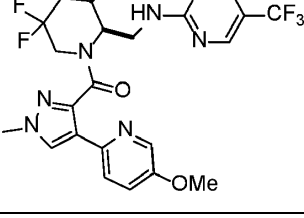
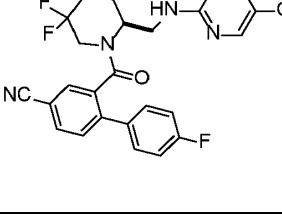
13. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-12, ku Z është NH, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

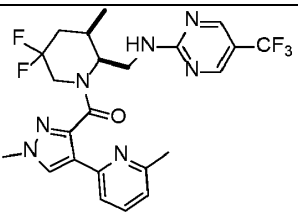
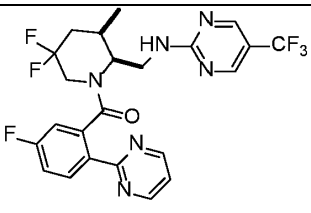
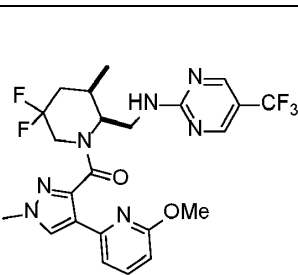
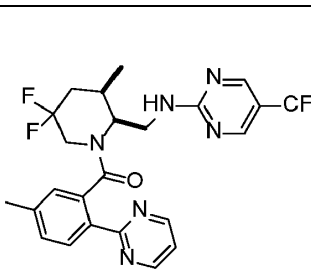
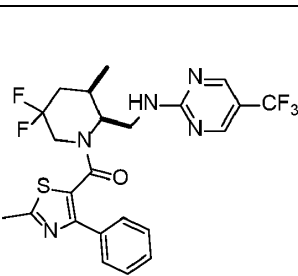
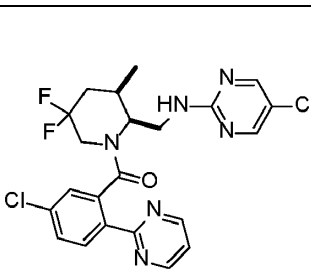
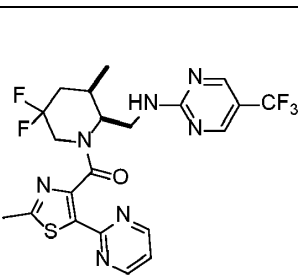
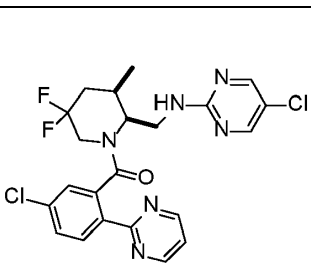
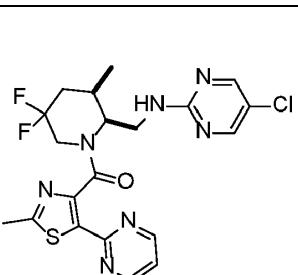
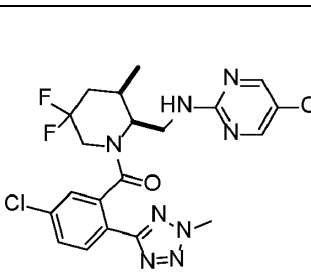
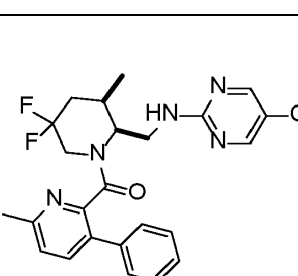
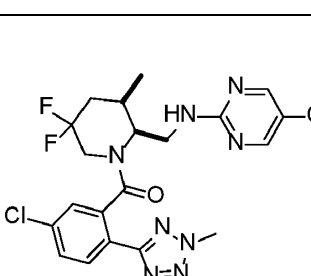
14. Një përbërje e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga çdo njëra prej të mëposhtmeve

Përbërja #	Përbërja	Përbërja #	Përbërja
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	

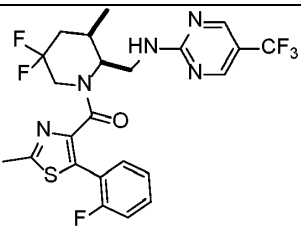
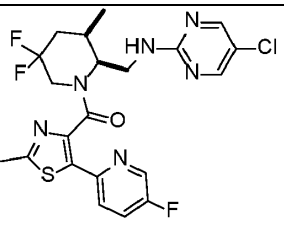
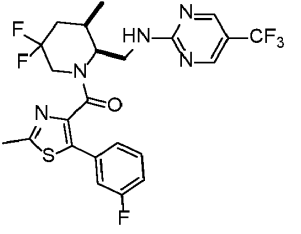
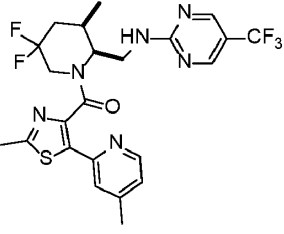
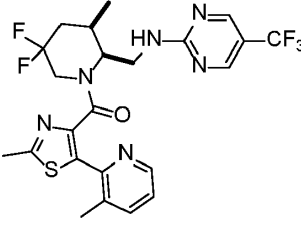
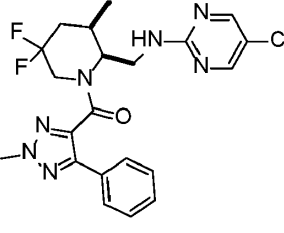
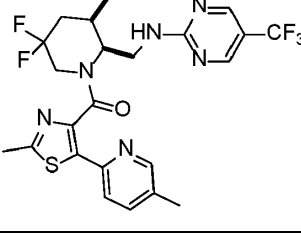
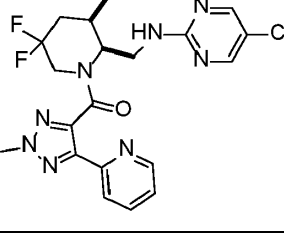
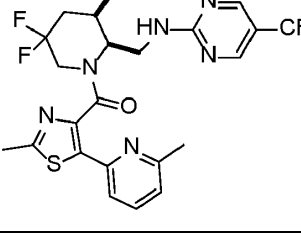
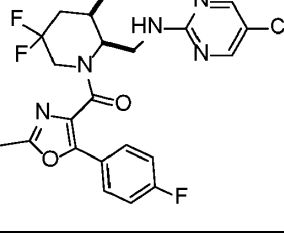
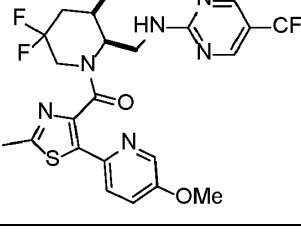
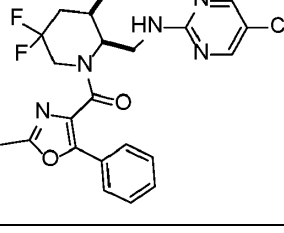
7		15	
8		16	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	

21		28	
22		29	
23		30	
31		38	
32		39	
33		40	

			
34		41	
35		42	
36		43	
37		44	
45		53	
46		54	

			
47		55	
48		56	
49		57	
50		58	
51		59	
52		60	

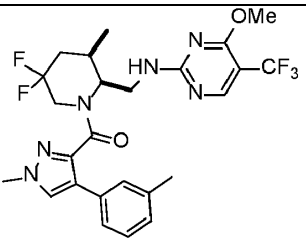
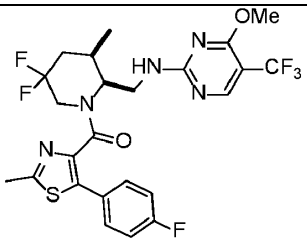
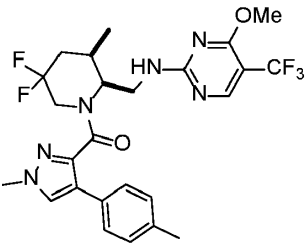
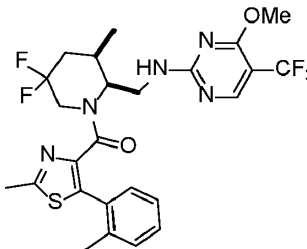
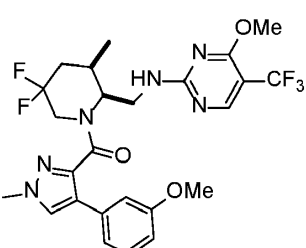
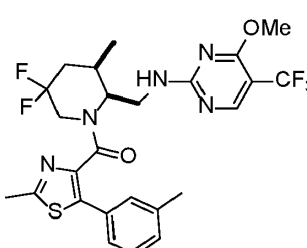
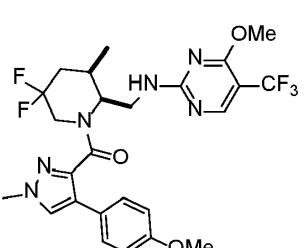
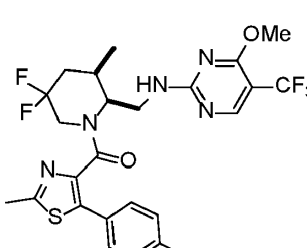
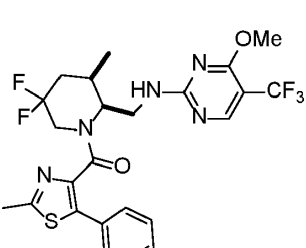
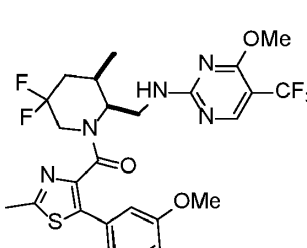
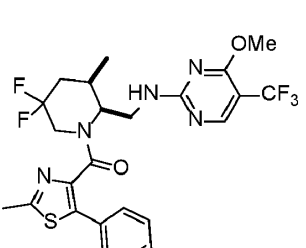
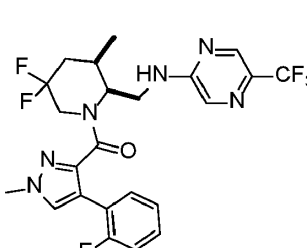
61		68	
62		69	
63		70	
64		71	
65		72	
66		73	

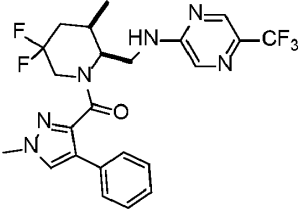
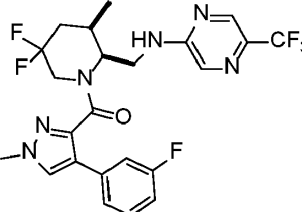
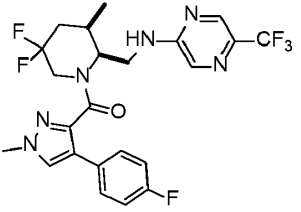
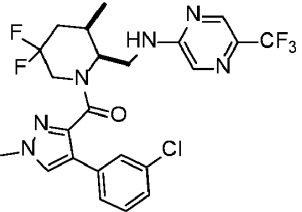
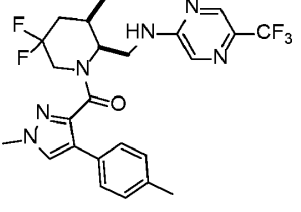
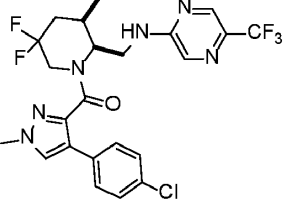
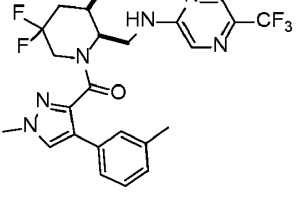
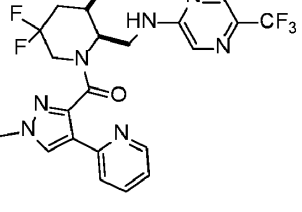
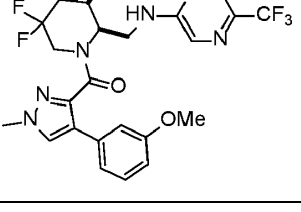
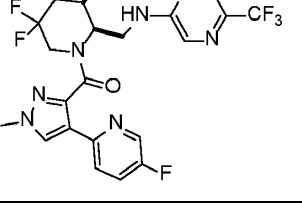
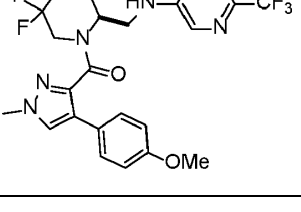
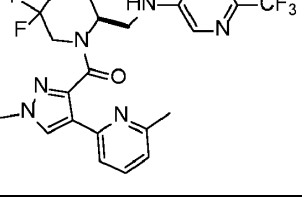
			
67		74	
75		82	
76		83	
77		84	
78		85	
79		86	

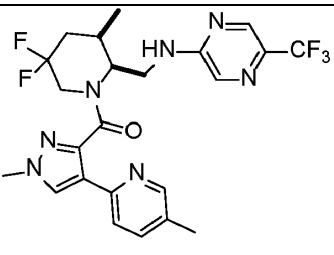
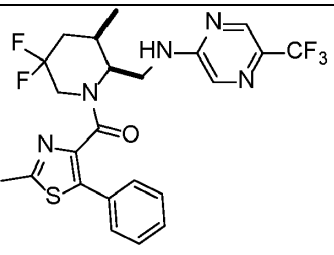
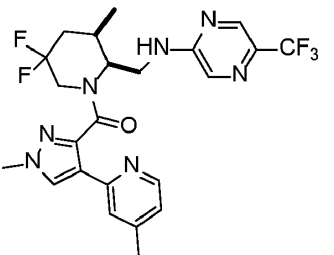
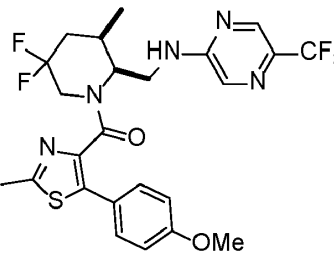
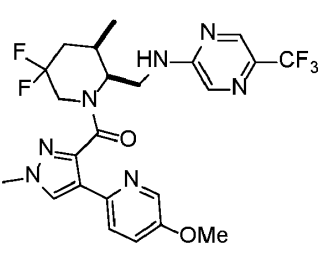
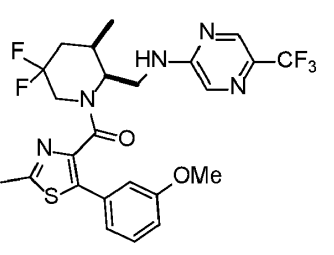
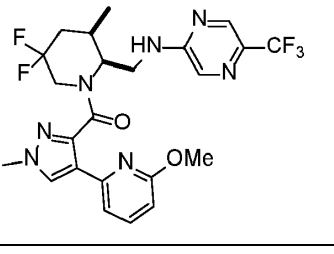
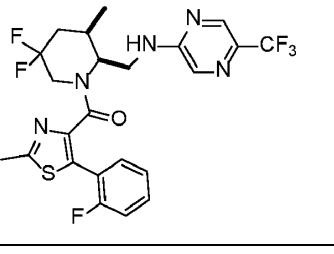
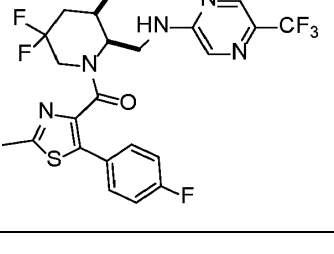
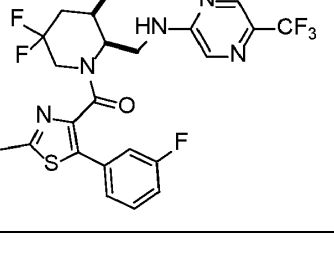
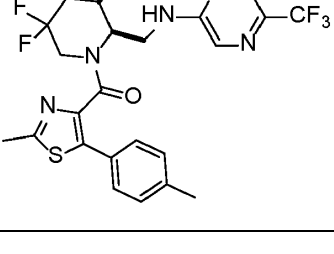
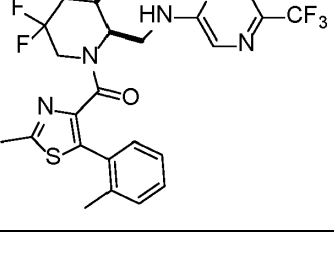


80		87	
81		88	
89		97	
90		98	
91		99	
92		93	

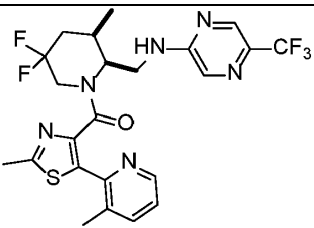
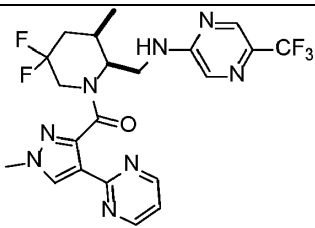
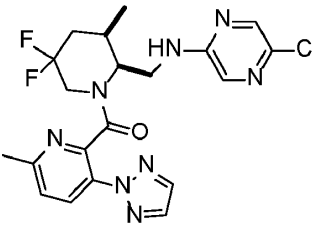
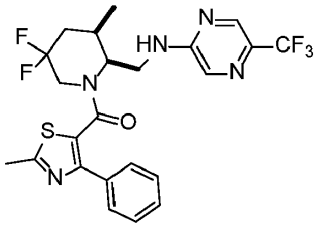
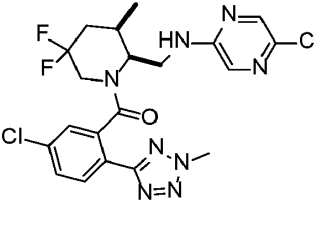
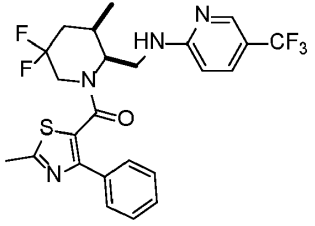
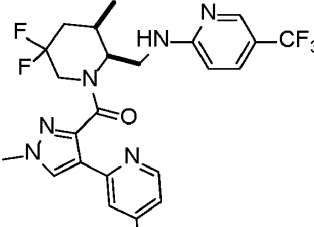
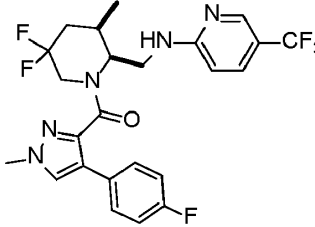
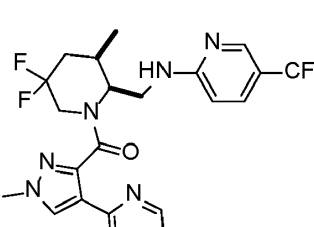
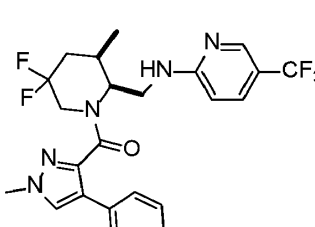
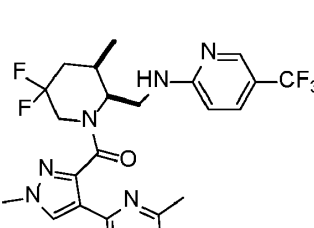
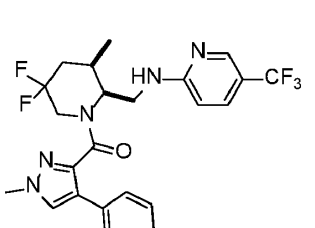
94		102	
95		103	
96		104	
105		112	
106		113	
107		114	

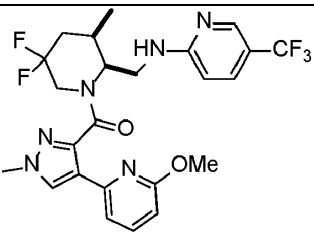
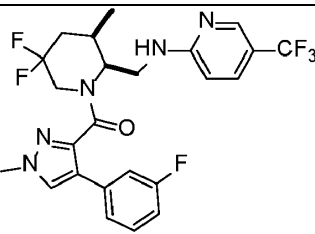
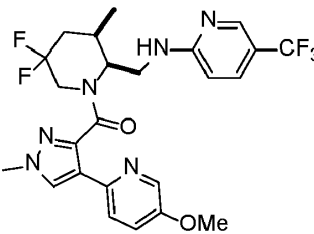
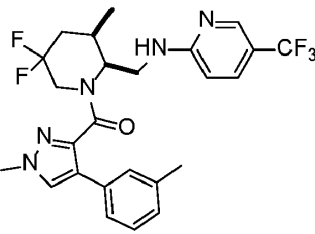
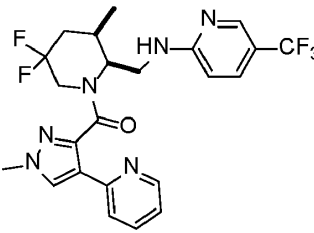
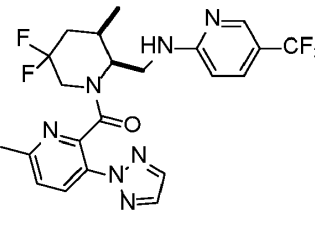
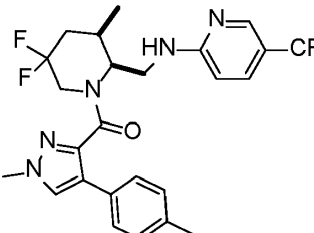
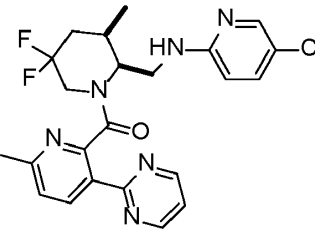
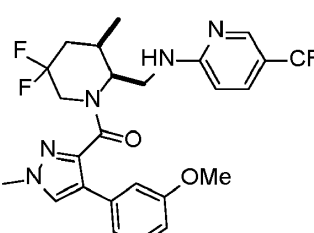
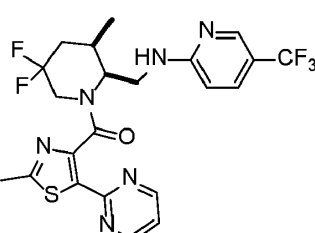
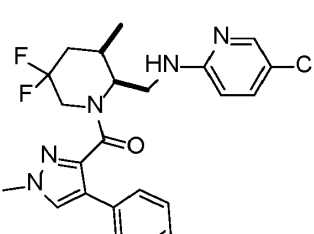
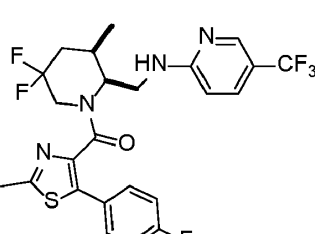
			
108		115	
109		116	
110		117	
111		118	
119		126	

120		127	
121		128	
122		129	
123		130	
124		131	
125		132	
133		140	

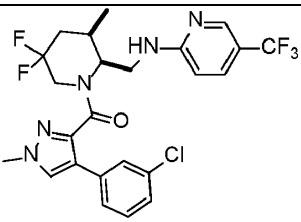
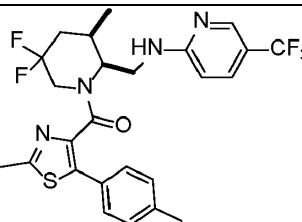
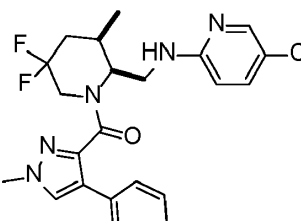
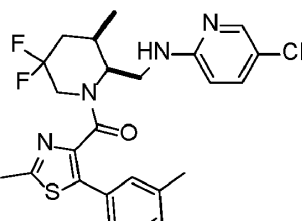
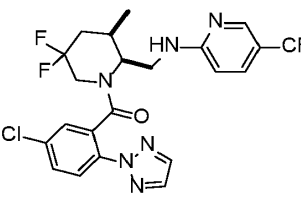
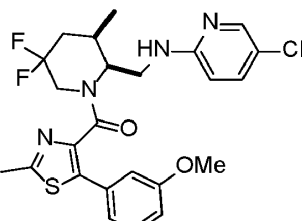
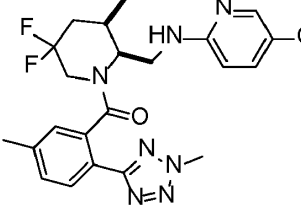
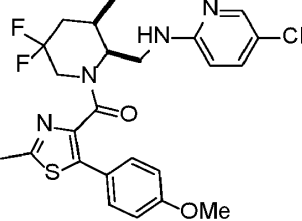
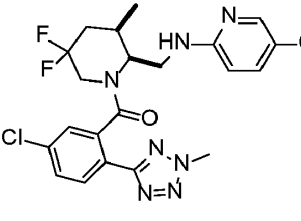
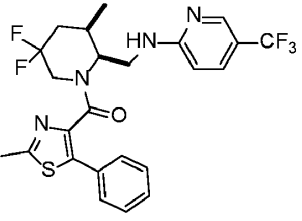
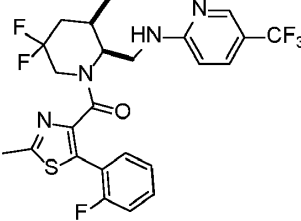
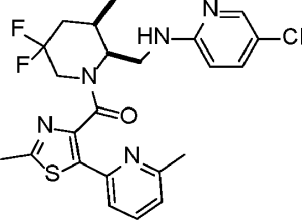
			
134		141	
135		142	
136		143	
137		144	
138		145	
139		146	

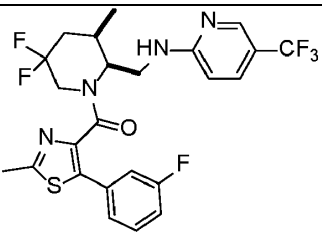
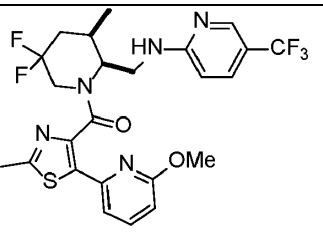
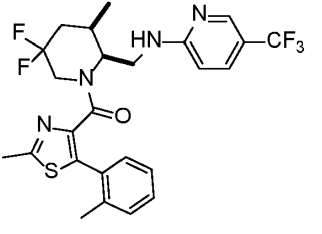
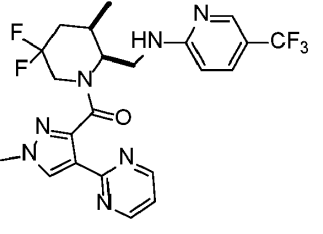
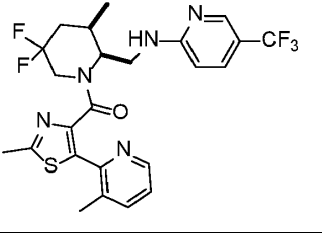
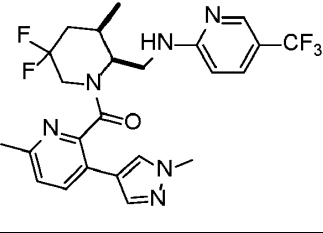
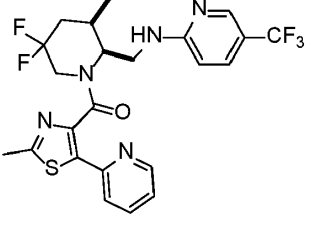
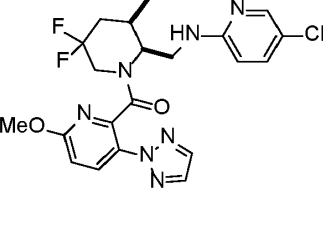
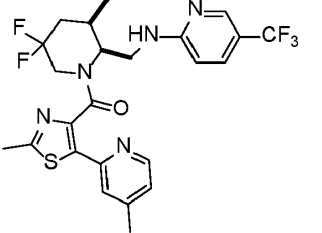
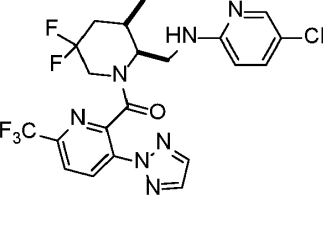
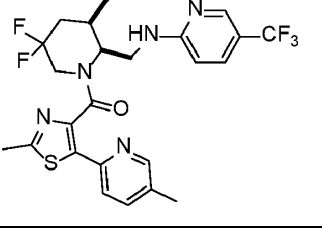
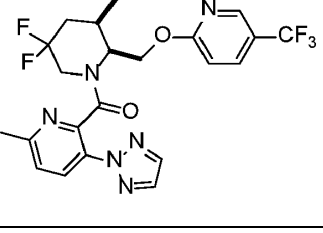
147		154	
148		155	
149		156	
150		157	
151		158	
152		159	

			
153		160	
161		168	
162		169	
163		170	
164		171	
165		172	

			
166		173	
167		174	
175		183	
176		184	
177		185	
178		186	

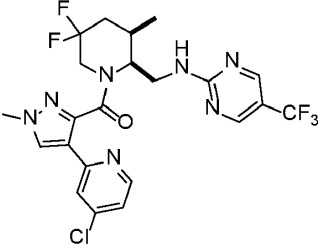
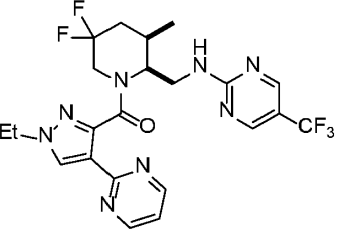
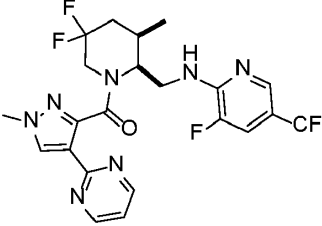
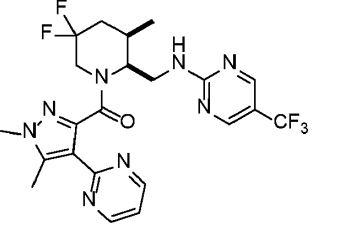
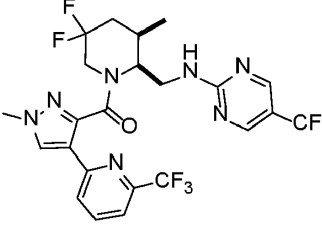
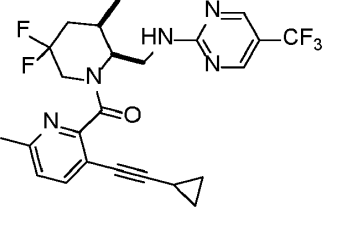
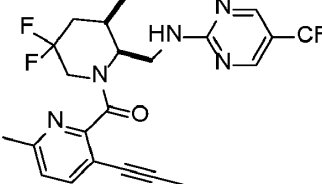
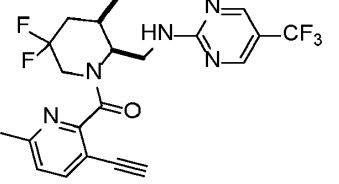
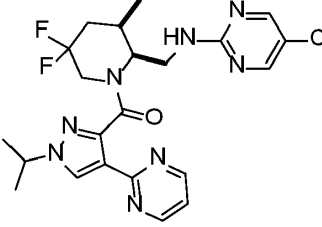
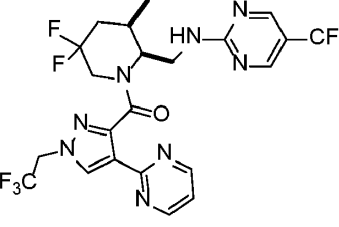
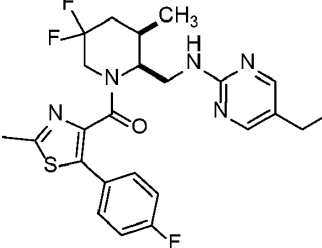
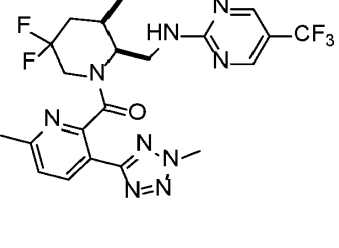


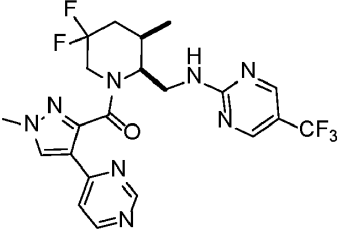
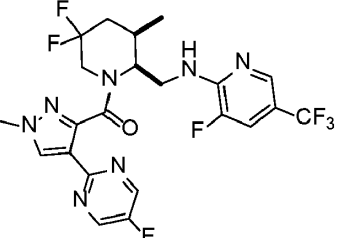
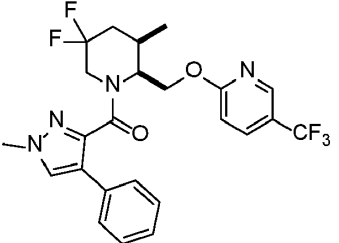
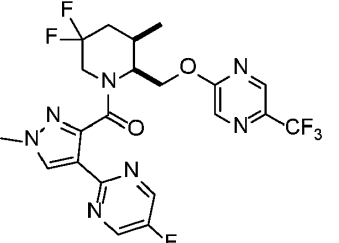
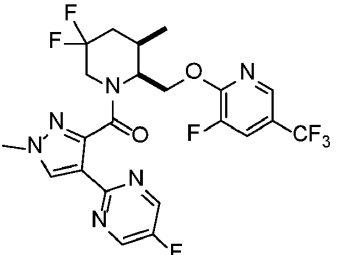
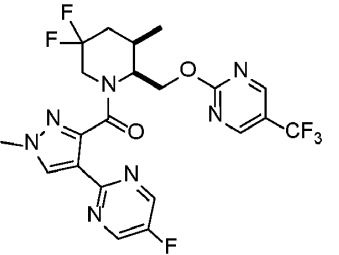
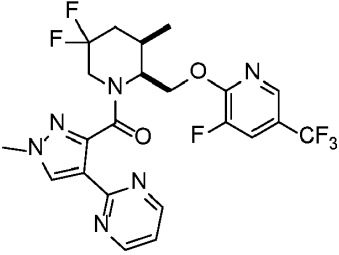
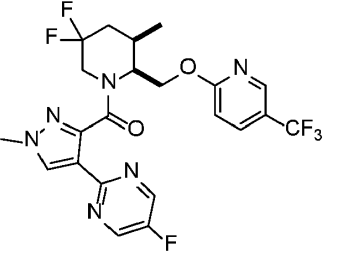
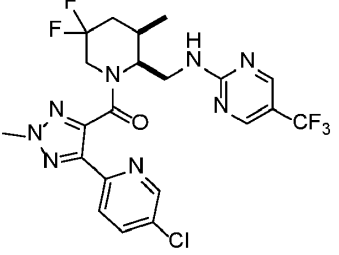
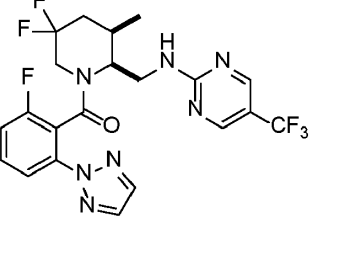
			
179		187	
180		188	
181		189	
182		190	
191		198	
192		199	

			
193		200	
194		201	
195		202	
196		203	
197		204	
205		213	

206		214	
207		209	
208		210	
212		211	
215		220	
216		221	

217		222	
218		223	
219		224	
225		220	
226		231	

227		232	
228		233	
229		234	
235		236	
237		238	
239		240	

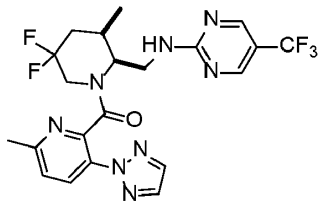
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	

265		266	
267		268	
269			

dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

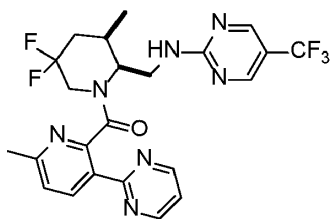
15. Një përbërje e pretendimit 1, ku përbërja është



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

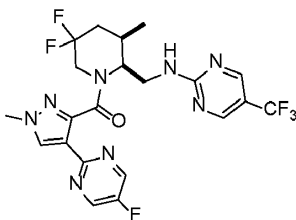
16. Një përbërje e pretendimit 1, ku përbërja është





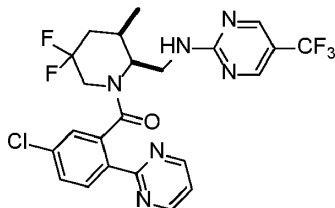
((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanon, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

17. Një përbërje e pretendimit 1, ku përbërja është



((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanon, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

18. Një përbërje e pretendimit 1, ku përbërja është



(5-kloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanon, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

19. Një kompozim farmaceutik që përfshin (a) një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj; dhe (b) një eksipient farmaceutikisht i pranueshëm.

20. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1-18 ose një kompozim farmaceutik i pretendimit 19 për përdorim si një medikament.

21. Një përbërje ose një kompozim farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 20, ku medikamenti është për trajtimin e një sëmundje ose çrregullimi në një pacient në nevojë të tij, ku sëmundja ose çrregullimi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej abuzimit me drogën ose varësia, një çrregullim gjumi, një mosfunksionim njohës në një çrregullim psikiatrik ose neurologjik, depresioni, ankthi, çrregullimi i

panikut, çrregullimi i stresit post-traumatik, çrregullimi emocional sezonal, skizofrenia, sëmundja e Alzheimerit, sëmundja e Parkinsonit, korea e Huntingtonit, dhimbja, epilepsia, çrregullimi i sjelljes, çrregullimi i humorit, depresioni maniak, çmenduria, çrregullimi seksual dhe çrregullimi psikoseksual; ose ku sëmundja ose çrregullimi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një çrregullimi i të ngrënit, obeziteti, alkoolizmi ose një çrregullim i lidhur me alkoolin, dhimbja e kokës, migrena, sëmundje gastrointestinale, inflamacione, sëmundje të lidhura me imunitetin, ulçera, sindroma e zorrës së irrituar, diarrea, refluksi gastroezofageal, sëmundje të lidhura me sistemin endokrin, kanceri, hipertensioni dhe sëmundje të veshkës.

**22.** Një përbërje ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 20, ku medikamenti është për trajtimin e abuzimit ose varësisë ndaj kokainës, opiateve, amfetaminave, etanolit, kanabis/marihuanës, ose nikotinës.

**23.** Një përbërje ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 21, ku sëmundja ose çrregullimi është obeziteti.

## **TRANSFERIMI I PRONËSISË**

( 11) 11097

( 21 ) AL/P/ 2021/935

( 54) VIRUSI I LIDHUR ME ADENO PËR SHPËRNDARJEN TERAPEUTIKE NË SISTEMIN NERVOR QENDROR

( 97 ) EP3294323 / 13/10/2021

( 73 ) Regents of the University of Minnesota and Regenxbio Inc.

Suite 600 McNamara Alumni Ctr., 200 Oak Street SE, Minneapolis, MN 55455, US ;9804 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, US

( 74 ) Krenar LOLOÇI

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

## **KORRIGJIME**

( 11 ) **10789**

( 97 ) EP3280441 / 29/09/2021

( 96 ) 16777311.8 / 07/04/2016

( 22 ) 09/12/2021

( 21 ) AL/P/ 2021/905

( 54 ) **Antitropa anti-sortilin dhe metoda te perdorimit te tyre**

31/03/2022

( 30 ) 201562144270 P 07/04/2015 US

( 71 ) Alector LLC

151 Oyster Point Blvd, Suite 600, South San Francisco, CA 94080, US

( 72 ) ROSENTHAL, Arnon (150 Normandy Lane, Woodside, CA 94062); SCHWABE, Tina (c/o Alector LLC151 Oyster Point BoulevardSuite 300, South San Francisco, CA 94080); KURNELLAS, Michael (c/o Alector LLC151 Oyster Point BoulevardSuite 300, South San Francisco, CA 94080); COOPER, Anthony B. (2092 Jericho Street, White River JunctionVermont05001) ;PEJCHAT, Robert. (c/o Adimab LLC7 Lucent Drive, LebanonNew Hampshire03766)

( 74 ) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino Nd. 1/ H34/ 28

( 57 )

( 11 ) **10813**

( 97 ) EP3630761 / 24/11/2021

( 96 ) 18731624.5 / 21/05/2018

( 22 ) 31/12/2021

( 21 ) AL/P/ 2021/948

( 54 ) **FRENUESIT KRAS G12C DHE METODAT ME PËRDORIM TË NJËJTË**

07/04/2022

( 30 ) 201762509629 P 22/05/2017 US

( 71 ) Amgen Inc.

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

( 72 ) BOOKER, Shon (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); KOPECKY, David John (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); SHIN, Youngsook (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); CEE, Victor J. (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); LOPEZ, Patricia (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); NISHIMURA, Nobuko (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); LANMAN, Brian Alan (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); REED, Anthony B. (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); CHEN, Jian (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); LIU, Longbin (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); WURZ, Ryan Paul (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); NGUYEN, Thomas T. (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); TAMAYO, Nuria A. (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799); ALLEN, John Gordon (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799) ;ALLEN, Jennifer Rebecca (One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799)

( 74 ) Krenar LOLOÇI

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

( 57 )

( 11 ) **10936**

( 97 ) EP3697383 / 10/11/2021

( 96 ) 18786348.5 / 18/10/2018

( 22 ) 07/02/2022

( 21 ) AL/P/ 2022/83

( 54 ) **KOMPOZIM PËR TRAJTIMIN E KONSTIPACIONIT**

06/06/2022

( 30 ) 201700117749 18/10/2017 IT

( 71 ) Neilos S.r.l.

Via Bagnulo,95, 80063 Piano di Sorrento (NA), IT

( 72 ) DI MAIO, Umberto (Via Ripa di Cassano 12  
, 80063 Piano di Sorrento (NA))

( 74 ) Krenar Loloci

Rr. "Dëshmoret e 4 Shkurtit", Pall.1/1, Kati 2 Tiranë

( 57 )

( 11 ) **10823**

( 97 ) EP3350157 / 05/01/2022

( 96 ) 16781895.4 / 16/09/2016

( 22 ) 08/02/2022

( 21 ) AL/P/ 2022/89

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

11/04/2022

( 30 ) 201562220085 P 17/09/2015 US; 201562220091 P 17/09/2015 US; 201562252316 P 06/11/2015  
US; 201562253433 P 10/11/2015 US; 201562266460 P 11/12/2015 US; 201662333557 P 09/05/2016  
US; 201662382740 P 01/09/2016 US and 201662393940 P 13/09/2016 US

( 71 ) Modernatx, Inc.

200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, US

( 72 ) BENENATO, Kerry, E. (200 Technology Square,, Cambridge, MA 02139); KUMARASINGHE,  
Ellalahewage, Sathyajith (200 Technology Square,, Cambridge, MA 02139) ;CORNEBISE, Mark (200  
Technology Square,, Cambridge, MA 02139)

( 74 ) Krenar Loloci

Rr. "Deshmoret e 4 Shkurtit", Pallati 1/1, Kati II, Tirane

( 57 )

( 11 ) **10846**

( 97 ) EP3640251 / 08/12/2021

( 96 ) 19189010.2 / 13/10/2017

( 22 ) 21/02/2022

( 21 ) AL/P/ 2022/118

( 54 ) **DERIVATËT 6,7,8,9-TETRAHIDRO-3H-PIRAZOLO[4,3-F]ISOKUINOLINE TË  
DOBISHME NË TRAJTIMIN E KANCERIT**

20/04/2022

( 30 ) 201662411799 P 24/10/2016 US and 201662435159 P 16/12/2016 US

( 71 ) Astrazeneca AB

151 85 Södertälje , SE

( 72 ) BARLAAM, Bernard Christophe (AstraZeneca, Darwin Building Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG); YANG, Bin (AstraZeneca 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451); SCOTT, James Stewart (AstraZeneca, Darwin Building Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG); MOSS, Thomas Andrew (AstraZeneca, Darwin Building Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG); HUGHES, Samantha Jayne (AstraZeneca, Darwin Building Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG); NISSINK, Johannes Wilhelmus Maria (AstraZeneca, Darwin Building Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Canbridgeshire CB4 0WG) ;O'DONOVAN, Daniel Hillebrand (AstraZeneca, Darwin Building Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG)

( 74 ) KRENAR LOLOÇI

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

( 57 )

( 11 ) **10861**

( 97 ) EP3372711 / 01/12/2021

( 96 ) 17788863.3 / 24/04/2017

( 22 ) 22/02/2022

( 21 ) AL/P/ 2022/124

( 54 ) **METODË PËR LËMIMIN DHE LUSTRIMIN E METALEVE NËPËRMJET TRANSPORTIT JONIK MË ANËN E TRUPAVE TË NGURTË TË LIRË**

22/04/2022

( 30 ) 201630542 28/04/2016 ES

( 71 ) Drylyte, S.L.

C/. Salvador Alarma nº 16, 08035 Barcelona, ES

( 72 ) SANSANEDAS MILLET, Pau (C/. Salvador Alarma nº 16, 08035 Barcelona)

( 74 ) KRENAR LOLOÇI

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

( 57 )