



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 29/2022
Tiranë më, 24 Tetor 2022

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Ndryshime ne pretendime.....	65
Change of claims	
Korrigjime(grant).....	77
Corrections(grant)	
Korrigjime (Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit).....	80
Corrections (Change of address)	
Korrigjime(ndryshime ne pretendime).....	82
Corrections(change of claims)	

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 Gjëlber	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) **11108**

(97) EP3105306 / 20/04/2022

(96) 15703615.3 / 11/02/2015

(22) 23/06/2022

(21) AL/P/ 2022/324

(54) **PROCES PËR KONVERTIMIN E NJË BIOMASE NË TË PAKTËN NJË BOKARBURANT**
10/10/2022

(30) 1451052 11/02/2014 FR

(71) Biocarbon Industries Sarl

11, Avenue de la Porte-Neuve, 2227 Luxembourg, LU

(72) VIESLET, Jean-Paul (28, rue des Éburons, 4000 Liège)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një metodë për transformimin e një biomase në të paktën një biokarburant, që përfshin hapat e mëposhtëm :
 - (a) Nevojitet biomase e bluar dhe e tharë, biomasa në fjalë përmban të paktën 30% të një biomase lignocelulozike, të masës relativisht me masën e thatë të biomasës së bluar dhe tharë, biomasa në fjalë është në formën e pjesëzave me dimensione homogjene dhe me një përmbajtje lagështie afër me 0 ;
 - (b) Kjo biomasa është ngrohur progresivisht në një temperaturë më të lartë se 140°C dhe më të ulët se 350°C, në një rrjedhë gazi pa oksigjen, nënjë presion të përfshirë midis 1 dhe 40 bar ;
 - (c) Reaksioni lejohet të vazhdojë gjatë mbajtjes së temperaturës midis vlerave 300-700°C dhe trysnisë midis 1-40 bar ;
 - (d) Biomasa e rezultuar nga (c) ftohet në një temperaturë maksimumi 100°C në një rrjedhë gazi pa oksigjen, dhe
 - (e) përftohet biokarburanti
2. Metoda sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** një gaz I djegshëm përftohet si produkt shtesë.
3. Metoda sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** biomasa e bluar është në formën e pjesëzave prej të cilave të paktën 50% të peshës relativisht me masën e tharë konsiston në pjesëza dimensiononi më i vogël i të cilave është të paktën 0.5mm.
4. Metoda sipas pretendimit 3, **karakterizuar në atë që** biomasa e bluar është në formën e pjesëzave prej të cilave të paktën 50% të peshës relativisht me masën e tharë konsiston në pjesëza dimensiononi më i vogël i të cilave është të paktën 0.5mm dhe dimensiononi më i madh i të cilave është në më të shumtën 40mm.
5. Metoda sipas secilit nga pretendimet 1 deri në 4, **karakterizuar në atë që** hapi(b) është kryer në dy nën-hapa, një hap (b1) sipas të cilit biomasa është ngrohur paraprakisht në një temperaturë më të lartë se 120°C dhe një hap (b2) sipas të cilit biomasa e ngrohur paraprakisht në hapin (b1) është ngrohur në një temperaturë më të lartë se 220°C.
6. Metoda sipas pretendimit 5, **karakterizuar në atë që** hapi (b1) kryhet në një temperaturë të vendosur midis 180 dhe 220°C.
7. Metoda sipas pretendimit 5 ose 6, **karakterizuar në atë që** hapi (b2) kryhet në një temperaturë të vendosur midis 240 dhe 300°C.

8. Metoda sipas ecilit nga pretendimet e mëparshme, **karakterizuar në atë që** hapi (b) kryhet në një trysni që varion nga 3 deri në 14 bar.
9. Metoda sipas secilit nga pretendimet e mëparshme, **karakterizuar në atë që** në hapin (c), temperatura mbahet ndërmjet 350 dhe 500°C.
10. Metoda sipas secilit nga pretendimet e mëparshme, **karakterizuar në atë që** hapat (b) ose (b1) dhe (b2), (c) dhe (d) janë kryer në të paktën dy kompartimente të ndryshëm dhe metoda është e vazhduar.
11. Metoda sipas pretendimit 10, **karakterizuar në atë që** hapi (b1) kryhet në një kompartiment të parë, kompartimenti I parë në fjalë është i pajisur me mjete konveksioni dhe/ose për ngrohje paraprake shtrati të lëngëzuar.
12. Metoda sipas pretendimit 11, **karakterizuar në atë që** hapi (b2) kryhet në një kompartiment të dytë, ku kompartimenti i dytë në fjalë është i pajisur me mjete ngrohëse me rrezatim.
13. Metoda sipas pretendimit 12, **karakterizuar në atë që** hapi (c) kryhet në një kompartiment të tretë, ku kompartimenti në fjalë është i pajisur me mjete të kontrollimit të temperaturës dhe trysnisë.
14. Metoda sipas pretendimit 13, **karakterizuar në atë që** hapi (d) kryhet në një kompartiment të katërt, ku kompartimenti në fjalë është i pajisur me mjete konveksioni dhe/ose freskimi me përçueshmëri.
15. Metoda sipas pretendimit 13 ose 14, **karakterizuar në atë që** nxehtësia e çliruar nga reaksioni në hapin (c) përftohet në kompartimentin e tretë dhe riciklohet në njërin ose në të dy nga kompartimentet e parë dhe të dytë dhe/ose për të tharë biomasën e nevojshme në hapin (a).
16. Metoda sipas secilit nga pretendimet e mëparshme, **karakterizuar në atë që** gazet e gjeneruara në hapat (b) dhe (c) riqarkullohen në drejtimin e kundërt të metodës, kundër rrymës së materialit.
17. Metoda sipas secilit nga pretendimet e mëparshme, **karakterizuar në atë që** biomasa është një biomasë lignocelulozike që përfshin të paktën një përbërës të zgjedhur nga hemiceluloza, celuloza, linjina, karbohidratet dhe oligosakaridet.
18. Metoda sipas secilit nga pretendimet e mëparshme, **karakterizuar në atë që** hapi (b) kryhet brenda një kazani avulli të një njësie gjenerimi elektrike dhe/ose termale.
19. Metoda sipas secilit nga pretendimet e mëparshme, **karakterizuar në atë që** mund të impementohet në mungesë të ndonjë rezerve gazi inert të jashtëm.
20. Një biokarburant i përfutueshëm nga metoda sipas secilit nga pretendimet 1 deri në 19, biokarburanti në fjalë ka një përmbajtje karboni më të lartë sesa 80% të masës dhe një përmbajtje oksigjeni në një përmbajtje më të ulët ose të barabartë me 10% të masës.
21. Biokarburanti sipas pretendimit 20, **karakterizuar në atë që** ai ka një vlerë më të ulët kalorifike (LCV) prej të paktën 30MJ/kg.

(97) EP3395814 / 06/04/2022

(96) 18177131.2 / 23/10/2014

(22) 23/06/2022

(21) AL/P/ 2022/329

(54) **FRENUES TË RECEPTORIT TË FAKTORIT TË RITJES SË FIBROBLASTIT**
13/10/2022

(30) 201361895472 P 25/10/2013 US and 201461927782 P 15/01/2014 US

(71) Blueprint Medicines Corporation

45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, US

(72) HODOUS, Brian L. (250 Chestnut Street, Cambridge, MA 02139); BIFULCO, Neil Jr. (15 Lillian Avenue, Sudbury, MA 01776); DIPIETRO, Lucian V. (37 Centennial Avenue, Gloucester, MA 01930)

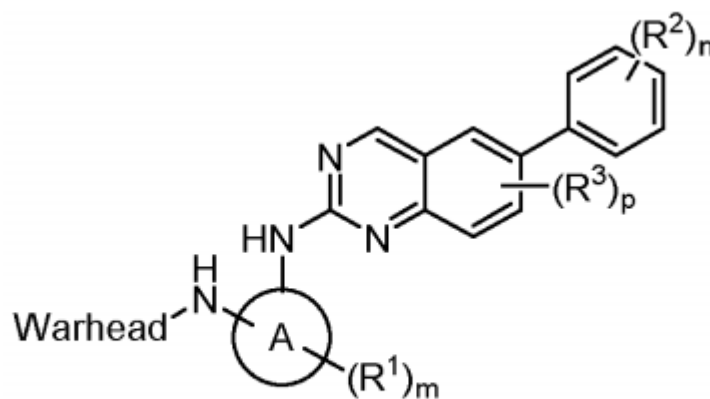
;MIDUTURU, Chandrasekhar V. (c/o Blueprint Medicines Corporation 45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një komponim i Formulës I, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme



Formula I

ku

warhead është një pjesë e aftë të formojë një lidhje kovalente me një nukleofil;

unaza A është tetrahidrofurani ose tetrahidropirani ;

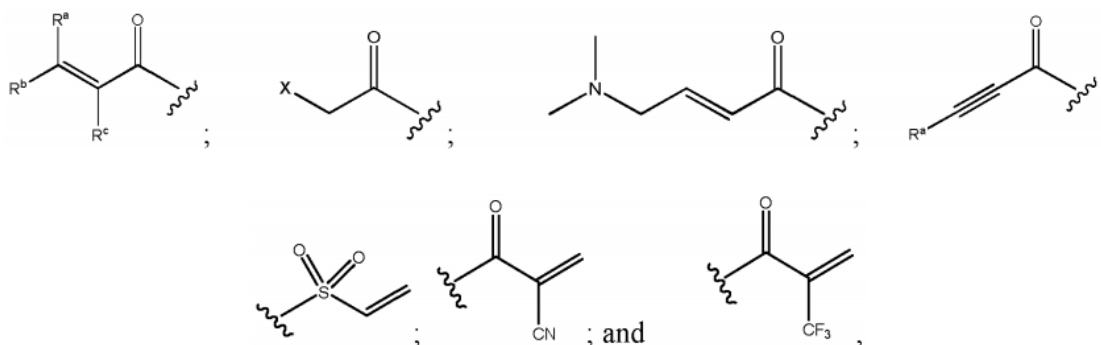
secila nga R¹ dhe R² është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, ciano, C₁₋₆alkoksi, hidroksi, okso, amino, amido, alkil, urea, C₁₋₆ alkil, dhe heterociklil, ku secili nga C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkil, dhe heterociklil është zëvendësuar opsionalisht me 0-5 grupe të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, hidroksi, amino, ciano, dhe heterociklil ;

R³ është halo ;

n është 0-4; dhe

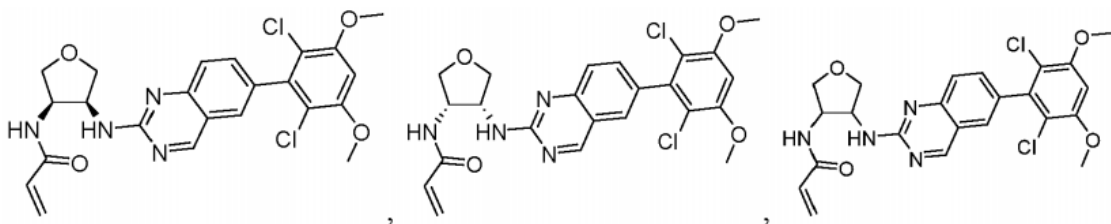
p është 0-2,

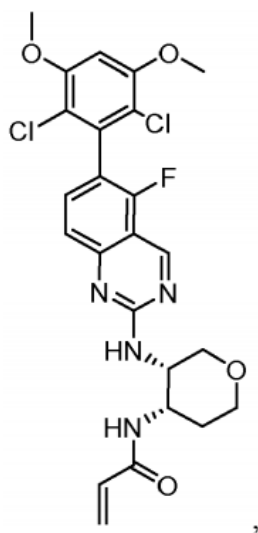
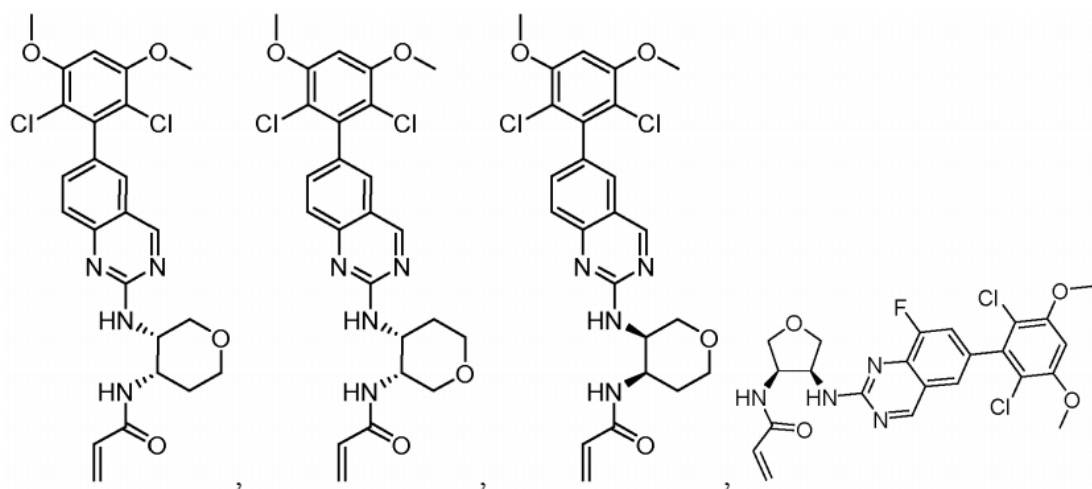
ku warhead është zgjedhur nga :



ku X është një grup që largohet, dhe secila nga R^a , R^b , dhe R^c është , në mënyrë të pavarur , H, C_{1-4} alkil I zëvendësuar ose I pazëvendësuar, C_{1-4} cikloalkil I zëvendësuar ose I pazëvendësuar, ose ciano.

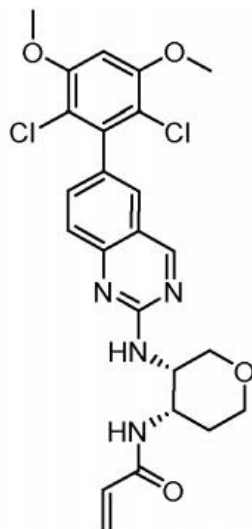
2. Komponimi I pretendimit 1, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku secila nga R^1 dhe R^2 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, ciano, C_{1-6} alkoksi, hidroksi, okso, amino, amido, alkil, urea dhe C_{1-6} alkil, ku secili nga C_{1-6} alkoksi dhe C_{1-6} alkil është zëvendësuar opsionalisht me 0-5 grupe të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, hidroksi, amino, ciano, dhe heterociklil.
3. Komponimi I pretendimit 1, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku secila nga R^1 dhe R^2 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, ciano, C_{1-6} alkoksi, hidroksi, okso, amino, amido, alkil, urea dhe C_{1-6} alkil, dhe heterociklil.
4. Komponimi I pretendimit 1, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku secila nga R^1 dhe R^2 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, ciano, C_{1-6} alkoksi, hidroksi, okso, amino, amido, alkil, urea dhe C_{1-6} alkil.
5. Komponimi I secilit nga pretendimet 1-4, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku grupi Warhead, së bashku me fqinjin N të Formulës I, është zgjedhur nga akrilamid dhe propargil amid.
6. Një komponim I zgjedhur nga





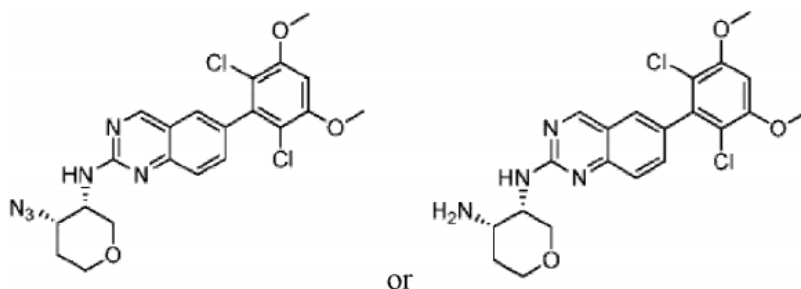
dhe krijëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

7. Komponimi ose krijëra farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 6, që është:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

8. Një përbërje farmaceutike që përfshin një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm dhe një komponim ose kripë farmaceutikisht të pranueshme sipas secilit nga pretendimet 1-7.
9. Një komponim ose kripë farmaceutikisht e pranueshme sipas seclit nga pretendimet 1-7, ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 8, për përdorim në terapi.
10. Një komponim ose kripë farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjërit prej pretendimet 1-7, ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 8, për përdorim në trajtimin e një kanceri të zgjedhur nga kanceri I gjirit, kanceri I vezoreve, kanceri I mushkerive, kanceri I mëlçisë, dhe një sarkoma.
11. Komponimi , kripa farmaceutikisht e pranueshme, ose përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 10, ku kanceri ndërmjetësohet nga FGFR-4, ose është karakterizuar nga amplifikimi I FGFR-4, mbishprehja e FGFR-4, amplifikimi I FGF-19, ose mbishprehja e FGF-19.
12. Komponimi , kripa farmaceutikisht e pranueshme, ose përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 10 ose 11, ku kanceri është karcinoma hepatocelulare.
13. Një komponim ose kripë farmaceutikisht e pranueshme sipas secilit nga pretendimet 1-7, ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 8, për përdorim në trajtimin e hiperlipidemisë.
14. Një komponim që është



(11) **11120**

(97) EP3303715 / 13/04/2022

(96) 16807027.4 / 08/06/2016

(22) 23/06/2022

(21) AL/P/ 2022/330

(54) **DHOME SIGURIE E ZGJERUESHME**

13/10/2022

(30) 23928215 08/06/2015 IL

(71) Klein, Amos

27 HaNoter Street, 2630743 Haifa, IL

(72) Klein, Amos (27 HaNoter Street, 2630743 Haifa)

(74) Aleksandra Mecaj

Rr. Reshit Collaku, Pall. Shallvare, shk. 5, ap.70/4, Tiranë

(57)

1. Një dhomë sigurie e zgjerueshme, më pas referuar si një DHSZ, (10) duke përcaktuar në pozicionin e saj funksional një hapësirë të mbrojtur

brenda saj, dhoma e sigurisë e zgjerueshme që përmban:

një strukturë kryesore në drejtim vertikal (18),

një palë mure anësore (50) të lidhura në mënyrë të varur me strukturën kryesore në drejtim vertikal (18),

një mur i pasmë (20) paralel me dhe i lidhur në mënyrë të pandryshuar brenda strukturës kryesore në drejtim vertikal (18),

një mur ballor (52) paralel me strukturën kryesore në drejtim vertikal (18) dhe i lidhur në mënyrë të varur me muret anësore (50),

në të cilin duke vendosur DHSZ (10) në një drejtim të zgjerueshëm lëviz muri ballor (52) në një drejtim përpara dhe larg nga struktura kryesore në drejtim vertikal (18),

karakterizuar në atë që

struktura kryesore në drejtim vertikal (18) ka një formë "U" të kthyer përmbys dhe është lidhur vertikalisht me binarët e ulët (14), struktura kryesore në fjalë në drejtim vertikal (18) që përmbahen në të pjesët e zgjerueshme të DHSZ (10) në pozicionin e palosur, DHSZ (10) ka trashësinë në shkallën prej 15 në 30 cm dhe është vetë-qëndruese kur është në pozicion të palosur.

2. DHSZ sipas pretendimit 1, në të cilin secili prej mureve anësore (50) që përmban një seksion ballor të murit anësor (56) që është lidhur në mënyrë të varur me seksionin e mbrapmë të murit anësor (58), dhe në të cilin të paktën një prej mureve anësore (50) ose murit ballor (52) që përmban një derë (64) për të mundësuar kalimin e njerëzve brenda hapësirës së mbrojtur.

3. DHSZ sipas pretendimit 1, që përmban më tej një cati (24) që është lidhur në mënyrë të varur me strukturën kryesore me drejtim vertikal (18) nëpërmjet menteshave nga catia (28) dhe një dysheme (36) që është lidhur në mënyrë të varur me strukturën kryesore në drejtim vertikal (18) nëpërmjet menteshave nga dyshemeja (38), dhe në të cilën cdo anë e mureve anësore (50) përmban një seksion ballor të murit anësor (56) që është lidhur në mënyrë të varur me një seksion të pasmë të murit anësor (58) nëpërmjet menteshave anësore (60).

4. DHSZ sipas pretendimit 3, në të cilin muri i pasmë (20) është paralel me strukturën kryesore me drejtim vertikal (18) dhe e lidhur në mënyrë të pandryshueshme me të.

5. DHSZ sipas pretendimit 4, në të cilin në një pozicion të palosur të DHSZ (10), catia (24), dyshemeja (36), muri ballor (52), secili seksion ballor i murit anësor (56) dhe secili prej seksioneve të pasmë të murit anësor (58) janë paralele me murin e pasmë (20).

6. DHSZ sipas pretendimit 4, në të cilin në një pozicion funksional të DHSZ, muri ballor (52) është paralel me murin e pasmë (20) dhe e distancuar larg prej tyre, dhe në të cilën secili prej mureve anësore (50) është distant nga ana tjetër e murit (50), dhe në të cilin çdo seksion ballor i murit anësor (56) formon një kënd më të madh se 150° me seksion të pasmë të afërt të murit anësor (58), dhe cati (24) është paralel me dyshemenë (36), e distancuar larg nga to, dhe duke mbuluar fundin e sipërm të murit të murit anësor (52) dhe të mureve anësore (50).

7. DHSZ sipas pretendimit 1, në të cilën muri ballor (52) dhe muret anësore (50) janë dhënë në një pjesë më të brendshme të saj me binarët e depos, në të cilat mund të vendosen panele mbrojtëse, dhe në të cilin panelet mbrojtëse janë të afta që të qëndrojnë në këmbë ndaj sulmeve më të larta balistike.

8. DHSZ sipas pretendimit 1, në të cilën muri ballor (52), muret anësore (50) dhe catia (24) janë rezistente ndaj plumbave.

9. DHSZ sipas pretendimit 1, në të cilën muret anësore (50) janë lidhur me strukturën kryesore në fjalë me drejtim vertikal (18) nëpërmjet krahëve që janë konfiguruar për të mundësuar lëvizjen e mureve larg dhe/ose në drejtim të strukturës me drejtim vertikal (18).

10. DHSZ sipas pretendimit 3, në të cilën catia (24) është lidhur me strukturën kryesore në fjalë në drejtim vertikal (18) nëpërmjet pistonave (26) të konfiguruar për të mundësuar rrotullimin e catisë (24) rreth menteshave (28) që lidhin catinë me strukturën në drejtim vertikal (18).

11. DHSZ sipas pretendimit 3, në të cilën dyshemeja (36) është lidhur me strukturën kryesore në fjalë në drejtim vertikal (18) nëpërmjet pistonave (34) të konfiguruar për të mundësuar rrotullimin e dyshemesë (36) rreth menteshave (38) që lidhin dyshemenë me strukturën në drejtim vertikal (18).

12. DHSZ sipas pretendimit 1, që jep më tej një kontrollues (29) të aftë që të marrë një sinjal që të fillojë vendosje automatike të DHSZ në një mënyrë të kontrolluar.

13. Metodë e vendosjes së DHSZ sipas pretendimit 5 nga një pozicion i palosur, metoda përfshin:

kthimin e catisë (24) në një lëvizje rrethore ngritëse rreth menteshave të catisë (28) në mënyrë të tillë që një kënd i brendshëm i krijuar midis catisë dhe murit të pasmë (20) në të cilin këndi i brendshëm në fjalë është më i gjerë se 90° ;

kthimin e dyshemesë (36) në një lëvizje rrethore zbritëse rreth menteshave të dyshemesë (38) derisa dyshemeja është pingul me murin e pasmë (20);

pas kthimit të dyshemesë (34), lëvizja e murit ballor (52) në një drejtim përpara dhe larg nga muri i pasmë (20) derisa muret anësore (50) janë përafuar thelbësisht; dhe zbritja e catisë (24) deri sa ngjitet me fundin e sipërm të murit të murit ballor (52) dhe të mureve anësore (50).

14. Metoda e pretendimit 13, në të cilën vendosja e DHSZ nga pozicioni i palosur në pozicion funksional është mbajtur në mënyrë automatike.

15. Metoda sic pretendohet në Pretendimin 13, në të cilën gjatë lëvizjes së murit ballor (52) në një drejtim përpara cdo seksion ballor i murit anësor (56) formon një kënd më të madh se 150° me seksion të pasmë të murit anësor të afërt (58).

(11) **11123**

(97) EP3253865 / 22/06/2022

(96) 16746922.0 / 05/02/2016

(22) 27/06/2022

(21) AL/P/ 2022/335

(54) **METODAT PËR RRRITJEN E EFEKTSHMËRISË TË QELIZAVE IMUNE TERAPEUTIKE**
14/10/2022

(30) 201562112765 P 06/02/2015 US and 201562130970 P 10/03/2015 US

(71) National University of Singapore

21 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119077, SG

(72) CAMPANA, Dario (c/o National University of Singapore Yong Loo Lin School of Medicine Department of Paediatrics 21 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119077) ; KAMIYA, Takahiro (c/o National University of Singapore Yong Loo Lin School of Medicine Department of Paediatrics 21 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119077)

(74) Gentjan Hasa

Rruga "Besim Alla" Pallati Dilo, Shkalla 2, Ap 25, Yzberisht, Tirane

(57)

1. Një qelizë imune e inxhinierizuar përmban një acid nukleik të parë që përmban një sekuencë nukleotide që kodon një receptor atigjen kimerik (CAR) dhe një acid nukleik të dytë që përmban një sekuencë nukleotide që kodon një antitруп i lidhur te një domen lokalizimi,

ku antitрупi lidhet me:

një faktor në një kompleks të receptorit (TCR) të qelizës CD3/T të zgjedhur prej grupit të përbër nga CD3ε, TCRα, TCRβ, TCR7, TCRδ, CD3δ, CD37, ose CD3ζ; ose një receptor që rregullon ngadalë përgjigjen imune të zgjedhur prej grupit të përbër nga proteina e vdekje e qelizave 1 të programuara (PD-1), proteina citotoksike e lidhur me limfocitet T 4 (CTLA-4), imunoglobulina e qelizave T dhe mucin-domen që përmban-3 (Tim3), receptor vrasës i ngjashëm me imunoglobulinën (KIR) 2DL1, KIR2DL2/DL3, dhe NKG2A; dhe

ku antitрупi i lidhur te domeni lokalizues rregullon ngadalë shprehjen e sipërfaqes qelizore të faktorit ose receptorit.

2. Qeliza imune e inxhinierizuar e pretendimit 1, ku qeliza imune e inxhinierizuar është një qelizë T e inxhinierizuar, një qelizë vrasëse natyrale (VN) e inxhinierizuar, një qelizë T/VN e inxhinierizuar, një monocit i inxhinieruar, një makrofag i inxhinieruar, ose një qelizë dendritike e inxhinieruar.
3. Qeliza imune e inxhinierizuar e pretendimit 1, ku RAK është anti-CD19-4-1BB-CD3ζ CAR.

4. Qeliza immune e inxhenierizuar e pretendimit 1, ku antitrupi është një fragment i vetëm i zinxhirit të ndryshueshëm (scFv).
5. Qeliza immune e inxhenierizuar e pretendimit 1 ose 4, ku antitrupi ose scFv që lidh CD3 ϵ përmban një zinxhir të rënd të ndryshueshëm (ZR) që përmban të paktën 85% sekuencë identike me SEQ ID NO:12 dhe një zinxhir të lehtë të ndryshueshëm (ZL) që përmban të paktën 85% sekuencë identike me SEQ ID NO:13.
6. Qeliza immune e inxhenierizuar e pretendimit 1 ose 4, ku antitrupi ose scFv që lidh NKG2A përfshin një zinxhir të rënd të ndryshueshëm (ZR) që përmban të paktën 85% sekuencë identike me SEQ ID NO:32 dhe një zinxhir i lehtë i ndryshueshëm (ZL) që përmban të paktën 85% sekuencë identike me SEQ ID NO:33.
7. Qeliza immune e inxhenierizuar e pretendimit 1 ose 4, ku antitrupi ose scFv që lidh KIR2DL1 dhe KIR2DL2/DL3 përfshin një zinxhir të rënd të ndryshueshëm (ZR) që përmban të paktën 85% sekuencë identike me SEQ ID NO:36 dhe një zinxhir i lehtë i ndryshueshëm (ZL) që përmban të paktën 85% sekuencë identike me SEQ ID NO:37.
8. Qeliza immune e inxhenierizuar e pretendimit 1, ku domeni lokalizues përmban një retikulumin endoplazmatik (ER) ose sekuencë të mbajtjes së Golgi-it; një sekuencë lokalizimi proteazomi; një sekuencë domeni transmembranor që rrjedh nga CD8 α , CD8 β , 4-1BB, CD28, CD34, CD4, Fc ϵ R1 γ , CD16, OX40, CD3 ζ , CD3 ϵ , CD3 γ , CD3 δ , TCR α , CD32, CD64, VEGFR2, FAS, or FGFR2B.
9. Qeliza immune e inxhenierizuar e pretendimit 8, ku ER ose sekuenca e mbajtjes së Golgi-it përmban sekuencën aminacidi KDEL (SEQ ID NO:4), KKXX (SEQ ID NO:9), KXD/E (SEQ ID NO:10), ose YQRL (SEQ ID NO:11), ku X është çdo aminacid ose sekuenca e lokalizimit të proteazomit që përfshin një motiv PEST.
10. Qeliza immune e inxhenierizuar e pretendimit 1, për përdorim në trajtimin e kancerit te një subjekt.
11. Qeliza immune e inxhenierizuar për përdorim e pretendimit 10, ku qeliza është e përshtatshme për t'u administruar brenda subjektit me infuzion intravenoz, infuzion intra-arterial, injektim direkt brenda tumorit dhe/ose perfuzion i shtratit të tumorit pas operacionit, transplantimi në një vend të tumorit me skelë artificiale, administrimi intratekal, ose administrimi intraokular.
12. Qeliza immune e inxhenierizuar për përdorim e pretendimit 10, ku kanceri është kancer solid ose një hematologjik malinj.
13. Një metodë invitro për prodhimin e qelizës immune e inxhinierizuar e pretendimit 1, metoda përfshin:

futjen në një qelizë imune të një acidi nukleik që përmban një sekuencë nukleotide që kodon një receptor antigjen kimerik dhe një acid nukleik që përmban një sekuence nukleotide që kodon një antitrop i lidhur te një domen lokalizimi, ku antitropi lidhet me:

një faktor në një kompleks të receptorit (TCR) të qelizës CD3/T të zgjedhur prej grupit të përbër nga CD3 ϵ , TCR α , TCR β , TCR γ , TCR δ , CD3 δ , CD37, or CD3 ζ ; ose një receptor që rregullon ngadalë përgjigjen imune të zgjedhur prej grupit të përbër nga proteina e vdekje e qelizave 1 të programuara (PD-1), proteina citotoksike e lidhur me limfocitet T 4 (CTLA-4), imunoglobulina e qelizave T dhe mucin-domen që përmban-3 (Tim3), receptor vrasës i ngjashëm me imunoglobulinën (KIR) 2DL1, KIR2DL2/DL3, dhe NKG2A; dhe

ku antitropi i lidhur te domeni lokalizues rregullon ngadalë shprehjen e sipërfaqes qelizore të faktorit ose receptorit, duke prodhuar kështu një qelizë imune të inxhinieruar.

(11) **11111**

(97) EP3440076 / 01/06/2022

(96) 17716312.8 / 05/04/2017

(22) 04/07/2022

(21) AL/P/ 2022/345

(54) **AMIDET HETEROCIKLIKE TË DOBISHME SI MODULATORË TË PROTEINËS**

13/10/2022

(30) 201662319358 P 07/04/2016 US; 201762461301 P 21/02/2017 US and 201762461975 P 22/02/2017 US

(71) GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

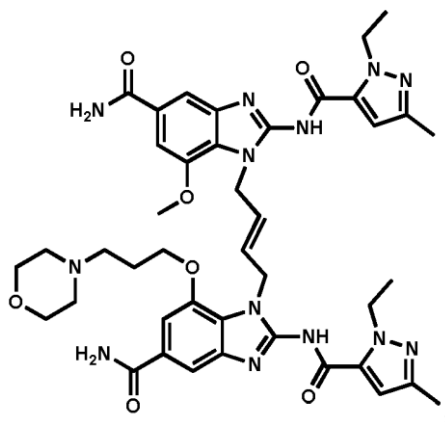
(72) YE, Guosen (1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); KANG, Jianxing (1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); LEISTER, Lara Kathryn (1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); RAMANJULU, Joshi M. (1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); ZHANG, Daohua (1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); CHARNLEY, Adam Kenneth (1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); DARCY, Michael G. (709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406); DODSON, Jason W. (709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406); DONG, Xiaoyang (1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); HUGHES, Terry V. (1705 Glenn Lane, Blue Bell, PA 19422); LIAN, Yiqian (1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); LI, Yue (709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406); MEHLMANN, John F. (1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); NEVINS, Neysa (1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); ROMANO, Joseph J. (1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426); WANG, Gren Z. (1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426)

(74) Gazmir Isakaj

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

(57)

1. Një përbërje e cila është (E)-1-(4-(5-karbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karboksamido)-7-(3-morfolinopropoksi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karboksamido)-7-metoksi-1H-benzo[d]imidazole-5-karboksamid që ka strukturën e



ose një tautomer i saj,

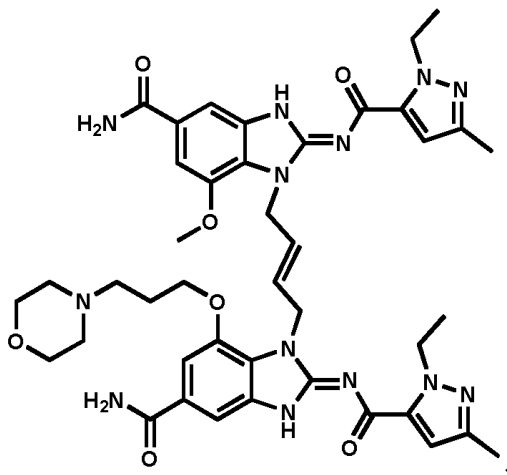
ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme,

ose një i hidrat i saj.

2. Përbërja sipas pretendimit 1, e cila është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e (*E*)-1-(4-(5-karbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karboksamido)-7-(3-morfolinopropoksi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karboksamido)-7-metoksi-1H-benzo[d]imidazole-5-karboksamid, ose një tautomer i saj.

3. Përbërja sipas pretendimit 1, e cila është (*E*)-1-(4-(5-karbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karboksamido)-7-(3-morfolinopropoksi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karboksamido)-7-metoksi-1H-benzo[d]imidazole-5-karboksamid, ose një tautomer i saj.

4. Përbërja sipas pretendimit 1, e cila është (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-karbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoksi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-metoksi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazole-5-karboksamid që ka strukturën e



ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme,

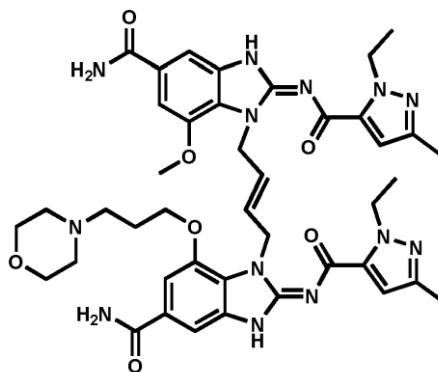
ose një hidrat i saj.

5. Përbërja sipas pretendimit 4, e cila është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-karbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoksi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-metoksi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazole-5-karboksamid.

6. Përbërja sipas pretendimit 4, e cila është (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-karbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoksi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-metoksi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazole-5-karboksamid.

7. Përbërja sipas pretendimit 1, e cila është (*Z*)-1-((*E*)-4-((*Z*)-5-karbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-(3-

morfolinopropoksi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-metoksi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazole-5-karboksamid që ka strukturën e



ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme,

ose një hidrat i saj.

8. Përbërja sipas pretendimit 7, e cila është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-karbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoksi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-metoksi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazole-5-karboksamid.

9. Përbërja sipas pretendimit 7, e cila është (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-karbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoksi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karbonil)imino)-7-metoksi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazole-5-karboksamid.

10. Përbërja sipas pretendimit 1, e cila është tris hidroklorur i (E)-1-(4-(5-karbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karboksamido)-7-(3-morfolinopropoksi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazole-5-karboksamido)-7-metoksi-1H-benzo[d]imidazole-5-karboksamid, ose një tautomer i saj.

11. Një kompozim farmaceutik që përfshin përbërjen, një tautomer të saj, një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, ose një hidrat të saj sipas cilido prej pretendimeve 1-10, dhe një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

12. Një përbërje, një tautomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një hidrat i saj sipas cilido prej pretendimeve 1-10 për përdorim në terapi.

13. Një përbërje, një tautomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një hidrat i saj sipas cilido prej pretendimeve 1-10 për përdorim në trajtimin e një sëmundje të ndërmjetësuar nga STING.

14. Përbërja, një tautomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një hidrat i saj për përdorim siç përcaktohet në pretendimin 13, ku sëmundja është kancer.

15. Përbërja, një tautomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një hidrat i saj për përdorim siç përcaktohet në pretendimin 13, ku sëmundja është një tumor i ngurtë.

16. Përbërja, një tautomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një hidrat i saj për përdorim siç përcaktohet në pretendimin 14, ku kanceri është leuçemi mieloide akute (AML).

17. Një kombinim që përmban një përbërje, një tautomer të saj, një kripë të saj farmaceutikisht të pranueshme, ose një hidrat sipas cilido prej pretendimeve 1-10 dhe një imuno-modulator.

18. Kombinimi siç përcaktohet në pretendimin 17, ku imuno-modulatori është një agjent anti-PD-L1.

19. Kombinimi siç përcaktohet në pretendimin 17, ku imuno-modulatori është një antagonist i PD-1.

20. Kombinimi siç përcaktohet në pretendimin 19, ku antagonisti i PD-1 është një antitrop anti-PD-1 i cili është pembrolizumab.

(96) 17785218.3 / 10/04/2017

(22) 06/07/2022

(21) AL/P/ 2022/354

(54) METODE PER TRAJTIMIN E PURINES PER PRODHIMIN E NJE PRODUKTI ME FUQI KALORIFIKE TE LARTE

13/10/2022

(30) 2016931 19/04/2016 CL

(71) Sociedad de Inversiones y Rentas Tricao S.p.A.

5420, Cerro El Plomo oficina 1903, Las Condes, Santiago, CL

(72) CARABALL UGARTE, José (77, Los Cipreses, Rocas de Santa Domino Código Postal 2720330 San Antonio)

(74) Vladimir Nika

Rr. Fadil Rada Pall. Gener 2, Shk. C, Nr. 2/1, Tiranë

(57)

1. Metodë për trajtimin e jashtëqitjeve të kafshëve për marrjen e një produkti me vlerë të lartë kalorifike, në formën e peletave ose briketave të linjinës, që përfshin hapat e mëposhtëm: (i) futjen e materialit në një rezervuar larës fizik dhe/ose kimik, ku materiali zgjidhet nga hapi a), hapi b) ose hapi c): a) transportimi i materialit nga një basen në rezervuarin e larjes fizike dhe/ose kimike me anë të një vidhe transportuese që ka një filtër të lëngshëm; b) pompimi i materialit nga një basen përmes një zorre në një ndarës të parë lëngu dhe të ngurtë, furnizimi me ujë në ndarësin e parë lëngu dhe të ngurtë për të marrë një fraksion të parë të lëngshëm dhe një fraksion të parë të ngurtë, dhe depozitimi i fraksionit të parë të ngurtë në rezervuarin e larjes fizike dhe/ose kimike; c) furnizimi me material në rezervuarin e larjes fizike dhe/ose kimike, ku materiali i mbeturinave është mbetja nga ndarësit e lëngut dhe të ngurtë që vinë nga basenet dhe/ose impiantet e biogazit ose të akumulimit të plehut; (ii) furnizimi me një rrjedhje të vazhdueshme uji në rezervuarin e larjes fizike dhe/ose kimike; (iii) larja e materialit me lëvizje rrotulluese dhe ultratinguj dhe tërheqjen e ujit për të marrë një material të pastër; (iv) ndarjen e materialit të pastër në një fraksion të dytë të lëngët dhe një fraksion të dytë të ngurtë në një rezervuar të ri ndarës lëngu dhe të ngurtë që ka një pllakë magnetike; (v) shtypja ose centrifugimi i fraksionit të dytë të ngurtë për të marrë një material të dehidratuar; (vi) tharja e materialit të dehidratuar duke përdorur ajër të nxehtë për të marrë një material të tharë; (vii) copëtimi dhe shtypja e materialit të tharë për të marrë një material të përpunuar; dhe (viii) peletizimi i materialit të përpunuar për të marrë peletat e linjinës. 2. Metodë për marrjen e peletave ose briketave të linjinës sipas pretendimit 1, ku materiali është pleh kafshësh.

2. Metodë për marrjen e peletave ose briketave të linjinës sipas pretendimit 1, ku materiali është pleh kafshësh.

(11) **11110**

(97) EP3703658 / 04/05/2022

(96) 18811407.8 / 31/10/2018

(22) 06/07/2022

(21) AL/P/ 2022/355

(54) NANOGRIMCA LIPIDE PËR SHPËRNDARJEN E ARN SË MODIFIKUAR QË KODON NJË POLIPEPTID VEGF-A

11/10/2022

(30) 201762579671 P 31/10/2017 US

(71) AstraZeneca AB

, 151 85 Södertälje, SE

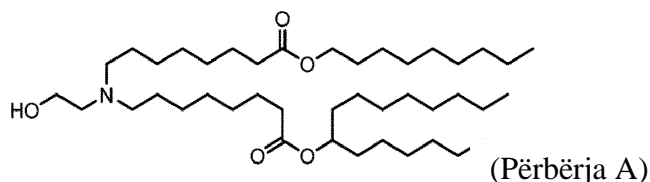
(72) BENENATO, Kerry (415 Lincoln Road, Sudbury MA 01776); HANSSON, Kenny, Mikael

(AstraZeneca AB, SE-431 83 Mölndal); WÅGBERG, Maria (AstraZeneca AB, SE-431 83 Mölndal);

PÅLSSON, Annika (AstraZeneca AB, SE-431 83 Mölndal) ;FRITSCHÉ-DANIELSON, Regina (AstraZeneca AB, SE-431 83 Mölndal)
(74) KRENAR LOLOÇI
Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri
(57)

1. Një nanogrimcë që përfshin

(i) një përbërës lipid që përfshin një përbërje që ka strukturën

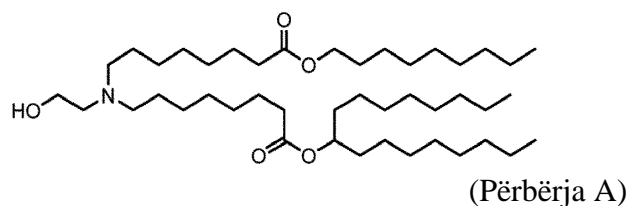


, dhe

(ii) një ARN të modifikuar që përfshin çdo njërin prej SEQ ID NOs: 1 dhe 3-5, që kodon një polipeptid VEGF-A të SEQ ID NO: 2.

2. Një kompozim farmaceutik që përfshin

(a) të paktën një nanogrimcë që përfshin (i) një përbërës lipid që përfshin një përbërje që ka strukturën



, dhe (ii) një ARN të modifikuar që përfshin çdo njërin prej SEQ ID NOs: 1 dhe 3-5, që kodon një polipeptid VEGF-A të SEQ ID NO: 2; dhe

(b) një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

3. Nanogrimca e pretendimit 1, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 2, ku përbërësi lipid përfshin më tej një fosfolipid, një lipid strukturor, dhe/ose një lipid PEG; ku fosfolipidi është i zgjedhur nga grupi i përbërë prej 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolinë (DSPC), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine (DOPE), 1,2-dilinoleoil-sn-glicero-3-fosfokolinë (DLPC), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfokolinë (DMPC), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfokolinë (DOPC), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfokolinë (DPPC), 1,2-diundekanoil-sn-glicero-3-fosfokolinë (DUPC), 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfokolinë (POPC), 1,2-di-O-oktadecenil-sn-glicero-3-fosfokolinë (18:0 Diether PC), 1-oleoil-2-kolesterilhemisuksinoii-sn-

glicero-3-fosfokolinë (OChemPC), 1-hekzadecil-sn-glicero-3-fosfokolinë (C16 Liso PC), 1,2-dilinoleoil-sn-glicero-3-fosfokolinë, 1,2-diarakidonoil-sn-glicero-3-fosfokolinë, 1,2-didocosahekzaenoil-sn-glicero-3-fosfokolinë, 1,2-diphitanoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine (ME 16.0 PE), 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine, 1,2-dilinoleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine, 1,2-dilinoleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine, 1,2-diarakidonoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine, 1,2-didocosahekzaenoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine, 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-(1-glicerol) kripë natrium (DOPG), sfingomielin, dhe përzierje të tyre;

lipidi strukturor është i zgjedhur nga grupi i përbërë prej kolesterol, fekosterol, sitosterol, ergosterol, kampesterol, stigmasterol, brasikasterol, tomatidine, acid ursolik, alfa-tokoferol, dhe përzierje të tyre; dhe/ose

lipidi PEG është i zgjedhur nga grupi i përbërë prej një fosfatidiletanolamine të PEG-modifikuar, një acid fosfatidik të PEG-modifikuar, një ceramid të PEG-modifikuar, një dialkilaminë të PEG-modifikuar, një diacilglicerol të PEG-modifikuar, një dialkillicerol të PEG-modifikuar, dhe përzierje të tyre.

4. Nanogrimca e pretendimit 1, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 2, ku përbërësi lipid përfshin më tej një fosfolipid që është DSPC, një lipid strukturor që është kolesterol, dhe/ose një lipid PEG që është PEG-DMG.

5. Nanogrimca sipas çdo njërit prej pretendimeve 1, 3 dhe 4, ose kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 2-4, ku raporti N:P është nga rreth 2:1 deri në rreth 30:1, opsionalisht rreth 5.67:1 ose rreth 3:1.

6. Nanogrimca sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 dhe 3-5, ose kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 2-5, ku raporti wt/wt i përbërësit lipid ndaj ARN së modifikuar është nga rreth 10:1 deri në rreth 100:1, opsionalisht rreth 20:1 ose rreth 10:1.

7. Nanogrimca sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 dhe 3-6, ose kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 2-6, ku nanogrimca ka një diametër mesatar nga rreth 50nm deri në rreth 100nm.

8. Kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 2-7, ku kur administrohet te një ind gjitar ose një subjekt, kompozimi farmaceutik rezulton në

(a) një përqendrim maksimal të vëzhguar në plazmë dhe/ose në inde, C_{max} , të polipeptidit VEGF-A të SEQ ID NO: 2 deri në rreth 450 pg/ml plazëm ose pg/mg ind; ose

(b) një sipërfaqe totale nën kurbën e përqendrimit të plazmës dhe/ose indit, AUC_{0-t} , të polipeptidit VEGF-A të SEQ ID NO: 2 deri në rreth 5,500 pg*h/ml plazëm ose pg*h/mg ind.

9. Kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 2-7, ku kur administrohet te një ind gjitar ose një subjekt, kompozimi farmaceutik rezulton në

(a) prodhimi i më shumë se rreth 400 pg/mg ind të polipeptidit VEGF-A të SEQ ID NO: 2 brenda 8 orëve; ose

(b) prodhimi i më shumë se rreth 1 pg/mg ind të polipeptidit VEGF-A të SEQ ID NO: 2 për deri në 6 ditë.

10. Kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 2-9, ku eksipienti farmaceutikisht i pranueshëm është zgjedhur nga një tretës, mjedis shpërndarës, hollues, shpërndarje, ndihmës pezullues, agjent aktiv sipërfaqësor, agjent izotonik, trashësues ose emulsifikues, ruajtës, polimer, peptid, proteinë, qelizë, hialuronidazë, dhe përzierje të tyre.

11. Nanogrimca sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 dhe 3-7 ose një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 2-10 për përdorim në një metodë për promovimin dhe/ose përmirësimin e shërimit të plagës në një subjekt.

12. Nanogrimca ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 11, ku metoda përfshin administrimin e nanogrimcës ose kompozimit farmaceutik në mënyrë intradermale.

13. Nanogrimca ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 11, ku përqëndrimi i ARN së modifikuar është nga rreth 0.01 mg/kg deri në rreth 10 mg/kg.

14. Nanogrimca ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 11, ku subjekti vuan nga diabeti.

15. Nanogrimca ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 11, ku plaga është një plagë kirurgjikale, një djegie, një plagë abrazive, një vend i biopsisë së lëkurës, një plagë kronike, një dëmtim (p.sh., një plagë dëmtimi traumatik), një plagë transplantit, një plagë diabetike, një ulçer diabetike (p.sh., ulçer e këmbës diabetike), një ulçer presioni, plagë shtrati, dhe kombinime të tyre.

(97) EP3718565 / 27/04/2022

(96) 20164728.6 / 21/10/2016

(22) 13/07/2022

(21) AL/P/ 2022/362

(54) **VAKSINAT E VIRUSIT RESPIRATOR**

13/10/2022

(30) 201562244802 P 22/10/2015 US; 201562244813 P 22/10/2015 US; 201562244837 P 22/10/2015 US; 201562244946 P 22/10/2015 US; 201562245031 P 22/10/2015 US; 201562247297 P 28/10/2015 US; 201562247362 P 28/10/2015 US; 201562247394 P 28/10/2015 US and 201562247483 P 28/10/2015 US

(71) ModernaTX, Inc.

200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, US

(72) CIARAMELLA,, Giuseppe (1 Hawes Road, Sudbury, MA 01776) ;HIMANSU,, Sunny (23 Fernway, Winchester, MA 01890)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një vaksinë ARN (mARN) mesazhiere e betakoronavirusit (BetaCoV) që përfshin të paktën një polinukleotid mARN që ka një kornizë të hapur leximi që kodon të paktën një polipeptid antigjenik BetaCoV;

ku të paktën një polipeptid antigjenik BetaCoV është (a) një proteinë maja (S) ose fragment imunogjenik i saj, ose (b) një nënnjësi S1 ose një nënnjësi S2 e proteinës S ose një fragment imunogjenik i tyre;

ku vaksina BetaCoV është formuluar në një nanogramcë lipidike, ku nanogramca lipidike përfshin 40-60% lipid kationik, 5-15% lipid jo-kationik, 1-2% lipid PEG dhe 30-50% kolesterol.

2. Vaksina e pretendimit 1, ku korniza e hapur e leximit kodon një proteinë S.

3. Vaksina e pretendimit 1, ku korniza e hapur e leximit kodon një nënnjësi S1 ose një nënnjësi S2 të proteinës S.

4. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku BetaCoV është MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-229E, HCoV-NL63 ose HCoV-HKU1.

5. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-4, ku të paktën një polinukleotid mARN përfshin një rajon 5' të papërkthyer (UTR), një 3' UTR, një kapak 5' dhe një bisht poli(A).

6. Vaksina e pretendimit 5, ku kapaku 5' është një kapak 5' fundor 7mG(5')ppp(5')NImpNp.

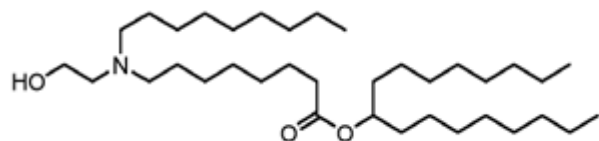
7. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-6, ku të paktën një polinukleotid mARN përfshin të paktën një modifikim kimik; në mënyrë opsionale ku të paktën një modifikim kimik është një modifikim N1-metilpseuduridine ose një modifikim N1-etilpseuduridine.

8. Vaksina e pretendimit 7, ku të paktën 80% e uracilit në kornizën e hapur të leximit ka një modifikim kimik.

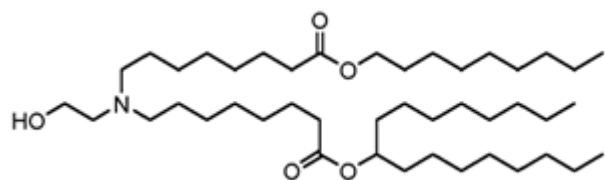
9. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-8, ku lipidi kationik është një lipid kationik i jonizueshëm dhe lipidi jo-kationik është një lipid neutral.

10. Vaksina e pretendimit 9, ku lipidi neutral është zgjedhur nga DSPC, DPPC, POPC, DOPE dhe SM.

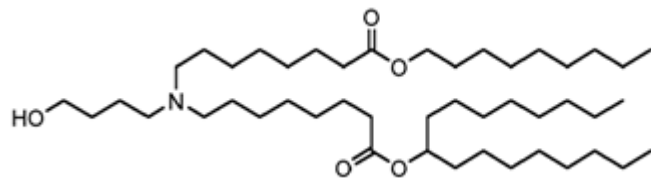
11. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-10, ku nanogrimca lipidike përfshin një përbërje të Përbërjes 3, 18, 20, 25, 26, 29, 30, 60, 108-112 ose 122:



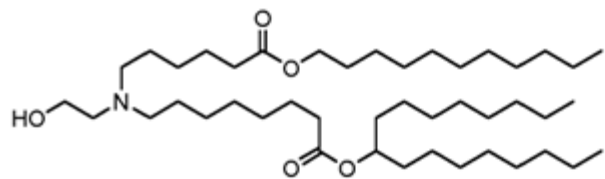
(Përbërja 3),



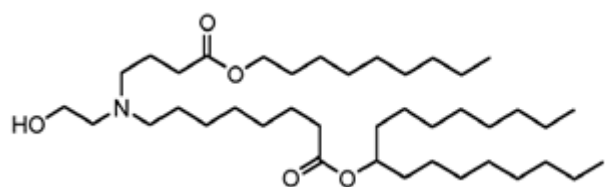
(Përbërja 18),



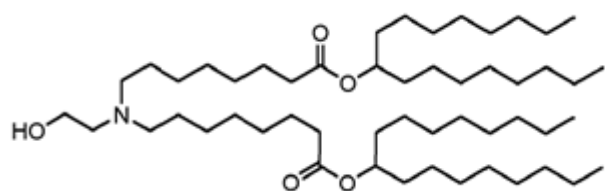
(Përbërja 20),



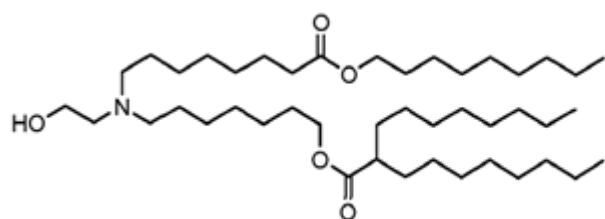
(Përbërja 25),



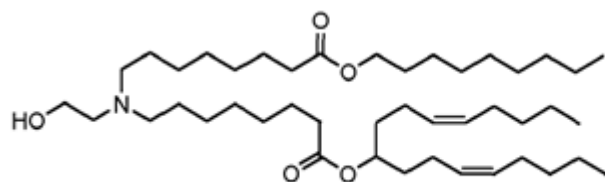
(Përbërja 26)



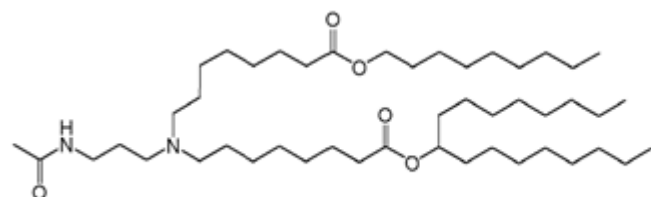
(Përbërja 29),



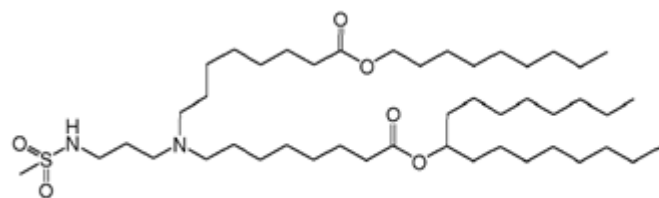
(Përbërja 30),



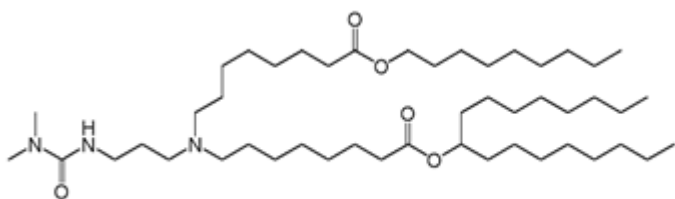
(Përbërja 60),



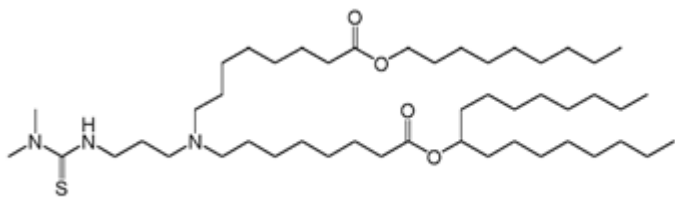
(Përbërja 108),



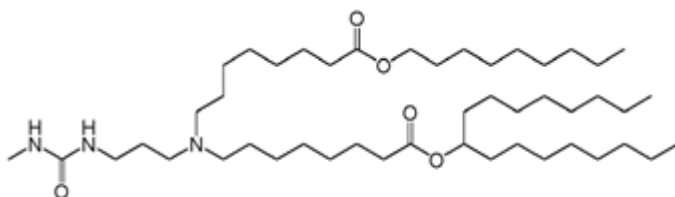
(Përbërja 109),



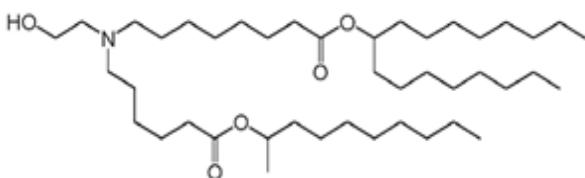
(Përbërja 110),



(Përbërja 111),



(Përbërja 112), ose



Përbërja 122).

12. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-11 për përdorim në një metodë për parandalimin dhe/ose trajtimin e një sëmundjeje BetaCoV në një subjekt.

13. Vaksina për përdorim e pretendimit 12, ku vaksina është administruar te subjekti me injeksion intradermal ose intramuskular.

(11) **11118**

(97) EP3423042 / 27/04/2022

(96) 17711246.3 / 28/02/2017

(22) 13/07/2022

(21) AL/P/ 2022/363

(54) **NJË FORMULIM FARMACEUTIK I LIOFILIZUAR DHE PËRDORIMI I TIJ**

13/10/2022

(30) 20165153 29/02/2016 FI

(71) Faron Pharmaceuticals OY

Joukahaisenkatu 6, 20520 Turku, FI

(72) JALKANEN, Markku (Rauvolantie 77, 20760 Piispanristi); MAKSIMOW, Mikael (Puhuri 11 G 23, 20900 Turku) ;PIIPPO, Ilse (Österbyntie 44, 21600 Parainen)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një formulim farmaceutik në një formë të liofilizuar, i cili përfshin interferon beta-1a si një përbërës aktiv në një sasi prej 2.0 - 15 µg në një formë doze të vetme intravenoze, disaharide si agjente akumulues, një surfaktant jo-jonik dhe një agjent buferik, ku disaharidi është zgjedhur nga dihidrat trehaloza ose një kombinim i dihidrat trehalozes dhe saharozes, dhe ku një pH i formulimit pas rindërtimit është 6.0 – 7.5, dhe interferon beta-1a është prodhuar në mënyrë rikombinante interferon beta-1a me një aktivitet biologjik të paktën 150 MIU/mg.

2. Formulimi sipas pretendimit 1, ku formulimi në fjalë përfshin më tej një antioksidant.

3. Formulimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku disaharidi në fjalë është dihidrat trehaloze.

4. Formulimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku surfaktanti jo-jonik në fjalë është polisorbato ose polietilen glikol (PEG).

5. Formulimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku formulimi në fjalë përfshin dihidrat fosfat dinatriumi, dihidrat dihidrogjen fosfat natriumi, dihidrat citrat trinatriumi ose kombinimi i tyre si agjent buferik.

6. Formulimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme 2 deri në 5, ku antioksidanti në fjalë është metionine.

7. Formulimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku përmbajtja e lagështisë së mbetur të formulimit të liofilizuar në fjalë nuk është më shumë se 5 % ndaj peshës, në mënyrë të preferuar në rangun 1 - 5 %.

8. Formulimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku formulimi është përgatitur nga një tretësirë ujore që përfshin

(i) interferonin human rekombinant beta-1a si një përbërës aktiv,

(ii) dihidrat trehalozen si një agjent akumulues,

(iii) polisorbato ose polietilen glikolin si një surfaktant,

(iv) një kombinim i dihidratit fosfat dinatriumi, dihidratit dihidrogjen fosfat natriumi dhe dihidrat citrat trinatriumi si një agjent buferik, dhe

(v) metionine si një antioksidant.

9. Formulimi sipas pretendimit 8, ku tretësira ujore përfshin 0.05 – 0.15 % (w/v) polisorbato ose polietilen glikol, në mënyrë të preferuar polisorbato, dhe 2 - 6 % (w/v) dihidrat trehaloze.

10. Një kompozim farmaceutik ujor i përfutur duke rindërtuar një formulim të liofilizuar të çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme 1 deri në 9.

11. Kompozimi farmaceutik ujor i pretendimit 10 për administrim intravenoz.

12. Një pajisje shpërndarjeje që përfshin kompozimin farmaceutik ujor të pretendimit 10.

13. Një shiringë e mbushur paraprakisht që përfshin kompozimin farmaceutik ujor të pretendimit 10.

14. Pajisja shpërndarëse e pretendimit 12 ose shiringa e mbushur paraprakisht e pretendimit 13, ku një sipërfaqe e brendshme e pajisjes shpërndarëse ose shiringa e mbushur paraprakisht është e silikonizuar.

15. Një formulim i liofilizuar i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9 ose një kompozim farmaceutik ujor i pretendimit 10 për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e sëmundjes ose çrregullimit të zgjedhur nga

- sëmundjet vaskulare-endoteliale,

- rrjedhje vaskulare në sindromën e shqetësimit respirator akut (ARDS) ose sindromën e përgjigjes inflamatore sistematike (SIRS),

- dëmtimi ishemi-riperfuzion në kirurgjinë vaskulare ose kardiake dhe transplantin e organeve,

- para gjendja ishemike përpara operacionit të madh vaskular ose kardiak dhe transplantimit të organeve,
- pankreatiti akut ose dëmtimi akut i veshkave,
- multi dështimi i organeve (MOF),
- infeksionet virale dhe
- pneumonia bakteriale dhe sepsis.

(11) **11122**

(97) EP3373959 / 29/06/2022

(96) 16797775.0 / 04/11/2016

(22) 13/07/2022

(21) AL/P/ 2022/364

(54) **GRIMCAT E ARENAVIRUSIT SI VAKSINA KANCERI**

13/10/2022

(30) 201562254651 P 12/11/2015 US and 201562254654 P 12/11/2015 US

(71) Hookipa Biotech GmbH

Helmut-Qualtinger-Gasse 2, 1030 Wien, AT

(72) ORLINGER, Klaus (Schätzgasse 4/1, 1190 Wien); COHEN, Katherine (Hermannngasse 6/44, 1070 Wien); SCHMIDT, Sarah (Eroicagasse 7/5/2, 1190 Vienna)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një grimcë arenavirus për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje neoplazike në një subjekt, ku metoda përfshin administrimin te subjekti grimcën arenavirus në fjalë dhe një frenues të pikës së kontrollit imunitar, ku grimca arenavirus në fjalë është një grimcë arenavirus e tre segmentuar që përfshin një segment L dhe dy segmente S, dhe ku grimca arenavirus në fjalë është projektuar për të përmbajtur një segment gjenomik arenavirusi që përfshin:

(i) një sekuençë nukleotide që kodon një antigjen tumoral, antigjen të lidhur me tumurin ose një fragment antigjenik të tij;
dhe

(ii) të paktën një kornizë leximi të hapur të arenavirusit ("ORF") në një pozicion tjetër nga pozicioni i tipit të egër të ORF në fjalë, ku ORF në fjalë kodon glikoproteinën ("GP"), nukleoproteinën ("NP"), proteinën e matriksit Z ("Z proteina") ose ARN polimeraza L dependente nga ARN ("proteina L") e grimcës arenavirus në fjalë.

2. Një kompozim farmaceutik që përfshin nga një grimcë arenavirus, një frenues të pikës së kontrollit imunitar dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, ku grimca arenavirus në fjalë është një grimcë arenavirus e tre segmentuar, siç përcaktohet në pretendimin 1.

3. Një set që përfshin një ose më shumë konteniere dhe udhëzime për përdorim, ku një ose më shumë konteniere në fjalë përfshijnë kompozimin farmaceutik të pretendimit 2.

4. Një set që përfshin dy ose më shumë konteniere dhe udhëzime për përdorim, ku një nga konteineret në fjalë përfshin një grimcë arenavirus dhe një tjetër nga konteineret në fjalë përfshin një frenues të pikës së kontrollit imunitar, ku grimca arenavirus në fjalë është një grimcë arenavirus e tre segmentuar siç përcaktohet në pretendimin 1.

5. Një kompozim farmaceutik siç përcaktohet në pretendimin 2, ose një set siç përcaktohet në pretendimin 3 ose 4, për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje neoplazike në një subjekt.

6. Grimca arenavirus për përdorim e pretendimit 1, kompozimi farmaceutik i pretendimit 2, seti i pretendimit 3 ose 4, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i pretendimit 5, ku:

(i) antigjeni tumoral në fjalë ose antigjeni i lidhur me tumorin zgjidhet nga grupi që përbëhet nga antigenet virale onkogjene, antigenet e kancerit të testisit, antigenet onkofetal, antigenet e diferencimit të indeve, antigenet e proteinave mutante, neoantigenet, Adipofilin, AIM-2, ALDH1AI, BCLX (L), BING-4, CALCA, CD45, CPSF, ciklin D1, DKKI, ENAH (hMcna), Ga733 (EpCAM), EphA3, EZH2, FGF5, glipikan-3, G250 /MN/CAIX, HER-2/neu, IDO1, IGF2B3, IL13Ralfa2, karboksil esteraza intestinale, alfa-foetoproteinë, Kallikrein 4, KIF20A, Lengsin, M-CSF, MCSP, mdm-2, Meloe, MMP-2, MMP-7, MUC1, MUC5AC, p53 (jo mutant), PAX5, PBF, PRAME, PSMA, RAGE, RAGE-1, RGS5, RhoC, RNF43, RU2AS, secernin 1, SOX10, STEAP1 (antigjeni epiteliai gjashtë transmembranor i prostatës 1), survivin, Telomeraza, VEGF, WT1, EGF-R, CEA, CD20, CD33, CD52, glikoproteina 100 (GP100 ose proteins 100 gp), MELANA/MART1, MART2, NY-ESO-1, p53, MAGE A1, MAGE A3, MAGE-4, MAGE5, MAGE-6, CDK4, alfa-aktinine-4, ARTC1, BCR- ABL, proteina e bashkimit BCR-ABL (b3a2), B-RAF, CASP-5, CASP8, beta-kenine, Cdc27, CDK4, CDKN2A, CLPP, COA-1, proteina e bashkimit dek-kan, EFTUD2, faktori i Zgjatjes 2, ETV6-AML, proteina e bashkimit ETV6-AML1, FLT3-ITD, FNI, GPNMB, proteina e bashkimit LDLR-fukosiltransferazaAS, NFYC, OGT, OS-9, proteina e bashkimit pml-RARalfa, PRDX5, PTPRK, H-ras, K-ras (onkogjeni viral Sarkoma e miut V-Ki-ras2 Kirsten), N-ras, RBAF600, SIRT2, SNRPD1, SSX, SSX2, SYT-SSX1 ose-SSX2 proteina e bashkimit, TGF-betaRII, Izomeraza triosefosfat, ormdm-2, LMP2, HPV E6/E7, EGFRvIII (varianti III i faktorit të rritjes epidermale), Idiotipi, GD2, gangliozidi G2), Ras-mutant, p53 (mutant), Proteinaza3 (PR1), Tirozinasa, PSA, , pikat e ndërprerjes së zhvendosjes së Sarkoma, EphA2, acidi fosfatazë prostatic PAP, neo-PAP, ML-IAP, AFP, ERG (TMPRSS2 Gjini i shkrijës ETS), NA17, PAX3, ALK, Receptori i androgjenit, Ciklin B1, Acidi Polisialik, MYCN, TRP2, TRP2-Int2, GD3, Fukosil GM1, Mesotelin, PSCA, sLe(a), cyplBl, PLAC1, GM3, BORIS, Tn, GLoboH, NY-BR-1, SART3, STn, anhidraza karbonike IX, OY-TESE1, proteina e spermës 17, LCK, antigjen i lidhur me melanomen me peshë të lartë molekulare (HMWMAA), AKAP-4, SSX2, XAGE 1, B7H3, Legumain, Tie 2, Page4, VEGFR2, MAD-CT1 , FAP, PDGFR-beta, MAD-CT-2, Antigjeni 1 për lidhje, TRP1, CA-125, CA19-9, Kalretinine, Antigjeni i membranës epiteliale (EMA), Antigjeni i tumorit epiteliai (ETA), CD19, CD34, CD99 , CD117, Kromogranine, Citokeratine, Desmine, proteina acidike fibrilare gliale (GFAP), proteina fluide e sëmundjes së rëndë cistike (GCDFP-15), antigjeni HMB-45, Myo-D1, aktina specifike për muskujt (MSA), neurofilamenti, enolaza specifike për neuronet (NSE), fosfataza alkaline e placentës, sinaptofiza, tiroglobulina, faktori-1 i transkriptimit të tiroides, forma dimerike e izoenzimës piruvat kinaze të tipit M2 (tumor M2-PK), BAGE BAGE-1, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, HCA661, HOM-TESE-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-SAR35, SPANXB1, SPA17, SSX, SYCP1, TPTE, Karbohidratet / gangliozidet GAGE2 (antigjen onkofetal-imunogjenik1 OFA-I-1), GM3, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA 50, CAM 43, CEA, EBNA, EF2, antigjeni i virusit EpsteinBarr, HLA-A2 , HLA-A11, HSP70-2, KIAA0205, MUM-1, MUM-2, MUM-3, Myosin klasi I, GnTV, Herv-K-mel, LAGE-1, LAGE-2, (proteina e spermës) SP17, SCP-1, P15(58), Hom/Mel-40, E2A-PRL, H4-RET, IGHIGK, MYL-RAR, TSP-180, P185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, TAG-72, TAG-72-4, CA-72-4, CAM 17.1, NuMa, 13-kenine, P16, TAGE, CT7, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68\KP1, CO-029, HTgp-175, M344, MG7-Ag, MOV18, NB\70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TLP, TPS, CD22, CD27, CD30, CD70, prostina, TARP (proteina alternative e kornizës së leximit të receptorit gama të qelizave T), Trp-p8, integrin $\alpha\beta3$ (CD61), galaktine, ose Ral-B, CD123, CLL-1, CD38, CS-1, CD138 dhe ROR1; ose

(ii) sekuenca nukleotide në fjalë kodon dy, tre, katër, pesë, gjashtë, shtatë, tetë, nëntë, dhjetë ose më shumë antigjene tumorale ose antigjene të lidhura me tumorin ose fragmente antigjenike të tyre.

7. Grimca arenavirus për përdorim e pretendimit 1 ose 6, kompozimi farmaceutik i pretendimit 2 ose 6, seti i çdonjërit prej pretendimeve 3, 4 dhe 6, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i pretendimit 5 ose 6, ku frenuesi i pikës së kontrollit të imunitetit në fjalë:

(i) pengon, zvogëlon ose ndërhyr me aktivitetin e një rregullatori të pikës së kontrollit negative, dhe ku rregullatori i pikës së kontrollit negative në fjalë është zgjedhur nga grupi i përbërë nga antigjeni-4 citotoksik i limfociteve T-4 (CTLA-4), CD80, CD86, Vdekja e programuar qelizore 1 (PD-1), Ligandi 1 i vdekjes së programuar qelizore 1 (PD-L1), ligandi 2 i vdekjes së programuar qelizore (PD-L2), gjen-3 i aktivizimit të limfociteve (LAG-3; i njohur gjithashtu si CD223), Galektine-3, zbutësi i limfociteve B dhe T (BTLA), proteina e membranës së qelizave T 3 (TIM3), Galektine-9 (GAL9), B7-H1, B7-H3, B7-H4, imunoreceptori i qelizave T me domene Ig dhe ITIM (TIGIT/Vstm3/WUCAM/ VSIG9), supresori i Ig-së në domenin V të aktivizimit të qelizave T (VISTA), proteina e lidhur me receptorin e faktorit të nekrozës së tumorit (GITR) të induktuar nga glukokortikoidet, mediatori i hyrjes së virusit herpes (HVEM), OX40, CD27, CD28, CD137, CGEN-15001T, CGEN-15022, CGEN-15027, CGEN-15049, CGEN-15052, dhe CGEN-15092; ose

(ii) është një antittrup që lidhet ose frenon aktivitetin e vdekjes së programuar qelizore 1 (PD1), ligandi 1 i vdekjes së programuar qelizore (PD-L1), antigjeni-4 i limfocitit T citotoksik (CTLA4), proteina e membranës së qelizave T 3 (TIM-3), gjen aktivizues-3 i limfociteve (LAG-3), ose imunoreceptori i qelizave T me domene Ig dhe ITIM (TIGIT).

8. Grimca arenavirus për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1, 6 dhe 7, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 7, ku subjekti në fjalë është duke vuajtur nga, është i ndjeshëm ndaj ose është në rrezik për një sëmundje neoplazike e zgjedhur nga grupi që përbëhet nga leuçemia limfoblastike akute; limfoma limfoblastike akute; leuçemia limfocitare akute; leuçemia mielogjene akute; leuçemia mieloide acute (të rritur / fëmijëri); karcinoma mbiveshkore; Kanceret e lidhura me SIDA-n; Limfoma e lidhur me SIDA-n; kanceri anal; kanceri i apendiksit; astrocitoma; tumor atipik teratoid/rabdoid; karcinoma me qeliza bazale; kanceri i kanalit biliar, ekstrahepatik (kolangiokarcinoma); kanceri i fshikëzës; osteosarkoma e kockave/histiocitoma fibroze malinje; kanceri i trurit (të rritur / fëmijëri); tumor i trurit, astrocitoma cerebelare (të rritur / fëmijëri); tumori i trurit, astrocitoma cerebrale/tumori i trurit glioma malinje; tumori i trurit, ependimoma; tumori i trurit, meduloblastoma; tumori i trurit, tumoret neuroektodermale primitive supratentoriale; tumori i trurit, shtegu vizual dhe glioma hipotalamike; glioma e trungut të trurit; kanceri i gjirit; adenomat/karcinoidet bronkiale; tumori bronkial; Limfoma Burkitt; kanceri i fëmijërisë; tumori gastrointestinal karcinoid; tumori karcinoid; karcinoma e të rriturve, vendi parësor i panjohur; karcinoma parësore e panjohur; tumori embrional i sistemit nervor qendror; limfoma e sistemit nervor qendror, primare; kanceri i qafës së mitrës; karcinoma adrenokortale e fëmijërisë; kanceret e fëmijërisë; astrocitoma cerebrale e fëmijërisë; kordoma, fëmijëri; leuçemia limfocitare kronike; leuçemia mielogjene kronike; leuçemia mieloide kronike; çrregullimet mieloproliferative kronike; kanceri i zorrës së trashë; kanceri kolorektal; kraniofaringioma; limfoma e qelizave T të lëkurës; tumori dezmozoplastik me qeliza të vogla të rumbullakëta; emfizema; kanceri endometrial; ependimoblastoma; ependimoma; kanceri i ezofagut; Sarkoma e Ewing në familjen e tumoreve Ewing; tumori qelizave germinale ekstrakraniale; tumor i qelizave germinale ekstragonadale; kanceri i kanalit biliar ekstrahepatik; kanceri i fshikëzës së tëmthit; kanceri gastrik (stomakut); karcinoidi gastrik; tumori karcinoid gastrointestinal; tumor stromal gastrointestinal; tumori i qelizave germinale: ekstrakraniale, ekstragonadale ose tumori gestacional ovarian; tumor trofoblastik gestacional, vendi parësor i panjohur;

glioma; glioma e trungut të trurit; glioma, shtegut vizual të fëmijërisë dhe hipotalamike; leuçemia e qelizave me qime; kanceri i kokës dhe i qafës; kanceri i zemrës; kanceri hepatocelular (mëlçisë); Limfoma Hodgkin; kancer hipofaringeal; glioma e shtegut visual dhe hipotalamike; melanoma intraokulare; karcinoma e qelizave të ishujve (pankreasi endokrin); Sarkoma Kaposi; kanceri i veshkave (kanceri i qelizave renale); histiocitoza e qelizave Langerhans; kanceri i laringut; kanceri i buzëve dhe zgavrës orale; liposarkoma; kanceri i mëlçisë (parësor); kanceri i mushkërive, qelizë jo e vogël; kanceri i mushkërive, qelizë e vogël; limfoma, sistemi nervore qendrore parësor; makroglobulinemia, Waldenstrom; kanceri i gjirit mashkullor; histiocitoma fibroze malinje e kockave/osteosarkoma; meduloblastoma; meduloepitelioma; melanoma; melanoma, intraokulare (syrit); kanceri i qelizave Merkel; carcinoma e qelizave të lëkuës Merkel; mesotelioma; mesotelioma, malinje e rritur; kanceri metastatik i qafës skuamoze me fillim të fshehtë; kanceri i gojës; sindromi i neoplazisë endokrine të shumëfishtë; mieloma e shumëfishtë/neoplazi me qeliza plazmatike; mukoza fungoide, sindroma mielodisplazike; sëmundje mielodisplastike/mieloproliferative; leuçemia mielogjene, kronike; leuçemia mieloide, akute e të rriturve; leuçemia mieloide, akute e fëmijërisë; mieloma, e shumëfishtë (kanceri i palcës së eshtrave); çrregullimet mieloproliferative, kronike; kanceri i zgavrës së hundës dhe sinusit paranazal; karcinoma nazofaringeale; neuroblastoma, kanceri i mushkërive me qeliza jo të vogla; limfoma jo-Hodgkin; oligodendroglioma; kanceri i gojës; kanceri i zgavrës së gojës; kancer orofaringeal; osteosarkoma/histiocitoma fibroze malinje e kockave; kanceri ovarian; kanceri i epitelit ovarian (tumori i sipërfaqes epiteliale-stromale); tumor i qelizave germinale ovariane; tumori ovarian me potencial malinj të ulët; kanceri i pankreasit; kanceri i pankreasit, qelizave ishullore; papillomatoza; kanceri i sinusit paranazal dhe i zgavrës së hundës; kanceri i paratiroides; kanceri i penisit; kanceri i faringut; feokromocitoma; astrocitoma pineale; germinoma pineale; tumoret parenkimale pineale të diferencimit të ndërmjetëm; pineoblastoma dhe tumoret neuroektodermale primitive supratentoriale; tumori i hipofizës; adenoma e hipofizës; neoplazi me qeliza plazmatike/mieloma e shumëfishtë; blastoma pleuropulmonare; limfoma e sistemit nervor qendror parësor; kanceri i prostatës; kanceri i rektumit; karcinoma e qelizave renale (kanceri i veshkave); legenit renal dhe ureterit, kanceri i qelizave kalimtare; karcinoma e traktit respirator që përfshin gjenin NUT në kromozomin 15; retinoblastoma; rabdomiosarkoma, në fëmijëri; kanceri i gjëndrave të pështymës; sarkoma, familja Ewing e tumoreve; sindromi Sezary; kanceri i lëkurës (melanoma); kanceri i lëkurës (jo melanoma); kanceri i mushkërive me qeliza të vogla; sarkoma e indeve të buta kanceri i zorrëve të vogla; sarkoma e indeve të buta; tumori i palcës kurrizore; karcinoma e qelizave skuamoze; kanceri i qafës skuamoze me fillim të fshehtë, metastatik; kanceri i stomakut (gastrik); tumor neuroektodermal primitiv supratentorial; limfoma e qelizave T, (Mikoza Fungoide dhe sindroma Sezary) e lëkurës ; kanceri i testikujve; kanceri i fytit; timoma; timoma dhe karcinoma timike; kancer i tiroides; kanceri i tiroides, në fëmijëri; kanceri i qelizave kalimtare të legenit renal dhe ureterit; kanceri i uretrës; kanceri i mitës, endometriale; sarkoma e mitës; kanceri vaginal; kanceri i vulvës; dhe Tumori Wilms.

9. Grimca arenavirus për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1, dhe 6 deri në 8, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 8, ku metoda në fjalë përfshin:

- (i) bashkë-administrimin e njëkohshëm të grimcës arenavirus në fjalë dhe frenuesit të pikës së kontrollit imunitar;
- (ii) administrimin e grimcës arenavirus në fjalë përpara administrimit të frenuesit të pikës së kontrollit imunitar, ose administrimin e grimcës arenavirus në fjalë pas administrimit të frenuesit të pikës së kontrollit imunitar, ku në mënyrë opsionale intervali ndërmjet administrimit të grimcës arenavirus në fjalë dhe frenuesit të pikës së kontrollit imunitar është rreth 1 orë, rreth 2 orë, rreth 3 orë, rreth 4 orë, rreth 5 orë, rreth 6 orë, rreth 7 orë, rreth 8 orë, rreth 9 orë, rreth 10 orë, rreth 11 orë, rreth 12 orë, rreth 1 ditë, rreth 2 ditë, rreth 3 ditë, rreth 4 ditë, rreth 5 ditë, rreth 6 ditë, rreth 1 javë, rreth 8 ditë, rreth 9 ditë, rreth 10 ditë, rreth 11 ditë, rreth 12 ditë, rreth 13 ditë, rreth 2 javë, rreth 3 javë, rreth 4 javë, rreth 5 javë, rreth 6 javë, rreth 7 javë, rreth 8 javë, rreth 9 javë, rreth 10 javë, rreth

11 javë, rreth 12 javë, rreth 1 muaj, rreth 2 muaj, rreth 3 muaj, rreth 4 muaj, rreth 5 muaj, rreth 6 muaj, ose më shumë;

(iii) administrimin e grincës arenavirus dhe frenuesit të pikës së kontrollit imunitar në një sasi efektive terapeutike; ose

(iv) administrimin të subjekti në fjalë i një grimce të parë arenavirus dhe administrimin të subjekti në fjalë, pas një periudhe kohe, një grincë të dytë arenavirus, kun ë mënyrë opsionale grimca e parë arenavirus në fjalë dhe grimca arenavirus e dytë në fjalë janë të derivuara nga specie të ndryshme arenavirus dhe/ose përfshijnë sekuenca nukleotide që kodojnë antigjene tumorale të ndryshme, antigenet e lidhura me tumorin ose fragmentet antigjenike të tyre.

10. Grimca arenavirus për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1, dhe 6 deri në 9, kompozimi farmaceutik çdonjërit prej pretendimeve 2, 6 dhe 7, seti i çdonjërit prej pretendimeve 3, 4, 6 dhe 7, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 9, ku:

(i) përhapja e grincës të tre-segmentuar të arenavirusit në fjalë nuk rezulton në një grincë virale të dy segmentuar kompetente për replikim;

(ii) përhapja e grincës të tre-segmentuar të arenavirusit në fjalë nuk rezulton në një grincë virale të dy segmentuar kompetente për replikim pas 70 ditësh të infeksionit të vazhdueshëm në minj që nuk kanë receptor interferon të tipit I, receptor interferon të tipit II

dhe gjenin 1 aktivizues të rikombinimit (RAG1) dhe duke qënë të infektuar me 10^4 PFU të grincës arenavirus të tre-segmentuar në fjalë; ose

(iii) rikombinimi ndër-segmental i dy segmenteve S, duke bashkuar dy ORF arenaviruse në vetëm një në vend të dy segmenteve të ndara, anulon aktivitetin promotor viral.

11. Grimca arenavirus për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1, dhe 6 deri në 10, kompozimi farmaceutik i çdonjërit prej pretendimeve 2, 6, 7 dhe 10, seti i çdonjërit prej pretendimeve 3, 4, 6, 7 dhe 10, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 10, ku një nga dy segmentet S është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga:

(i) një segment S, ku ORF që kodon NP është nën kontrollin e një arenavirusi 5' UTR;

(ii) një segment S, ku ORF që kodon proteinën Z është nën kontrollin e një arenavirusi 5' UTR;

(iii) një segment S, ku ORF që kodon proteinën L është nën kontrollin e një arenavirusi 5' UTR;

(iv) një segment S, ku ORF që kodon GP është nën kontrollin e një arenavirus 3' UTR;

(v) një segment S, ku ORF që kodon proteinën L është nën kontrollin e një arenavirusi 3' UTR; dhe

(vi) një segment S, ku ORF që kodon proteinën Z është nën kontrollin e një arenavirusi 3' UTR.

12. Grimca arenavirus për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1, dhe 6 deri në 11, kompozimi farmaceutik i çdonjërit prej pretendimeve 2, 6, 7, 10 dhe 11, seti i çdonjërit prej pretendimeve 3, 4, 6, 7, 10 dhe 11, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 11, ku dy segmentet S përfshijnë:

(i) një ose dy sekuenca nukleotide çdonjëraa që kodon një antigen tumoral, antigen të lidhur me tumorin ose një fragment antigjenik të tij;

(ii) një ose dy ORF arenavirus të dyfishuara; ose

(iii) një sekuenca nukleotide që kodon një antigen tumoral, antigen të lidhur me tumorin ose një fragment antigjenik të tij dhe një ORF arenavirus të dyfishuar.

13. Grimca arenavirus për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1, dhe 6 deri në 12, kompozimi farmaceutik i çdonjërit prej pretendimeve 2, 6, 7 dhe 10 deri në 12, seti i çdonjërit prej pretendimeve 3, 4, 6, 7 dhe 10 deri në 12, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 12, ku grimca arenavirus në fjalë përfshin më tej një sekuenca nukleotide që kodon një peptid imunomodulator , polipeptid ose proteinë, ku në mënyrë opsionale peptidi imunomodulator, polipeptidi ose proteina është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga:

(i) Kalretikulini (CRT), ose një fragment i saj;

- (ii) Ubikuitin ose një fragment i tij;
- (iii) Faktori Stimulues i Kolonisë Granulocit-Makrofag (GM-CSF), ose një fragment i tij;
- (iv) Zinxhiri Invariant (CD74) ose një fragment antigjenik i tij;
- (v) Mikobakterium tuberculosis Proteina e goditjes nga nxehtësia 70 ose një fragment antigjenik i saj;
- (vi) Herpes simplex 1 proteina VP22 ose një fragment antigjenik i saj;
- (vii) Ligandi CD40 ose një fragment antigjenik i tij; dhe
- (viii) Ligandi i tirozine kinazes 3 (Flt3) i lidhur me Fms ose një fragment antigjenik i tij.

14. Grimca arenavirus për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1, dhe 6 deri në 13, kompozimi farmaceutik i çdonjërit prej pretendimeve 2, 6, 7 dhe 10 deri 13, seti i çdonjërit prej pretendimeve 3, 4, 6, 7 dhe 10 deri në 13, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 13, ku grimca arenavirus në fjalë është derivuar nga virusi i koriomeningitit limfocitar ("LCMV") ose virusi Junin ("JUNV"), ku në mënyrë opsionale LCMV në fjalë është shtam MP, shtam WE, shtam Armstrong, ose shtam Armstrong Klion 13, dhe JUNV në fjalë është vaksina JUNV shtami Candid #1, ose vaksina JUNV shtami XJ Klion 3.

15. Grimca arenavirus për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1, dhe 6 deri në 14, kompozimi farmaceutik i çdonjërit prej pretendimeve 2, 6, 7 dhe 10 deri në 14, seti i çdonjërit prej pretendimeve 3, 4, 6, 7 dhe 10 deri në 14, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 14, ku rritja ose infektueshmëria e grimcave të arenavirusit në fjalë nuk është ndikuar nga sekuenca nukleotide në fjalë që kodon një antigjen tumoral, antigjen të lidhur me tumorin ose një fragment antigjenik të saj.

16. Grimca arenavirus për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1, dhe 6 deri në 15, ose kompozimi farmaceutik për përdorim ose seti për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 15, ku grimca në fjalë arenavirus kodon

- (i) një neoantigjen, ku në mënyrë opsionale neoantigjeni në fjalë është glukokinaze e varur nga ADP (Adpgk) që ka një mutacion R203M, ku më tej në mënyrë opsionale subjekti në fjalë është duke vuajtur nga kanceri i zorrës së trashë; ose
- (ii) një antigjen melanoma, ku në mënyrë opsionale antigjeni i melanomës në fjalë është glikoproteina 100 (GP100), proteina 1 e lidhur me tirozinazën (TRP1) ose proteina 2 e lidhur me tirozinazën (TRP2), ku më tej në mënyrë opsionale subjekti në fjalë është duke vuajtur nga melanoma.

(11) **11124**

(97) EP3947685 / 13/07/2022

(96) 20760858.9 / 21/08/2020

(22) 22/07/2022

(21) AL/P/ 2022/371

(54) **TERAPI ME BAZË OLIGONUKLEOTIDE PËR KOLITIN ULÇEROZ**

14/10/2022

(30) 201912191 24/08/2019 GB

(71) InDex Pharmaceuticals AB

Berzelius väg 13, 171 65 Solna, SE

(72) ZERHOUNI, Peter (c/o InDex Pharmaceuticals AB Berzelius väg 13, 171 65 Solna); SANDWALL, Pernilla (c/o InDex Pharmaceuticals AB Berzelius väg 13, 171 65 Solna); KNITTEL, Thomas (c/o InDex Pharmaceuticals AB Berzelius väg 13, 171 65 Solna)

(74) Vjollca Kryeziu

Rruga Idriz Dollaku, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tiranë, KUTIA POSTARE 8198

(57)

1. Një oligonukleotid që përbëhet nga sekuenca 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO:2) për t'u përdorur për trajtimin e një sëmundjeje inflamatore të zorrëve tek një subjekt human nëpërmjet përdorimit të saj tek zorra e trashë, ku subjekti nuk ka qënë subjekt i pastrimit të zorrëve përpara përdorimit në fjalë.
2. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas pretendimit 1, ku përdorimi aktual në fjalë bëhet nëpërmjet një aparati për klizmë i cili është i përshtatshëm për t'u përdorur nga vetë pacienti, e preferueshme ku aparati për klizmë në fjalë ka një majë të zgjatur të konfiguruar në atë mënyrë që të mundësojë futjen e tij në rektum, më e preferueshme ku maja e zgjatur në fjalë është nga 4 deri në 10 cm. e gjatë.
3. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku subjekti nuk i është nënshtruar klizmës kolonike 24 orë përpara trajtimit me oligonukleotid, e preferueshme është 48 orë përpara trajtimit me oligonukleotid.
4. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku sëmundja inflamatore e zorrës është coliti ulçeroz, e preferueshme kur subjekti është diagnostikuar me colit ulçeroz të anës së majtë.
5. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku doza individuale prej nga 150mg deri 350mg të këtij oligonukleotidi përdoren tek subjekti për të paktën dy raste të veçanta, ku këto raste të veçanta janë 3 javë pas njera tjetrës.
6. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku subjekti nuk shërohet, ose nuk i përgjigjet mjaftueshëm ose është intolerant ndaj një terapie anti-inflamatore.
7. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku subjekti në fjalë është përzgjedhës për colectomi.
8. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku oligonukleotidi në fjalë ka sekuençën 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO:2), ku dinukleotidi CG nuk është i metilizuar.
9. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku oligonukleotidi në fjalë ka sekuençën 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO:1) ku dinukleotidi CG nuk është i metilizuar dhe shenja * dëftën një lidhje internukleoside fosforothioate, preferohet ku oligonukleotidi në fjalë është kobitolimod.
10. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve 5 deri 9, në të cilën përdoren doza individuale prej nga 240mg deri 260 mg të këtij oligonukleotidi.
11. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, në të cilën përdoren doza individuale të oligonukleotidit në fjalë prej rreth 250 mg.
12. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku (a)doza individuale të oligonukleotidit në fjalë përdoren tek subjekti në vetëm dy raste veç e veç (të ndara nga njera tjetra) 3 javë larg nga njera tjetra. (b) doza individuale të oligonukleotidit në fjalë përdoren tek subjekti në dy ose më shumë raste veç e veç (të ndara nga njera tjetra) 3 javë larg nga njera tjetra deri sa subjekti të çlirohet nga dhembja.
13. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku subjekti përdor edhe një ose më shumë agjentë terapeutikë për trajtimin e një sëmundjeje inflamatore të zorrëve, tipike është coliti ulçeroz.
14. Oligonukleotidi për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku oligonukleotidi është kobitolimod, dhe doza individuale prej 250 mg kobitolimod i jepen subjektit në vetëm dy raste të veçanta 3 javë larg nga njera tjetra.
15. Përbërje farmaceutike që përmban një oligonukleotid siç përcaktohet në çdonjerin prej pretendimeve 1, 8 dhe 9, së bashku me një ose më shumë mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, për t'u përdorur në trajtimin e një sëmundjeje inflamatore të zorrëve siç përcaktohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 dhe 4 tek një subjekt human përcaktuar nga çdonjeri prej pretendimeve 1, 3, 6, 7 dhe 13, ku preferohen përdorime individuale të përbërjes në fjalë tek subjekti për të paktën dy raste të veçanta, ku këto raste të veçanta në fjalë bëhen 3 javë larg nga njera tjetra, dhe e preferueshme ku çdo përdorim i përbërjes jepet në një sasi të oligonukleotidit të përcaktuar në çdonjerin prej pretendimeve 5, 10, 11 dhe 14.

(11) **11125**

(97) EP3464265 / 13/07/2022

(96) 17728614.3 / 01/06/2017

(22) 28/07/2022

(21) AL/P/ 2022/372

(54) **POLIMORFET E N-[(3-FLUOR-4-METOKSIPIRIDIN-2-IL)METIL]-3-(METOKSIMETIL)-1-({4-[2-OKSOPIRIDIN-1-IL)METIL]FENIL}METIL)PIRAZOL-4-KARBOKSAMID SI FRENUESIT KALIKREIN**

17/10/2022

(30) 201609607 01/06/2016 GB and 201662344059 P 01/06/2016 US

(71) Kalvista Pharmaceuticals Limited

Porton Science Park Bybrook Road, Porton Down Wiltshire SP4 0BF, GB

(72) EDWARDS, Hannah Joy (c/o Kalvista Pharmaceuticals Limited Building 227 Tetricus Science Park, Porton Down Salisbury SP4 0JQ); BEATON, Haydn (1 Bayliss Close, Quorn Loughborough LE12 8PF); CROWE, David Malcolm (5 Boulton Road, Reading RG2 0NH); GRIFFITHS-HAYNES, Nicholas James (24 Brookside Avenue Pailton, Warwickshire CV23 0QG)

(74) Gentjan Hasa

Rruga "Besim Alla" Pallati Dilo, Shkalla 2, Ap 25, Yzberisht, Tirane

(57)

1. Një formë solide e N-[(3-fluor-4-metoksipiridin-2-il)metil]-3-(metoksmetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid, i cili (i) shfaq të paktën karakteristikat e mëposhtme të kulmeve të difraksionit të pluhur me rreze X (rrezatimi Cu K α , i shprehur në gradë 2 θ) përafërsisht 11.2, 12.5, 13.2, 14.5 dhe 16.3, ku termi “përafërsisht” kuptohet që ka një pasiguri në matjen e gradëve 2 θ me ± 0.3 (i shprehur në gradë 2 θ), ose (ii) shfaq një kulm endotermik në termografin DSC të tij në $151 \pm 3^\circ\text{C}$,
ku forma solide është Forma 1.
2. Forma solide sipas pretendimit 1(i).
3. Forma solide sipas pretendimit 1(ii).
4. Forma solide sipas pretendimit 2:
 - i. ka një strukturë difraksioni të pluhur me rreze X në thelb të njëjtë me atë të treguar në Figurën 2a; dhe/ose
 - ii. i cili shfaq një kulm endotermik në termografin DSC të tij në $151 \pm 3^\circ\text{C}$; dhe/ose
 - iii. ka një termograf DSC në thelb të njëjtë me atë që tregohet në Figurën 4.
5. Forma solide sipas pretendimit 3 ka një termograf DSC në thelb të njëjtë me atë që tregohet në Figurën 4.
6. Një formë solide e N-[(3-fluor-4-metoksipiridin-2-il)metil]-3-(metoksmetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid sulfati, i cili (i) shfaq të paktën karakteristikat e mëposhtme të kulmeve të difraksionit të pluhur me rreze X (rrezatimi Cu K α , i shprehur në gradë 2 θ) përafërsisht 5.1, 7.5, 12.0, 15.2, dhe 17.9, ku termi “përafërsisht” kuptohet që ka një pasiguri në matjen e gradëve 2 θ me ± 0.3 (i shprehur në gradën 2 θ), ose (ii) shfaq një kulm endotermik në termografin DSC të tij në $110 \pm 3^\circ\text{C}$,
ku forma solide është Forma 8.

7. Forma solide sipas pretendimit 6(i).
8. Forma solide sipas pretendimit 6(ii).
9. Forma solide sipas pretendimit 7:
 - i. ka një strukturë difraksioni të pluhur me rreze X në thelb të njëjtë me atë të treguar në Figurën 13; dhe/ose
 - ii. i cili shfaq një kulm endotermik në termografin DSC të tij në $110 \pm 3^\circ\text{C}$; dhe/ose
 - iii. ka një termograf DSC në thelb të njëjtë me atë që tregohet në Figurën 32.
10. Forma solide sipas pretendimit 8 ka një termograf DSC në thelb të njëjtë me atë që tregohet në Figurën 32.
11. Një përbërje farmaceutike përmban një formë solide si pretendohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 10, i shoqëruar me një ndihmues, tretës ose bartës farmaceutikisht të pranueshëm.
12. Një formë solide si pretendohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 10, për përdorim në terapi.
13. Një formë solide si pretendohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 10, për përdorim në trajtimin e një sëmundjeje ose gjendjeje të ndërmjetësuar nga kalikreina plazmatike,
 - i. ku sëmundja ose gjendja e ndërmjetësuar nga kalikreina plazmatike përzgjidhet nga mprehtësia e shikimit e dëmtuar, retinopatia diabetike, përshkueshmëria vaskulare e retinës e shoqëruar me retinopati diabetike, edema makulare diabetike, angioedema trashëgimore, diabeti, pankreatiti, hemoragjia cerebrale, nefropatia, kardiomiopatia, neuropatia, sëmundja inflamatore e zorrëve, artriti, inflamacioni, shoku septik, hipotensioni, kanceri, sindroma e shqetësimit të frymëmarrjes të rritur, koagulimi intravaskular i përhapur, koagulimi i gjakut gjatë operacionit të bypass-it kardiopulmonar dhe gjakderdhja pas ndërhyrjes kirurgjikale; ose
 - ii. ku sëmundja ose gjendja e ndërmjetësuar nga kalikreina plazmatike përzgjidhet nga përshkueshmëria vaskulare e retinës e shoqëruar me retinopati diabetike, edema makulare diabetike dhe angioedema trashëgimore.
14. Një formë solide për përdorim sipas pretendimit 13, ku sëmundja ose gjendja e ndërmjetësuar nga kalikreina plazmatike përzgjidhet nga përshkueshmëria vaskulare e retinës e shoqëruar me retinopati diabetike dhe edema makulare diabetike.
15. Një formë solide për përdorim sipas pretendimit 13, ku sëmundja ose gjendja e ndërmjetësuar nga kalikreina plazmatike është angioedema trashëgimore.
16. Një formë solide për përdorim sipas pretendimit 13, ku sëmundja ose gjendja e ndërmjetësuar nga kalikreina plazmatike është edema makulare diabetike.
17. Një formë solide si pretendohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 10, për përdorim në trajtimin e një sëmundjeje ose gjendjeje të ndërmjetësuar nga kalikreina plazmatike, ku sëmundja ose gjendja e ndërmjetësuar nga kalikreina plazmatike është bllokimi i venave të retinës.

18. Një formë solide për përdorim sipas pretendimit 14 ose pretendimit 16, ku forma solide në fjalë administrohet në një formë të përshtatshme për injektim brenda zonës okulare të një pacienti, veçanërisht, në një formë të përshtatshme për injektim intravitreal.
19. Një proces për përgatitjen e një forme solide si pretendohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 5, përfshin kristalizimin e formës solide në fjalë nga një përzjerje e N-[(3-fluor-4-metoksipiridin-2-il)metil]-3-(metoksmetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid dhe një solvent ose një përzjerje solventesh, ku forma solide është Forma 1.
20. Proçesi i pretendimit 19, ku solventi është acetonitril ose izopropanol.
21. Proçesi i pretendimit 20, ku përzjerja në fjalë nxehet në një temperaturë nga 60-80°C, sipas dëshirës, ku, pas nxehjes, përzjerja në fjalë ftohet në një temperaturë nga 0-40°C.
22. Një proces për përgatitjen e një forme solide si pretendohet në ndonjë prej pretendimeve nga 6 në 10, përfshin kristalizimin e formës solide në fjalë prej përzjerjes së N-[(3-fluor-4-metoksipiridin-2-il)metil]-3-(metoksmetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid dhe një solvent ose një përzjerje solventesh, ku forma solide është Form 8.
23. Proçesi i pretendimit 22, ku N-[(3-fluor-4-metoksipiridin-2-il)metil]-3-(metoksmetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid sulfati është formuar nga shtimi i acidit sulfurik te N-[(3-fluor-4-metoksipiridin-2-il)metil]-3-(metoksmetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid në një solvent ose një përzjerje solventesh, sipas dëshirës, ku përzjerja e N-[(3-fluor-4-metoksipiridin-2-il)metil]-3-(metoksmetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid në një solvent ose një përzjerje solventesh nxehet para shtimit të acidit sulfurik.
24. Proçesi i ndonjë prej pretendimeve nga 22 në 23, ku solventi ose përzjerja e solventeve përmban acetonitril dhe/ose aceton, sipas dëshirës, ku solventi është acetonitril.
25. Proçesi i ndonjë prej pretendimeve nga 22 në 24, ku kristalizimi kryhet me ultratinguj dhe/ose cikle të temperaturës së përzjerjes,
- sipas dëshirës, ku cikli i temperaturës përfshin ciklin e temperaturës midis 30-50°C dhe temperaturës së ambientit; ose
- sipas dëshirës, ku cikli i temperaturës përfshin ciklin e temperaturës midis 30-50°C dhe temperaturës së ambientit dhe ku cikli i temperaturës kryhet midis 18 dhe 24 orë.
26. Përdorimi i një forme kristalore sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 10 për prodhimin e një ilaçi për trajtim të një sëmundjeje ose gjendjeje të ndërmjetësuar nga kalikreina plazmatike.

(11) **11126**

(97) EP3523302 / 20/07/2022

(96) 17787844.4 / 10/10/2017

(22) 26/07/2022

(21) AL/P/ 2022/373

(54) **KOMPONIME TË PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINËS TË ZËVENDËSUARA SI FRENUESA TË KINASËS RET**

17/10/2022

(30) 201662406275 P 10/10/2016 US; 201762447849 P 18/01/2017 US; 201762491180 P 27/04/2017 US; 201762531690 P 12/07/2017 US and 201762566030 P 29/09/2017 US

(71) Array Biopharma, Inc.

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

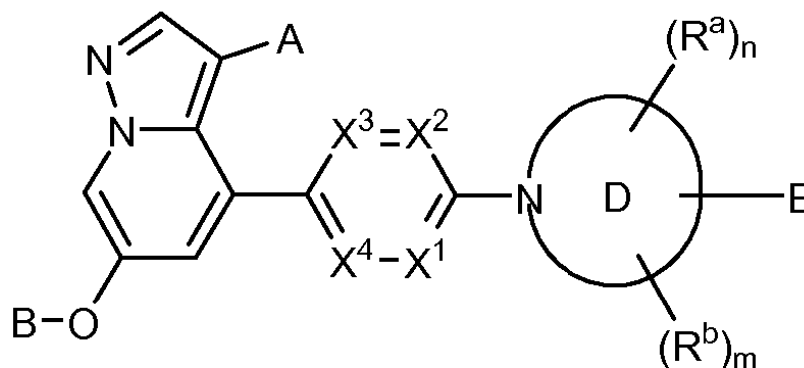
(72) HAAS, Julia (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); JIANG, Yutong (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301); KOLAKOWSKI, Gabrielle R. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301); MORENO, David A. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); REN, Li (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301); ANDREWS, Steven W. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); ARONOW, Sean (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); BRANDHUBER, Barbara J. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); COOK, Adam (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); MCFADDIN, Elizabeth A. (c/o Array BioPharma, Inc.3200 Walnut St., Boulder, Colorado 80301); MCKENNEY, Megan L. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); METCALF, Andrew T. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); TANG, Tony P. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301); BLAKE, James F. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); COLLIER, James (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); MCKNULTY, Oren T. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301); RAMANN, Ginelle A. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301); WALLS, Shane M. (c/o Array Biopharm, Inc.,3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një komponim i Formulës I:



I

dhe kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme, ku:

X^1 , X^2 , X^3 dhe X^4 janë në mënyrë të pavarur CH, CCH₃, CF ose N, ku zero, një ose dy nga X^1 , X^2 , X^3 dhe X^4 është N;

A është H, CN, Cl, metil, etil ose ciklopropil;

B është:

- (a) hidrogjen,
- (b) C1-C6 alkil i zëvendësuar opsionalisht me 1-3 fluore
- (c) hidroksiC2-C6 alkil- ku pjesa alkil është opsionalisht e zëvendësuar me një unazë C3-C6 cikloalkilidene,
- (d) dihidroksiC3-C6 alkil- ku pjesa alkil është opsionalisht e zëvendësuar me një unazë C3-C6 cikloalkilidene
- (e) (C1-C6 alkoksi)C1-C6 alkil- opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore,
- (f) (R¹R²N)C1-C6 alkil- ku R¹ dhe R² janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C1-C6 alkil (opsionalisht të zëvendësuar me 1-3 fluore), (C1-C6 alkoksi)C1-C6 alkil- dhe (C1-C6 alkoksi)C(=O)-;
- (g) hetAr¹C1-C3 alkil-, ku hetAr¹ është një unazë heteroarile 5-6 elementëshe që ka 1-3 heteroatome unazore të përzgjedhura në mënyrë të pavarur nga N, O dhe S dhe është i zëvendësuar opsionalisht me një ose më shumë zëvendësues C1-C6 të përzgjedhur në mënyrë të pavarur;
- (h) (C3-C6 cikloalkil)C1-C3 alikil-,
- (i) (hetCyc^a)C1-C3 alkil-,
- (j) hetCyc^a,
- (k) (R¹R²N)C(=O)C1-C6 alkil- ku R¹ dhe R² janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe C1-C6 alkil,
- (l) (R¹R²N)C(=O)-, ku R¹ dhe R² janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe C1-C6 alkil, ose
- (m) hetCyc^aC(=O)C1-C6 alkil-;

hetCyc^a është një unazë heterociklike 4-6 elementëshe që ka 1-2 heteroatome unazore të përzgjedhura në mënyrë të pavarur nga N dhe O dhe opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH, C1-C6 alkil (të zëvendësuar opsionalisht me 1-3 fluore), hidroksiC1-C6 alkil, halogjen, (C1-C6 alkil)C(=O), C1-C6 alkoksi, okso, dhe (C1-C6 alkoksi)C(=O);

Unaza D është

- (i) një unazë heterociklike 4-7 elementëshe monociklike e ngopur që ka një heteroatom unazor i cili është azot,

secili R^a është në mënyrë të pavarur C1-C6 alkil (opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore), hidroksiC1-C6 alkil ose (C1-C6 alkoksi)C1-C6 alkil-;

R^b është (a) hidroksi,

(c) hetCyc^bCH₂- ku hetCyc^b është një unazë heterociklike 4-6 elementëshe që ka 1-2 heteroatome unazore të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga N dhe O dhe ku hetCyc^b është opsionalisht i zëvendësuar opsionalisht me C1-C6 alkil (opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore),

(e) R^cR^dN- ose

(f) R^cR^dNCH₂-;

R^c është hidrogjen ose C1-C6 alkil; dhe

R^d është hidrogjen ose C1-C6 alkil (opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore);

n është 0, ose 1;

m është 0 ose 1;

E është:

(d) Ar¹C1-C6 alkil- ku pjesa alkil e përmendur është opsionalisht e zëvendësuar me 1-3 fluore,

(e) hetAr²C1-C6 alkil-,

(g) Ar¹O-,

(h) hetAr²O-,

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$ - ku R^g është H ose C1-C6 alkil, ose

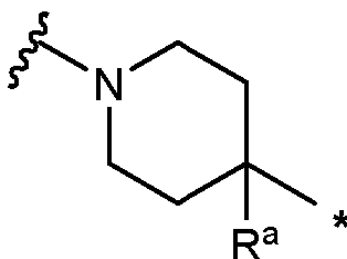
(m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - ku p është 0 ose 1;

Ar^1 është fenil opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që konsiston në halogjen, CN, C1-C6 alkil (opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore), C1-C6 alkoksi (opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore), (C1-C6 alkoksi)C1-C6 alkil- (opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore), C3-C6 cikloalkil, hidroksiC1-C6 alkil, (C1-C6 alkil)SO₂, R^eR^fN - dhe $(R^eR^fN)C1-C6$ alkil- ku secili R^e dhe R^f është në mënyrë të pavarur H ose C1-C6 alkil;

$hetAr^2$ është një unazë heteroarile 5-6 elementëshe që ka 1-3 heteroatome unazore të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O dhe S, ose një heteroaril biciklik 9-10 elementësh që ka 1-2 atome azoti unazore, ku $hetAr^2$ është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që konsiston në halogjen, CN, C1-C6 alkil (opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore), C1-C6 alkoksi (opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore), (C1-C6 alkoksi)C1-C6 alkil- (opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore) dhe hidroksiC1-C6 alkoksi.

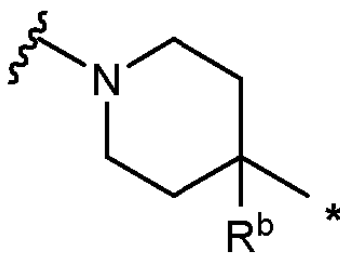
2. Një komponim sipas pretendimit 1, ku secili R^a është një grup alkil C1-C6 i përzgjedhur në mënyrë të pavarur.

3. Një komponim sipas pretendimit 2, ku D është



ku vija e valëzuar tregon pikën e bashkimit të Unazës D tek unaza që përmban X^1 , X^2 , X^3 dhe X^4 , dhe ylli tregon pikën e bashkimit të Unazës D tek grupi E.

4. Një komponim sipas pretendimit 1, ku D është

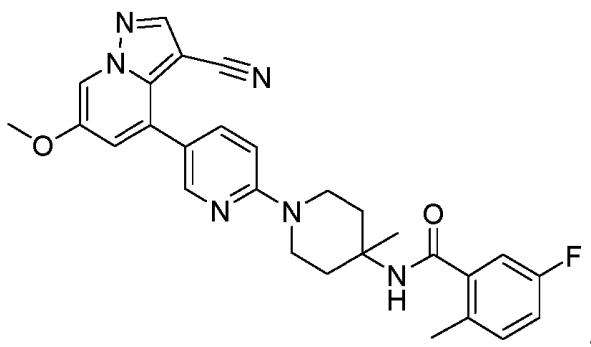


ku vija e valëzuar tregon pikën e bashkimit të Unazës D tek unaza që përmban X^1 , X^2 , X^3 dhe X^4 , dhe ylli tregon pikën e bashkimit tek grupi E.

5. Një komponim sipas pretendimit 4, ku E është (d) Ar^1C1-C6 alkil- ku pjesa alkil e përmendur është opsionalisht e zëvendësuar me 1-3 fluore, (e) $hetAr^2C1-C6$ alkil-, (g) Ar^1O -, (h) $hetAr^2O$ -, (l)

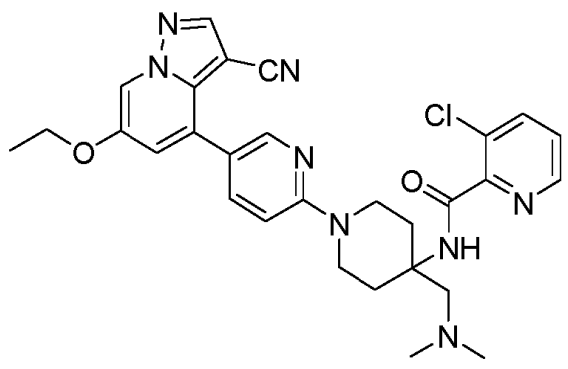
$Ar^1C(=O)NR^g$ - ku R^g është H ose C1-C6 alkil, ose (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - ku p është 0 ose 1.

6. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1-5, ku B është C1-C6 alkil opsionalisht i zëvendësuar me 1-3 fluore.
7. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1-6, ku X^1 është N, dhe X^2 , X^3 dhe X^4 janë CH.
8. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1-7, ku A është CN.
9. Një komponim sipas pretendimit 1 i cili është



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

10. Një komponim sipas pretendimit 1 i cili është:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

11. Një përbërje farmaceutike, që përmban një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1-10 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, në përzierje me një tretës ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
12. Një komponim i secilit prej pretendimeve 1-10, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për përdorim në trajtimin e kancerit.
13. Komponimi, ose kripa e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas pretendimit 12 ku kanceri është një kancer i shoqëruar me RET.
14. Komponimi, ose kripa e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas pretendimit 13, ku kanceri i shoqëruar me RET është një kancer që ka një çrregullim në një gjen RET, një proteinë

kinase RET, ose shprehje ose veprimtari ose nivel të secilit prej të ngjashmëve të shkaktuar nga një ose më shumë pikash mutacioni në gjenin RET.

15. Komponimi, ose krija e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas pretendimit 13 ose 14, ku kanceri i shoqëruar me RET është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: kancer mushkërie, kancer i tiroides papilare, kancer i tiroides medulare, kancer i tiroides i diferencuar, kancer i tiroides periodik, kancer i tiroides i diferencuar refraktar, neoplazia endokrine e shumëfishtë e tipit 2A ose 2B (MEN2A ose MEN2B, përkatësisht), feokromocitomë, hiperplazi paratiroide, kancer gjiri, kancer kolorektal, karcinomë e qelizave renale papilare, ganglioneuromatozë e mukozës gastroenterike, dhe kancer i qafës së mitrës.
16. Komponimi, ose krija e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 12-15, ku medikamenti është formuluar për administrim oral.

(11) **11127**

(97) EP3710446 / 20/07/2022

(96) 18808599.7 / 09/11/2018

(22) 26/07/2022

(21) AL/P/ 2022/374

(54) **KOMPONIME TË DOBISHME PËR TË FRENUAR CDK7**

17/10/2022

(30) 17382778 16/11/2017 EP; 18382034 23/01/2018 EP and 18382546 20/07/2018 EP

(71) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

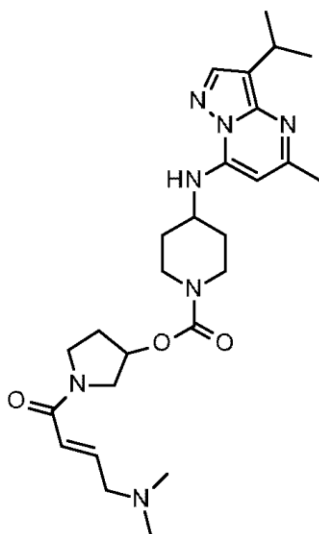
(72) COATES, David Andrew (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); REMICK, David Michael (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); MONTERO, Carlos (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); PATEL, Bharvin Kumar Rameschandra (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); YADAV, Vipin (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA..

Euromarkpat Albania LTD , Rr. A.Z. Çajupi, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

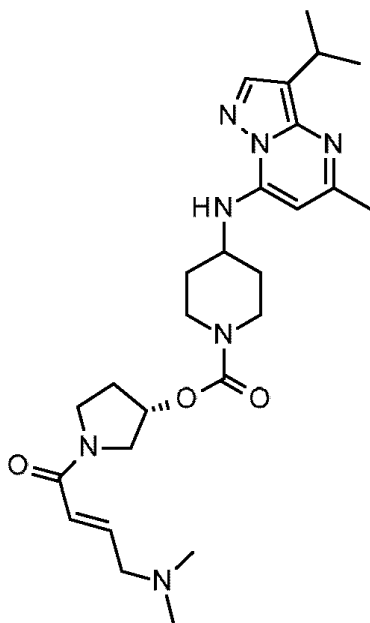
1. Një komponim i formulës (I)



(I)

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

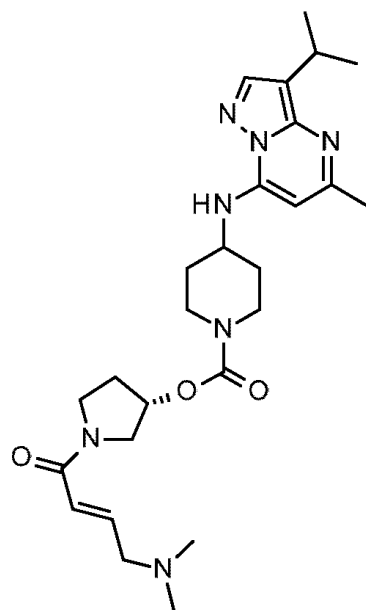
2. Komponimi sipas Pretendimit 1 i formulës (II)



(II)

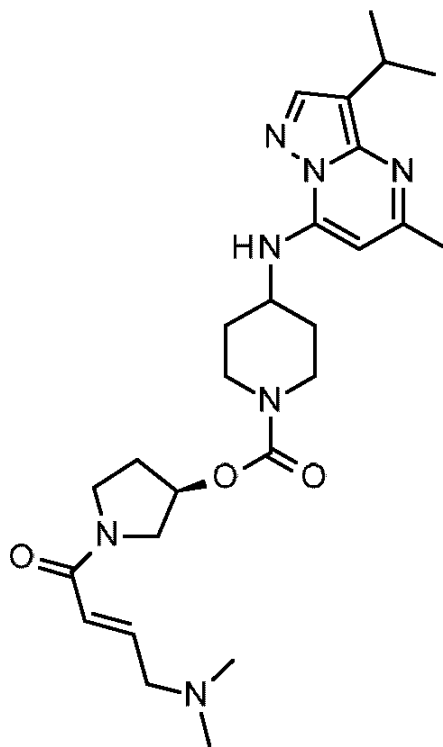
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

3. Komponimi sipas Pretendimit 2 i formulës (II)



(II)

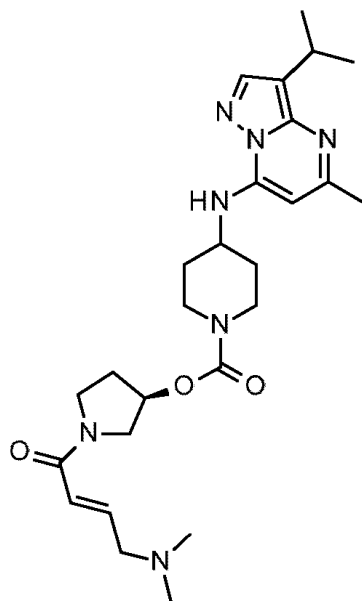
4. Komponimi sipas Pretendimit 1 i formulës (III)



(III)

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

5. Komponimi sipas Pretendimit 4 i formulës (III)



(III)

6. Komponimi ose kripa sipas Pretendimit 2 i cili është një kripë hidroklorure, besilate ose hemi-edisilate hidrate.
7. Komponimi ose kripa sipas Pretendimit 4 i cili është një kripë besilate ose hemi-edisilate hidrate.
8. Komponimi ose kripa sipas Pretendimit 2 i cili është në një formë kripe kristalore.
9. Komponimi ose kripa sipas Pretendimit 8 i cili është [(3S)-1-[(E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]pirrolidin-3-il]4-[(3-izopropil-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]piperidinë-1-karboksilat besilat kristalor **i karakterizuar nga** një model difraksioni me rreze X mbi pluhur që ka pika kulmore karakteristike duke përdorur rrezatimin CuK α , në $2\theta \pm 0.2^\circ$, që shfaqet në 21.5° në kombinim me një ose më shumë pika kulmore të përzgjedhura nga grupi që konsiston në 12.4° , 17.3° , dhe 15.8° .
10. Komponimi ose kripa sipas Pretendimit 8 i cili është [(3S)-1-[(E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]pirrolidin-3-il] 4-[(3-izopropil-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]piperidinë-1-karboksilat hemi-edisilat hidrat **i karakterizuar nga** një model difraksioni me rreze X mbi pluhur që ka pika kulmore karakteristike duke përdorur rrezatimin CuK α , në $2\theta \pm 0.2^\circ$, që shfaqet në 18.5° në kombinim me një ose më shumë pika kulmore të përzgjedhura nga grupi që konsiston në 21.5° , 16.7° , dhe 15.2° .
11. Një përbërje farmaceutike që përmban një komponim të secilit prej Pretendimeve 1 deri në 10, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, në kombinim me një ose më shumë mbartësa, tretësa, ose mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm.
12. Përbërja farmaceutike sipas Pretendimit 11 që përmban një ose më shumë agjentë të tjerë terapeutikë.
13. Një komponim ose kripa e tij sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 10, për tu përdorur në terapi.

14. Një komponim ose kripë e tij, sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 10, për tu përdorur në një metodë në trajtimin e kancerit urotelial, kancerit të mitrës, kancerit të zorrës së trashë, kancerit të gjirit, kancerit të mushkërisë, kancerit të vezoreve, kancerit gastrik, kancerit hepatobiliar, kancerit pankreatik, kancereve të qafës së mitrës, kancerit të prostatës, kancereve hematologjike, sarkomave, kancereve të lëkurës, ose gliomave.
15. Komponimi ose kripa për përdorim sipas Pretendimit 14 ku kanceri është kancer kolorektal, kancer gjiri, kancer mushkërie, kancer i vezoreve, ose kancer gastrik.
16. Komponimi ose kripa për tu përdorur sipas Pretendimit 14 ose 15 ku kanceri është kancer gjiri.
17. Komponimi ose kripa për përdorim sipas secilit prej Pretendimeve 13 deri në 16, ku metoda gjithashtu përmban kryerjen e një analize *in vitro* duke përdorur një mostër biologjike nga pacienti, duke përcaktuar praninë e të paktën një mutacioni çaktivizues në gjenet *ARID1A*, *KMT2C*, *KMT2D* dhe *RBI*, dhe administrimin e një sasive terapeutikisht të efektshme të komponimit ose të kripës së tij tek pacienti nëse është i pranishëm të paktën një mutacion çaktivizues në ndonjërin prej gjeneve.
18. Komponimi ose kripa e tij për tu përdorur sipas Pretendimit 17 ku mostra biologjike është një mostër tumori dhe mostra analizohet me sekuencim gjenomik/ADN-je.
19. Komponimi ose kripa e tij për përdorim sipas Pretendimit 17 ose 18 ku mostra përftohet nga pacienti përpara administrimit të parë tek pacienti të komponimit ose të kripës së tij.
20. Komponimi ose kripa e tij për tu përdorur sipas secilit prej Pretendimeve 13 deri në 19 ku një pacient është përzgjedhur për trajtim duke pasur të paktën një mutacion çaktivizues në gjenin *ARID1A*.
21. Komponimi ose kripa e tij për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 13 deri në 19 ku një pacient është përzgjedhur për trajtim duke pasur të paktën një mutacion çaktivizues në gjenin *KMT2C*.
22. Komponimi ose kripa e tij për tu përdorur sipas secilit prej Pretendimeve 13 deri në 19 ku një pacient është përzgjedhur për trajtim duke pasur të paktën një mutacion çaktivizues në gjenin *KMT2D*.
23. Komponimi ose kripa e tij për tu përdorur sipas secilit prej Pretendimeve 13 deri në 19 ku një pacient është përzgjedhur për trajtim duke pasur të paktën një mutacion çaktivizues në gjenin *RBI*.
24. Komponimi ose kripa e tij për tu përdorur sipas secilit prej Pretendimeve 13 deri në 23 ku komponimi ose kripa e tij administrohet tek pacienti në një dozë prej afërsisht 1 mg deri në 2 g.

(11) **11131**

(97) EP3548092 / 06/07/2022

(96) 17876484.1 / 29/11/2017

(22) 15/07/2022

(21) AL/P/ 2022/384

(54) **PËRBËRJE RMP DHE METODAT E PËRDORIMIT**

18/10/2022

(30) 201662428155 P 30/11/2016 US

(71) University of Miami and RXMP Therapeutics, LLC

1951 N.W. 7th Avenue, Miami, FL 33136, US ;790 N.W. 107th Avenue Suite 215, Miami, FL 33172, US

(72) AHN, Yeon, S. (7771 Palmetto Court, Pinecrest, FL 33156); JY, Wenche (11860 S.W. 81 Road, Miami, FL 33156); HORSTMAN, Lawrence, L. (5301 Pine Terrace, Plantation, FL 33317) ;PAMUKCU, Rifat (125 North 4th Street 306, Philadelphia, PA 19106)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një përbërje që përfshin mikrogrimca të prejardhura nga qelizat e kuqe (RMPs) duke demonstruar aktivitetin e esterazë acetilkolinës (AchE) prej më pak se 350 pmol/min/106 grimca/mL.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku RMPs demonstroi aktivitetin e esterazë acetilkolinë (AchE) prej më pak se 200 pmol/min/106 grimca/mL.

3. Përbërja e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku 20%-50% e RMPs në përbërje shfaq fosfatidilserinë.

4. Përbërja e pretendimit 3, ku 30%-45% të RMPs në përbërje shfaq fosfatidilserinë.

5. Përbërja e secilit prej pretendimeve 1-4, ku përbërja shkurton kohën deri në formimin fillestar të mpiksjes siç matet me tromboelastografi (TEG) në gjakun e plotë dhe plazmën me të paktën dy minuta.

6. Përbërja e secilit prej pretendimeve 1-5, ku diametri mesatar i RMPs është 0.40-0.6 mm.

7. Përbërja e pretendimit 6, ku diametri mesatar i RMPs është 0.40-0.5 mm.

8. Përbërja e pretendimit 7, ku diametri mesatar i RMPs është 0.47 mm.

9. Përbërja e secilit prej pretendimeve 1-8, ku densiteti i brendshëm i RMPs është më pak se 3.5% i densitetit të brendshëm të ruazave të kuqe të gjakut.

10. Përbërja e pretendimit 9, ku densiteti i brendshëm i RMPs është 0.5-3.0% të densitetit të brendshëm të tërësisë

qelizat e kuqe të gjakut të matura me sinjalin e shpërndarjes anësore të citometrisë së rrjedhës.

11. Përbërja e secilit prej pretendimeve 1-10, ku RMP-të prodhohen duke detyruar qelizat e kuqe të gjakut përmes një hapje për të prodhuar qelizat e kuqe të këputura të gjakut dhe duke fragmentuar më tej qelizat e kuqe të gjakut të këputura nga bombardimet në një sipërfaqe të fortë.

12. Përbërja e secilit prej pretendimeve 1-11 për përdorim në një metodë për trajtimin e gjakderdhjes së tepërt në një subjekt, ku metoda përfshin administrimin e përbërjes te subjekti.

13. Përbërja për përdorim të pretendimit 12, ku gjakderdhja e tepërt shkaktohet nga trombocitopenia ose mosfunksionimi i trombociteve.

14. Përbërja për përdorim të pretendimit 13, ku mosfunksionimi i trombociteve shkaktohet nga trajtimi me medikamente.

15. Përbërja për përdorim të pretendimit 12, ku gjakderdhja e tepërt shkaktohet nga një antikoagulant, opsionalisht Coumadin, heparina me peshë të ulët molekulare, një frenues i kompleksit të protrombinazës, një frenues i FXa ose një frenues i trombinës.

(11) **11132**

(97) EP3420284 / 20/04/2022

(96) 17755882.2 / 22/02/2017

(22) 14/07/2022

(21) AL/P/ 2022/385

(54) **STRUKTURË EKOLOGJIKE PËR PËRMIRËSIMIN TË EFIÇENCËS SË ENERGJISË**
18/10/2022

(30) 20165135 22/02/2016 FI

(71) Suomen Ilmastointi Ja Savunpoisto Oy

Punasillantie 28, 40950 Muurame, FI

(72) TOPPINEN, Esa (c/o Suomen Ilmastointi Ja Savunpoisto OyPunasillantie 28, 40950 Muurame)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një strukturë për reduktimin e kosumit të energjisë të një pompë nxehtësie e tipit ndarës (8, D, B) tek një kontrollues nxehtësie, ku pompa e nxehtësisë së strukturës përmban:

- një pjesë të parë për trajtimin e nxehtësisë (B), kokë të brendshme si njësi brenda banese (B), të strukturuar për të prodhuar një efekt të parë kontrolli nxehtësie brenda një ndërtese, duke transferuar nxehtësinë e ajrit të brendshëm në një vend të ndërmjetëm (D) në qarkullimin e parë të

shkëmbimit të nxehtësisë në kokën e brendshme si njësi brenda banese,
- një pjesë e dytë për trajtimin e nxehtësisë (8), kokë e jashtme si një njësi jashtë banese (8), e strukturuar të prodhojë një efekt të dytë kontrolli nxehtësie jashtë ndërtesës (A), duke transferuar nxehtësinë jashtë nga vendi i ndërmjetëm (D) në qarkullimin e shkëmbimit të nxehtësisë, që është më vete nga qarkullimi i parë i shkëmbimit të nxehtësisë së përmendur, por është në një komunikim shkëmbimi nxehtësie, me anën e vendit të ndërmjetëm të përmendur (D), me kokën e brendshme të përmendur si njësi brenda banese (B), për transferim të nxehtësisë, ndërmjet kokës së brendshme të përmendur si njësi brenda banese (B) dhe kokës së jashtme të përmendur si njësi jashtë banese, me anën e vendit të ndërmjetëm (D), ku strukturimi përmban më tej të paktën një kanal ajri të kondicionuar (7) lidhjen për një kanal ajri të kondicionuar (7), për të strukturuar montimin e kanalit të ajrit të kondicionuar të përmendur nëpërmjet lidhjes së përmendur, për të çuar ajrin e brendshëm nga ajri brenda banese i banjës (2) tek koka e jashtme si njësi jashtë banese (8) për një efekt termal që shkaktohet në të nga banja brenda banese çuar nga ajri brenda banese (A,2);

strukturë që **karakterizohet në atë që** në strukturë ka një strukturë çelës valvol, që përmban çelësa dhe valvola elektro-mekanikë të strukturuar për të kontrolluar rrymën e ajrit të brendshëm dhe/ose drejtimin e rrymës në vendin e ndërmjetëm dhe/ose vendosjen e magnitudës, të bazuar të paktën në njërën prej sasive vijuese observuese/matëse:

- temperatura sipas kokës së brendshme si vend i njësisë brenda banese
- temperatura sipas kokës së jashtme si vend i njësisë jashtë banese,
- temperatura e vendit të ndërmjetëm,
- presioni sipas kokës së brendshme si vend i njësisë brenda banese
- presioni sipas kokës së jashtme si vend i njësisë jashtë banese,
- pikë kondensimi sipas kokës së brendshme si vend i njësisë brenda banesës
- pikë kondensimi sipas kokës së jashtme si vend i njësisë jashtë banese,
- shkalla e rrymës në vendin e ndërmjetëm,
- presioni i vendit të ndërmjetëm,
- koha dhe
- sinjali i një sensori lëvizjeje si një sinjal i pranisë së përdoruesit,

struktura më tej përmban një qendër kontrolli (C) për kontrollin me anën e një paisjeje të lëvizshme, në ko-operim me aktivizuesit e strukturës për të kontrolluar funksionimin e strukturës nëpërmjet ndërveprimit të përdoruesit të pajisjes së lëvizshme (UI), mbi një lidhje rrjeti informacioni me qendrën e kontrollit të përmendur (C), ku qendra e kontrollit të strukturës strukturohet të kontrollojë aktivizuesit sipas të dhënave matëse të përfuara nga sensorët bazuar në parimin furnizimit me të dhëna, në mënyrë që të paktën njëri prej aktivizuesve është i seleksionueshëm nga vijuesit: valvolat elektromekanike, çelësat, tharësit, vetilatorët, fryrësit, dhe/ose pompat, çelësat dhe aktivizuesit që kontrollojnë ushqimin me energji të sapo përmendurëve, për më tepër rryma e ajrit në kanalin e ajrit të kondicionuar (7) kontrollohet nga aktivizuesi siç është një ventilator dhe/ose mbyllësi mekanik, kur ky ka aparate elektronike kontrolluese të përshtatshme për kontrollin e tyre.

2. Struktura sipas një pretendimi 1, **që karakterizohet në atë që** struktura përmban një lidhje shtesë tek fryrësi dhe/ose ventilatori për montimin e tij në konformitet me kanalin e ajrit të kondicionuar të përmendur (7).

3. Struktura sipas një pretendimi 1 ose 2, **që karakterizohet në atë që** struktura përmban të paktën një lidhje të tillë tek një fryrës dhe/ose ventilator që ndodhet në një fund të ajrit brenda banese të banjës (2) dhe/ose kokë të jashtme si njësi jashtë banese të banjës (8) dhe/ose atje ndërmjet tyre në kanalin e ajrit të kondicionuar (7).

4. Struktura sipas secilës prej pretendimeve të mëparshme, **që karakterizohet në atë që** struktura përmban një qendër kontrolli (C) për kontrollin me anën e një pajisjeje të lëvizshme, në ko-operim me

aktivizuesit e strukturës për të kontrolluar funksionimin e strukturës nëpërmjet ndërveprimit të përdoruesit të pajisjes së lëvizshme (UI), mbi një lidhje rrjeri informacioni të qendrës së kontrollit të përmendur (C).

5. Një pompë nxehtësie, **që karakterizohet në atë që** pompa e nxehtësisë përmban një strukturë sipas secilit prej pretendimeve 1-4.

6. Pompë nxehtësie sipas pretendimit 5, **që karakterizohet në atë që** pompa e nxehtësisë ka një kokë të brendshme si njësi brenda banese (B) dhe një kokë të jashtme si njësi jashtë banese (8) dhe një kanal për qarkullimin e ndërmjetëm të transferimit të nxehtësisë ndërmjet kokës së brendshme të përmendur si njësi brenda banese (B) dhe kokës së jashtme si njësi jashtë banese (8), që përmbajnë më tej në kokën e tij të jashtme si njësi jashtë banese (8) një lidhje për një kanal ajri të kondicionuar (7) për çuarjen e ajrit brenda banese nga ajri brenda banese të banjës (2) tek koka e jashtme si njësi jashtë banese (8) për të siguruar një efekt termal me anën e ajrit brenda banese (A, 2) që kalon në kanalën e përmendur të ajrit të kondicionuar (7).

7. Pompë nxehtësie sipas pretendimit 5 ose 6, **që karakterizohet në atë që** koka e jashtme e përmendur si njësi jashtë banese dhe koka e brendshme e përmendur si njësi brenda banese integrohen së bashku në një tërësi në të njëjtin shasi, ku ajri brenda banese i banjës (2) është strukturuar në lidhje me shasinë dhe/ose nga hapësira e apartamentit (A) ose një pjesë (1) e saj.

8. Pompë nxehtësie sipas pretendimit 5, 6 ose 7, **që karakterizohet në atë që** të paktën njëra kokë e brendshme e përmendur si njësi brenda banese (B) dhe njëra kokë e jashtme e përmendur si njësi jashtë banese (8) izolohehen termikisht nga tërësia e përmendur, për ruajtjen e temperaturës së substancës së përdorur në kanalën e ajrit të kondicionuar (7) ndërmjet kokës së brendshme të përmendur si njësi brenda banese (B) dhe kokës së jashtme të përmendur si njësi jashtë banese (8), në temperaturën sipas ajrit brenda banese të banjës (2) përpara se sa rryma të hyjë në kokën e jashtme si njësi jashtë banese (8).

9. Pompë nxehtësie sipas pretendimit 5, 6, 7 ose 8, **që karakterizohet në atë që** pompa e nxehtësisë përmban një strukturë valvoleje (V) me qëllim që të kompensojë në mënyrë të ndërsjellë vendet në procesin e qarkullimit të kokës së brendshme si njësi brenda banese (B) dhe kokës së jashtme si njësi jashtë banese (8) në qarkullimin e ndërmjetëm.

10. Pompë nxehtësie sipas secilit prej pretendimeve 5 - 9, **që karakterizohet në atë që** pompa e nxehtësisë përmban një njësi dehidratuese të strukturuar të heqë ujin nga rryma e kanalit të ajrit të kondicionuar (7), në drejtimin e rrymës, përpara kokës së jashtme të përmendur si njësi jashtë banese (8) të pompës së nxehtësisë.

11. Pompë nxehtësie sipas secilit prej pretendimeve 5 - 10, **që karakterizohet në atë që** pompa e nxehtësisë përmban në kokën e saj të jashtme si njësi jashtë banese (8) një lidhje të kanalit të ajrit të kondicionuar për një kanal ajri të kondicionuar (7), për të lëvizur ajrin brenda banese nga ajri brenda banese të banjës (2) tek koka e jashtme si njësi jashtë banese (8) për sigurimin e një efekti termal në kokën e jashtme si njësi jashtë banese (8) të pompës së nxehtësisë, për përmirësimin e sasisë-COP të pompës së nxehtësisë.

12. Pompë nxehtësie sipas secilit prej pretendimeve 5 - 11, **që karakterizohet në atë që** pompa e nxehtësisë përmban një qark vet-diagnostikues për observimin e nevojës për mirëmbajtje dhe dhe shërbim dhe/ose për raportimin mbi një rrjet të tillë informacioni ndërmjet qendrës së kontrollit dhe terminalit të përdorur (C, UI).

13. Pompë nxehtësie sipas secilit prej pretendimeve 5 - 12, **që karakterizohet në atë që** të paktën njëra kokë e jashtme që vijon si njësi jashtë banese (8) dhe njëra kokë e brendshme që vijon si njësi brenda banese (B) përmban tek ajo (8, B) një lidhje për marrje ajri (ivv) për çuarjen e ajrit nëpërmjet saj (8, B), ku lëvizja e ajrit nëpërmjet kokës së brendshme si njësi brenda banese (B) e çon ajrin që të drejtohet në hapësirën brenda banesës, por nëpërmjet kokës së jashtme si njësi jashtë banese (8) në hapësirën jashtë banese.

14. Pompë nxehtësie sipas secilit prej pretendimeve 5 -13, **që karakterizohet në atë që** ajo strukturohet për nxehtësi, ftohje dhe/ose ruajtjen e temperaturës në vlerën e paracaktuar për një hapësirë brenda banese të një ndërtese.

(11) **11113**

(97) EP3119410 / 04/05/2022

(96) 15728593.3 / 17/03/2015

(22) 14/07/2022

(21) AL/P/ 2022/386

(54) **FEROMONE QETËSUESE TË MACEVE**

13/10/2022

(30) 201461954771 P 18/03/2014 US

(71) Institut de Recherche en Semiochimie et Ethologie Appliquée

Quartier Salignan, 84400 Apt, FR

(72) PAGEAT, Patrick (Le Fénière du Plan - Route de Saint-Saturnin, F-84400 Apt)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një kompozim me aplikim lokal për përdorim në trajtimin e stresit, ankthit, agresivitetit në një mace, kompozimi me aplikim lokal i sipërpërmendur që përfshin mes 15% deri në 25% (w%/w%) metil palmitat, mes 10% deri në 27% (w%/w%) metil linoleat, mes 25% deri në 35% (w%/w%) metil oleat, mes 5% deri në 15% (w%/w%) metil stearat, mes 5% deri në 15% (w%/w%) metil laurat dhe mes 5% deri në 15% (w%/w%) metil miristat, dhe një mjet për aplikimin perkutan të lokalizuar te macja.

2. Kompozimi me aplikim lokal për përdorim sipas Pretendimit 1, ku kompozimi me aplikim lokal përfshin 22% (w%/w%) metil palmitat, 17% (w%/w%) metil linoleat, 28% (w%/w%) metil oleat, 11% (w%/w%) metil stearat, 11% (w%/w%) metil laurat dhe 11% (w%/w%) metil miristat, dhe një mjet për aplikimin perkutan të lokalizuar te macja.

3. Kompozimi me aplikim lokal për përdorim sipas çdo njërit prej Pretendimeve 1 deri në 2, ku në kompozimin me aplikim lokal, mjeti i sipërpërmendur për aplikimin perkutan të lokalizuar te macja është një glikol eter.

4. Kompozimi me aplikim lokal për përdorim sipas Pretendimit 3, ku në kompozimin me aplikim lokal, mjeti i sipërpërmendur për aplikimin perkutan të lokalizuar te macja është zgjedhur ndër: dietilen glikol monoetil eter, dietilen glikol monometil eter, dietilen glikol monopropil eter, dietilen glikol monoisopropil eter, dietilen glikol monobutil eter, dietilen glikol monofenil eter, dietilen glikol monobenzil eter, dietilen glikol dimetil eter, etilen glikol monometil eter, etilen glikol monoetil eter, etilen glikol monopropil eter, etilen glikol monoisopropil eter, etilen glikol monobutil eter, etilen glikol monofenil eter, etilen glikol monobenzil eter dhe etilen glikol dimetil eter.

5. Kompozimi me aplikim lokal për përdorim sipas çdo njërit prej Pretendimeve 1 deri në 4, ku kompozimi me aplikim lokal më tej përfshin një mbushës jotoksik.

6. Kompozimi me aplikim lokal për përdorim sipas Pretendimit 5, ku në kompozimin me aplikim lokal, mbushësi jotoksik i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i acideve yndyrore, alkooleve, aminave, skualenit, glicerolit dhe përzierje të tyre.

7. Një kompozim me aplikim lokal për përdorim sipas çdo njërit prej Pretendimeve 1 deri në 6, ku kompozimi me aplikim lokal i sipërpërmendur është administruar çdo katërbëdhjetë ditë.

8. Një metodë për të realizuar lehtësimin social në një mace, metoda e sipërpërmendur që përfshin administrimin te macja e sipërpërmendur një kompozim me aplikim lokal që përfshin mes 15% deri në 25% (w%/w%) metil palmitat, mes 10% deri në 27% (w%/w%) metil linoleat, mes 25% deri në 35% (w%/w%) metil oleat, mes 5% deri në 15% (w%/w%) metil stearat, mes 5% deri në 15% (w%/w%) metil laurat dhe mes 5% deri në 15% (w%/w%) metil miristat, dhe një mjet për aplikimin perkutan të lokalizuar te macja.

9. Metoda sipas Pretendimit 8, ku kompozimi me aplikim lokal përfshin 22% (w%/w%) metil palmitat, 17% (w%/w%) metil linoleat, 28% (w%/w%) metil oleat, 11% (w%/w%) metil stearat, 11% (w%/w%) metil laurat dhe 11% (w%/w%) metil miristat, dhe një mjet për aplikimin perkutan të lokalizuar te macja.

10. Metoda sipas çdo njërit prej Pretendimeve 8 deri në 9, ku në kompozimin me aplikim lokal, mjete i sipërpërmendur për aplikimin perkutan të lokalizuar te macja është një glikol eter.

11. Metoda sipas Pretendimit 10, ku në kompozimin me aplikim lokal, mjete i sipërpërmendur për aplikimin perkutan të lokalizuar te macja është zgjedhur ndër: dietilen glikol monoetil eter, dietilen glikol monometil eter, dietilen glikol monopropil eter, dietilen glikol monoisopropil eter, dietilen glikol monobutil eter, dietilen glikol monofenil eter, dietilen glikol monobenzil eter, dietilen glikol dimetil eter, etilen glikol monometil eter, etilen glikol monoetil eter, etilen glikol monopropil eter, etilen glikol monoisopropil eter, etilen glikol monobutil eter, etilen glikol monofenil eter, etilen glikol monobenzil eter dhe etilen glikol dimetil eter.

12. Metoda sipas çdo njërit prej Pretendimeve 1 deri në 11, ku kompozimi me aplikim lokal më tej përfshin një mbushës jotoksik.

13. Metoda sipas Pretendimit 12, ku në kompozimin me aplikim lokal, mbushësi jotoksik i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i acideve yndyrore, alkooleve, aminave, skualenit, glicerolit dhe përzierje të tyre.

14. Metoda sipas çdo njërit prej Pretendimeve 1 deri në 13, ku kompozimi me aplikim lokal i sipërpërmendur është administruar çdo katërbëdhjetë ditë.

(11) **11114**

(97) EP3223853 / 22/06/2022

(96) 15794625.2 / 27/10/2015

(22) 14/07/2022

(21) AL/P/ 2022/387

(54) **MATERIALE DHE METODA QË LIDHEN ME LIDHËSIT PËR PËRDORIM NË KONJUGATËT E BARNAVE PROTEINIKE**

13/10/2022

(30) 201419108 27/10/2014 GB and 201503012 23/02/2015 GB

(71) Iksuda Therapeutics Limited

The Biosphere Draymans Way, Newcastle Helix, Newcastle Upon Tyne NE4 5BX, GB

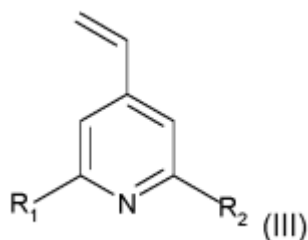
(72) BAXTER, Anthony David (5 Millers View, Much Hadham Hertfordshire SG10 6BN); BIRCHALL, Christopher Michael (13A Salcombe Road, London E17 8JH); MANSELL, David James (119 Regent Farm Road, Newcastle Upon Tyne Tyne and Wear NE3 3HD); MYSLIWY, Justyna Helena (Colombo Square 60, Worsdell Drive, Gateshead NE8 2DF); THIRLWAY, Jenny (110 Eastfield Avenue, Haxby, York, YO32 2EY)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një konjugat i barnave proteinike i formuar nga reaksioni i një proteine globulare, një lidhësi dhe një bari, ku proteina globulare është një antitrop ose fragment i saj që përfshin të paktën një grup reaktiv tiol dhe ku lidhësi përfshin një azot që përmban unazë heterociklike aromatike që përfshin një zëvendësues vinil të përfaqësuar nga formula e mëposhtme,



ku:

R₁ është zgjedhur nga;

- (CH₂)_n - C(O)- R, ose
- (CH₂)_m - S - (CH₂)_n - C(O) - R, ose
- (CH₂)_n - CH(CO₂R)₂, ose,
- (CH₂)_m - S - (CH₂)₂CH(CO₂R)₂, ose,

ku,

- R₂ është zgjedhur nga grupi i njëjtë i molekulave si R₁, hidrogjen, ose një grup alkil,
- n është ndonjë numër i plotë nga 0 deri në 10,
- m është ndonjë numër i plotë mes 0 dhe 10,
- R është një hidroksid (OH), aminë ose një grup poli-(alkilen glikol),

ose ku R₁ është -CH₂-CH(C(O)-NH-PEG)₂ dhe R₂ është një grup metil;

ku proteina globulare është konjuguar te lidhësi përmes konjugimit të grupit tiol te zëvendësuesi vinil; dhe

ku bari është konjuguar te lidhësi përmes grupit R₁, ose kur R₂ është zgjedhur nga grupi i njëjtë i molekulave si R₁, bari është konjuguar te lidhësi përmes grupit R₂, ose përmes grupit R₁ dhe grupit R₂.

2. Konjugati i barnave proteinike sipas pretendimit 1 ku antitrupi është një antitrop monoklonal.
3. Konjugati i barnave proteinike sipas ndonjë pretendimi të mëparshëm ku bari është një citotoksinë ose një peptid ose polipeptid terapeutik.
4. Konjugati i barnave proteinike sipas pretendimit 3 ku citotoksina është një material citotoksik biologjikisht aktiv.
5. Konjugati i barnave proteinike sipas pretendimit 3 ose pretendimit 4 ku citotoksina është një bar antikancer.
6. Konjugati i barnave proteinike sipas ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku lidhësi përfshin një grup poli-(alkilen glikol), në mënyrë të preferuar ku grupi poli-(alkilen glikol) është një polietilen glikol (PEG).
7. Konjugati i barnave proteinike sipas pretendimit 6, ku struktura poli-(alkilen glikol) është siguruar me një ose më shumë grupe funksionale reaktive që inkludojnë grupe hidroksi, aminë, acid karboksilik, alkil halid, azid, suksinimidil ose tiol.
8. Konjugati i barnave proteinike sipas ndonjë pretendimi të mëparshëm i cili më tej përfshin një lidhës zgjatues, në mënyrë të preferuar ku lidhësi zgjatues i sipërpërmendur është enzimë e copëtueshme.
9. Një metodë e prodhimit të konjugatit të barit proteinik të ndonjë pretendimi të mëparshëm, e cila përfshin kontaktimin e proteinës me lidhësin i cili është i lidhur te bari.
10. Një metodë e prodhimit të konjugatit të barit proteinik të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, e cila përfshin kontaktimin e proteinës me lidhësin, dhe më pas kontaktimin e lidhësit me barin.
11. Metoda sipas pretendimeve 9 ose 10, që inkludon një hap fillestar të reagimit të një lidhësi pararendës që përfshin një azot që përmban unazë heterociklike aromatike që një zëvendësues vinil me një molekulë poli-(alkilen glikol) për të prodhuar lidhësin.
12. Metoda sipas çdo njërit prej pretendimeve 9 deri në 11, më tej që përfshin një hap fillestar të modifikimit të proteinës për të prodhuar një polipeptid variant që ka një grup tiol në një ose më shumë pozicione të dëshiruara të polipeptidit.
13. Konjugati i barnave proteinike sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8 për përdorim në terapi.

(11) **11117**

(97) EP3179992 / 11/05/2022

(96) 15762756.3 / 11/08/2015

(22) 22/06/2022

(21) AL/P/ 2022/388

(54) KOMBINIMET TERAPEUTIKE TË NJË INHIBITORI BTK, NJË INHIBITORI PD-1 DHE/OSE NJË INHIBITORI PD-L1

13/10/2022

(30) 201462035812 P 11/08/2014 US; 201462088357 P 05/12/2014 US; 201562115489 P 12/02/2015 US and 201562181164 P 17/06/2015 US

(71) Acerta Pharma B.V.

Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss, NL

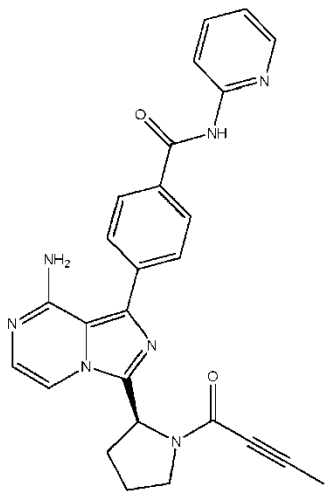
(72) BARF, Tjeerd (St. Luciastraat 7, 5371 AS Ravenstein); HAMDY, Ahmed (640 Henry Cowell Drive, Santa Cruz, CA 95060); ROTHBAUM, Wayne (101 Central Park West PHC, New York, NY 10023); IZUMI, Raquel (3437 Brittan Avenue, San Carlos, CA 94070); LANNUTTI, Brian (627 Glencrest Place, Solana Beach, CA 92075); COVEY, Todd (3437 Brittan Avenue, San Carlos, CA 94070); ULRICH, Roger (22525 SE 46th Place, Sammamish, WA 98075); JOHNSON, Dave (694 St. Andrew Circle, Aptos, CA 95033); KAPTEIN, Allard (Marten van Rossemsingel 51, 5301 HB Zaltbommel)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kombinim farmaceutik që përfshin (1) një frenues të vdekjes së programuar 1 (PD-1) ose një frenues të ligandit të vdekjes së programuar 1 (PD-L1) dhe (2) një frenues të kinaze tirozines së Bruton (BTK) ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme për përdorim në trajtimin e kancerit të një subjekti njerëzor, ku frenuesi BTK zgjidhet nga grupi që përbëhet nga:



frenuesi PD-1 është pembrolizumab, dhe frenuesi PD-L1 është durvalumab.

2. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 1, ku kombinimi përfshin frenuesin PD-1 pembrolizumab.

3. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 1, ku kombinimi përfshin frenuesin PD-L1 durvalumab.

4. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit pretendim të mëparshëm, ku kombinimi më tej përfshin një antitrop anti-CD20 të zgjedhur nga grupi i përbërë nga rituximab, obinutuzumab,

ofatumumab, veltuzumab, tositumomab, ¹³¹I-tositumomab, ibritumomab, ⁹⁰Y-ibritumomab, ¹¹¹In-ibritumomab dhe ibritumomab tiuxetan.

5. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit pretendim të mësipërm, ku kanceri është një malinj hematologjik i qelizave B, i zgjedhur nga grupi që përbëhet nga leucemia limfocitare kronike (CLL), leucemia limfocitare e vogël (SLL), limfoma jo-Hodgkin (NHL), limfoma e qelizave B të mëdha të difuzuara (DLBCL), limfoma folikulare (FL), limfoma e qelizave të mantelit (MCL), limfoma Hodgkin, leucemia limfoblastike akute e qelizave B (B-ALL), limfoma e Burkitt-it, makroglobulinemia e Waldenström (WM), mieloma e shumëfishtë (MM), sindromi mielodisplastik dhe mielofibroza.

6. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit pretendim të mësipërm, ku kanceri është leucemia limfocitare kronike (CLL).

7. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit pretendimi të mësipërm, ku kanceri është limfoma e qelizave B të mëdha të difuzuara (DLBCL).

8. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit pretendim të mësipërm, ku kanceri është limfoma e qelizave të mantelit (MCL).

9. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku përdorimi përfshin administrimin e inhibitorit PD-1 ose PD-L1 dhe frenuesit BTK njëkohësisht në përbërje të ndara.

10. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku përdorimi përfshin administrimin e frenuesit PD-1 ose PD-L1 dhe frenuesit BTK në kohë të ndryshme në kompozime të ndara.

11. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku përdorimi përfshin administrimin e frenuesit PD-1 ose PD-L1 dhe frenuesit BTK në një kompozim në të cilën dy ose më shumë përbërës farmaceutikë aktivë janë të pranishëm.

(11) **11119**

(97) EP3523310 / 18/05/2022

(96) 17788131.5 / 05/10/2017

(22) 01/08/2022

(21) AL/P/ 2022/389

(54) **POLIMORFET KRISTALORE TE NJË AGONISTI TË RECEPTORIT MUSKARINIK TË ACETILKOLINËS**

13/10/2022

(30) 16192494 05/10/2016 EP

(71) NSC THERAPEUTICS GmbH

Willersdorferstr. 7, 8061 St. Radegund, AT

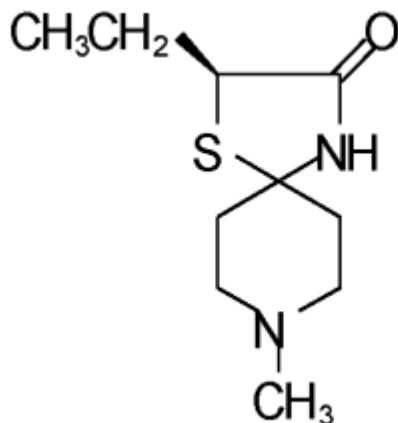
(72) FISHER, Abraham (Simthat Harozmarin 11, 5845727 Holon); BAR-NER, Nira (Bilu Street 77, 7534414 Rishon LeZion); WINDISCH, Manfred (Willersdorferstraße 6, 8061 St.Radegund)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një polimorf kristalor i Përbërjes A të formulës



ku polimorfi në fjalë është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga

Forma III monohidrat

(i) që ka një model difraksioni të pluhurit me rreze X që përmban të paktën një nga vlerat e mëposhtme 2-theta (± 0.2) të matura duke përdorur rrezatimin $\text{CuK}\alpha$: 12.3, 17.3, 17.5, 19.9, 21.6, 24.6, 26.3 dhe 35.4, dhe të lirë nga kulmet që kanë vlera 2-theta në rangun nga 10.8-11.9;

(ii) ku NMR e gjendjes së ngurtë ^{13}C e formës kristalore përmban të paktën një rezonancë që ka një nga vlerat e zhvendosjes kimike të mëposhtme siç shprehet në ppm në lidhje me TMS: 67.56, 54.60, 47.07, 41.49, 30.70 dhe 13.77;

(iii) ku NMR në gjendje së ngurtë ^{13}C e formës kristalore përmban një ndryshim në zhvendosjen kimike ndërmjet rezonancës që ka zhvendosjen kimike më të madhe dhe një rezonancë tjetër prej 107.3, 120.3, 127.9, 133.4, 144.2 ose 161.1;

(iv) ku spektri i absorbimit ZnSe ATR-FT-IR i formës kristalore përmban të paktën një kulm absorbimi që ka një vlerë të zgjedhur nga 1039, 1353, 1369, 1388, 2918, 2974 dhe 3088 cm^{-1} ; dhe/ose

(v) ku forma kristalore shfaq një kulm endotermik shumë të gjerë në 58-94°C dhe një kulm endotermik me fillim në 133.7°C dhe një kulm në 134.9°C, siç matet me kalorimetrinë e skanimit diferencial (DSC),

Forma II anhidrike

(i) që shfaq një rreze X me një kristal të karakterizuar nga të dhënat e mëposhtme të rrezeve X me një kristal: $P2(1)$ $a=8.1416(13)$, ($\alpha=90^\circ$), $b=7.9811(12)$ ($\beta=90.761(2)^\circ$), $c=17.878(3)$, ($\gamma=90^\circ$), A , $T=173(1)\text{K}$;

(ii) ka një model difraksioni të pluhurit me rreze X që përmban të paktën një nga vlerat e mëposhtme 2-theta (± 0.2) të matura duke përdorur rrezatimin $\text{CuK}\alpha$: 9.9, 10.8, 11.8, 11.9, 14.8, 16.2, 18.2, 18.5, 19.8, 21.3, 22.4, 23.9, 29.2, 29.7 dhe 33.1;

(iii) ku spektri i absorbimit ZnSe ATR-FT-IR i formës kristaline përmban të paktën një kulm absorbimi që ka një vlerë të zgjedhur nga 1906, 1340, 1447, 2869, 2901, 2951, dhe 3006-3012 cm^{-1} ;

(iv) ku NMR në gjendje të ngurtë ^{13}C e formës kristalore përmban të paktën një rezonancë që ka një nga vlerat e zhvendosjes kimike të mëposhtme siç shprehet në ppm në lidhje me TMS: 175.0; 65.3, 64.0; 45.8, 45.0; 49.3, 43.6; 39.5, 38.8; 28.9, 26.0; 15.4, 14.8;

(v) ku NMR në gjendje të ngurtë ^{13}C e formës kristalore përmban një ndryshim në zhvendosjen kimike ndërmjet rezonancës që ka zhvendosjen kimike më të madhe dhe një rezonancë tjetër prej 109.7 ose 111; 129.2 ose 130.0; 122.7; 125.7; 131.4; 135.5; 136.2; 146.1 ose 149.0; dhe 159.6 ose 160.2; dhe/ose

(vi) ku forma kristalore ka një kulm endotermik me fillim në 134.2°C dhe kulm në $135.4^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ dhe në mënyrë thelbësore nuk ka kulm endotermik ndërmjet 106°C dhe 110°C , duke i munguar një kulm endotermik në rangun prej rreth 50°C deri në rreth 120°C , siç matet nga DSC,

Forma I monohidrate

(i) ka një model difraksioni të pluhurit me rreze X që përmban të paktën një nga vlerat e mëposhtme 2-theta (± 0.2) të matura duke përdorur rrezatimin $\text{CuK}\alpha$: 8.8, 12.3, 17.5, 19.9, 21.6, 23.5, 24.5, 26.3, 28.8, 31.6, por i mungon të paktën një nga vlerat e mëposhtme 2-theta 17.3, 17.9, 21.9, 24.9, 29.3, 30.8 dhe 33.4 dhe është në mënyrë thelbësore pa kulme që kanë vlera 2-theta në rangun prej 10.8-11.9;

(ii) ku spektri i absorbimit ZnSe ATR-FT-IR i formës kristalore përmban të paktën një kulm absorbimi që ka një vlerë të zgjedhur nga 1352, 1369 dhe 1387 cm^{-1} ; dhe/ose

(iii) ku forma kristaline shfaq një kulm endotermik në 107.1°C (fillimi në 104.85°C) dhe 136.17°C (fillimi në 133.41°C) siç matet me kalorimetrinë e skanimit diferencial (DSC); dhe në mënyrë opsionale

(iv) ku NMR në gjendje të ngurtë ^{13}C e formës kristalore përmban të paktën një rezonancë që ka një nga vlerat e zhvendosjes kimike të mëposhtme siç shprehet në ppm në lidhje me TMS: 67.09, 54.08, 46.59, 40.97, 30.15 dhe 13.27; dhe/ose

(v) ku NMR në gjendje të ngurtë ^{13}C e formës kristaline përmban një ndryshim në zhvendosjen kimike ndërmjet rezonancës që ka zhvendosjen kimike më të madhe dhe një rezonancë tjetër prej 107.3, 120.3, 127.8, 133.4, 144.2 ose 161.1.

2. Polimorfi kristalor i pretendimit 1, ku polimorfi është *Forma II* polimorfe.

3. Forma II polimorfe kristalore e pretendimit 2, ku

(a) forma kristalore **karakterizohet më tej nga** të dhënat e mëposhtme: Vëllimi= $1161.6(3)\text{ \AA}^3$, $Z=4$, $F(000)=464$, Dendësia e llogaritur, $D_c=1.226\text{ Mg/m}^3$, Koeficienti i absorbimit, $\mu=0.251\text{ mm}^{-1}$;

(b) modeli difraksionit të pluhurit me rreze X përmban të paktën dy, tre, katër, pesë, gjashtë, shtatë, tetë, nëntë, dhjetë, njëmbëdhjetë ose të gjitha vlerat e mëposhtme 2-theta të matura duke përdorur rrezatimin $\text{CuK}\alpha$: 9.9, 10.8, 11.8, 11.9, 14.8, 16.2, 18.2, 18.5, 19.8, 21.3, 22.4, 23.9, 29.2 dhe 29.7, 33.0, 33.1;

(c) modeli difraksionit të pluhurit me rreze X përfshin të paktën një kulm shtesë në një kënd difraksioni 2θ të zgjedhur nga grupi i përbërë nga 14.8° dhe 19.8° dhe/ose të zgjedhur nga grupi i përbërë nga 18.2° dhe 18.5° ;

(d) spektri i absorbimit ZnSe ATR-FT-IR i formës kristalore përmban të paktën dy, tre, katër, pesë, gjashtë ose të gjitha majat e absorbimit që kanë një vlerë të zgjedhur nga 906, 1340, 1447, 2869, 2901, 2951 dhe $3006\text{-}3012\text{ cm}^{-1}$;

(e) NMR në gjendje të ngurtë ^{13}C e formës kristalore përmban rezonanca që kanë të paktën dy, tre, katër, pesë, gjashtë, shtatë ose të gjitha vlerat e mëposhtme të zhvendosjes kimike të shprehura në ppm në lidhje me TMS: 175.0; 65.3, 64.0; 45.8, 45.0; 49.3, 43.6, 39.5; 38.8; 28.9, 26.0; 15.4, 14.8;

(f) modeli i difraksionit të pluhurit me rreze X përmban vlerat e mëposhtme 2-theta: 9.9, 10.8, 18.5, 19.8 ± 0.2 ; dhe ku NMR në gjendje të ngurtë ^{13}C i formës kristalore përmban rezonancë që ka vlerat e mëposhtme të zhvendosjes kimike të shprehura në ppm në lidhje me TMS: 14.8, 15.4, 26.0, 28.9, 64.0, 65.3; dhe ku spektri i absorbimit ZnSe ATR-FT-IR i formës kristalore përmban pikun e absorbimit që ka një vlerë të zgjedhur në rangun nga $1340\text{-}1362\text{ cm}^{-1} \pm 5\text{ cm}^{-1}$; dhe/ose

(g) forma polimorfe shfaq më pak se 1% humbje peshe siç përcaktohet nga analizat termogravimetrike (TGA) deri në një temperaturë prej rreth 110°C me një shpejtësi ngrohjeje prej rreth 3°C në minutë.

4. Polimorfi kristalor i pretendimit 1, ku polimorfi është polimorfi *Forma III*.

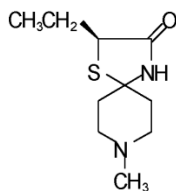
5. Polimorfi kristalor *Forma III* e pretendimit 4, ku

(a) modeli i difraksionit të pluhurit me rreze X përmban të paktën dy, tre ose të gjitha vlerat e mëposhtme 2-theta të matura duke përdorur rrezatimin $\text{CuK}\alpha$: 8.8, 12.30, 17.30, 17.50, 17.80 dhe 23.0;

(b) modeli i difraksionit të pluhurit me rreze X përmban gjithashtu të paktën një nga vlerat e mëposhtme 2-theta të matura duke përdorur rrezatimin $\text{CuK}\alpha$: 12.3, 19.9, 21.6, 24.5, 26.3 dhe 31.6;

- (c) modeli i difraksionit të pluhurit me rreze X është në mënyrë thelbësore i lirë nga kulmet që kanë vlera 2-theta në rangun nga 10.8-11.8;
- (d) modeli i difraksionit të pluhurit me rreze X përmban të paktën një nga vlerat e mëposhtme 2-theta të matura duke përdorur rrezatimin CuK_α : 12.2, 17.3, 19.9, 21.6, 24.5, 26.3 dhe 31.6, dhe ku difraksioni i pluhurit me rreze X në fjalë është në mënyrë thelbësore pa kulme që kanë vlera 2-theta në rangun nga 10.8-11.8;
- (e) modeli i difraksionit të pluhurit me rreze X përmban të paktën dy, tre, katër, pesë ose të gjitha vlerat e mëposhtme 2-theta të matura duke përdorur rrezatimin CuK_α 12.2, 17.3, 17.5, 19.9, 21.6, 24.5, 26.3 dhe 31.2;
- (f) NMR në gjendje të ngurtë ^{13}C e formës kristalore përmban rezonanca që kanë të paktën dy, tre, katër ose të gjitha vlerat e zhvendosjes kimike të mëposhtme siç shprehen në ppm në lidhje me TMS: 67.56, 54.60, 41.49, 30.70 dhe 13.77;
- (g) NMR në gjendje të ngurtë ^{13}C e formës kristalore përmban të paktën dy, tre, katër ose të gjitha ndryshimet në zhvendosjen kimike ndërmjet rezonancës që ka zhvendosjen kimike më të madhe dhe rezonancave të tjera të zgjedhura nga 107.3, 120.3, 133.4, 144.2 dhe 161.1; dhe/ose
- (h) spektri i absorbimit ZnSe ATR-FT-IR i formës kristalore përmban të paktën dy, tre, katër, pesë, gjashtë ose të gjitha kulmet e absorbimit që kanë një vlerë të zgjedhur nga 1039, 1353, 1369, 1369, 1388, 2918, 2974 dhe 3088 cm^{-1} .

6. Një proces për përgatitjen e formës polimorfe kristalore të Përbërjes A të çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5:



që përfshin hapat e:

- (a) tretjes së Përbërjes A në një tretës të përshtatshëm;
- (b) nëse është e nevojshme, ftohja e tretësirës që rezulton;
- (c) pritja e kohës së mjaftueshme që forma kristalore të kristalizohet, derisa kristalet të precipitojnë; dhe
- (d) filtrimin e formës kristalore në fjalë;
- ku
- (i) forma kristalore është *Forma II* polimorfe e pretendimit 2 ose 3 dhe tretësi është zgjidhur nga grupi i përbërë nga acetoni, acetonitrili, cikloheksani, heksani, dioksani dhe tretës të përzier të etanolit dhe acetonitrilit;
- (ii) forma kristaline është *Forma III* polimorfe e pretendimit 4 ose 5 dhe përftohet duke shtuar 1.3 mol ujë të dejonizuar në tretësirën e Përbërjes A në acetoni;
- (iii) forma kristalore është *Forma I* polimorfe e pretendimit 1 dhe e përftohet nga kristalizimi nga tretës organikë të përzieshëm me ujin që përmbajnë gjurmë uji si etanol, acetat etili, izopropanol, tert-butilmetileter, tetrahidrofuran, ujë ose avullim të ngadaltë të një tretësire të përbërjes së tretur ose në ujë ose acetat etili; ose
- (iv) forma kristalore është një përzierje e polimorfit kristalor të *Formave I* dhe *II* dhe tretësi është zgjidhur nga grupi i përbërë nga tolueni, diklorometani, 1-butanoli ose eter dietili.

7. Një proces për përgatitjen e polimorfit kristalor të *Formës III* të Përbërjes A sipas pretendimit 4 ose 5 me anë të një ri-llumi të Përbërjes A në ujë të dejonizuar dhe filtrimit.

8. Një proces për shndërrimin e polimorfit të *Formës II* në Polimorfin e *Formës III*, që përfshin mbajtjen e polimorfit kristalor *Forma II* të pretendimit 2 ose 3 në temperaturën e dhomës dhe të paktën 95% lagështi relative për një kohë të mjaftueshme për shndërrimin në një polimorf kristalor *Forma III* e çdonjërit nga pretendimet 4 deri në 5, ose nga një ri-llum i polimorfit *Forma II* në ujin e dejonizuar dhe filtrimin.

9. Një proces për konvertimin e polimorfrit të *Formës I* të pretendimit 1 në polimorf *Forma II* të pretendimit 2 ose 3 që përfshin një nga të mëmoshtmet:

(a) mbajtjen e një *Forme I* kristalorë në një temperaturë të ngritur nën pikën e shkrirjes së formës kristaline për një kohë të mjaftueshme për të shndërruar *Formën I* kristalorë në *Formën II* të polimorfrit kristalor në fjalë;

(b) pezullimin e një polimorfi kristalor të *Formës I* në një tretës të zgjedhur nga grupi i përbërë nga acetonitrili, cikloheksani, heksani, dioksani dhe tretës të përzier të etanolit dhe acetonitrilit, duke pritur kohë të mjaftueshme që forma kristalorë e pretendimit 2 ose 3 të kristalizohet, dhe filtrimin e formës kristalorë në fjalë; dhe

(c) ngrohjen e polimorfrit kristalor *Forma I* mbi pikën e tij të shkrirjes për të formuar një masë të shkrirë dhe ftohja e masës së shkrirë.

10. Proçesi i çdonjëri prej pretendimeve 6 deri 9, ku polimorfi kristalor rezultues i *Formës I, II ose III* është zgjidhur duke identifikuar polimorfin sipas modelit të tij të difraksionit të pluhurit me rreze X të vlerave 2-theta të matura duke përdorur rrezatimin CuK_α , ZnSe kulmet endotermike të spektrit të përthithjes ATR-FT-IR siç maten me DSC, TGA dhe/ose rezonancë siç matet me NMR në gjendje të ngurtë ^{13}C .

11. Një proces për mbajtjen e qëndrueshme të një polimorfi kristalor të *Formës II* të pretendimit 2 ose 3 që përfshin mbajtjen e kristalinës në fjalë në temperaturën e dhomës në një atmosferë të thatë.

12. Nje kompozim farmaceutik që përfshin nje polimorf kristalor të çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5 dhe të paktën një ekscipient ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, në mënyrë të preferuar, ku polimorfi *Forma II* ose *III* është i pranishëm në një sasi ndërmjet 1 mg dhe 100 mg dhe në mënyrë të preferuar ndërmjet 10 mg dhe 50 mg në formulimin, në mënyrë të preferuar ku formulimi është i granular.

13. Një proces për përgatitjen e një medikamenti bazuar në një formulim të polimorfrit kristalor të Përbërjes A, ku

(a) polimorfi kristalor është polimorf i *Formës II* të pretendimit 2 ose 3, i cili është i përshtatshëm për administrim oral dhe ku formulimi kompresohet në mënyrë të drejtpërdrejtë në tableta; ose

(b) polimorfi kristalor është polimorf i *Formës III* i çdonjërit prej pretendimeve 4 deri në 5, i cili është i përshtatshëm për administrim oral, ku është i përzier me një ose më shumë ekscipientë si niseshteja e paraxhelatinizuar, celuloza mikrokristalorë, dioksidi i silikonit koloidal, dhe acidi stearik dhe përzierja mbushet në madhësinë 4, xhelatinë e forte, e bardhë opake, kapsula me dy pjesë për të siguruar 5 mg ose 10 mg polimorf *Forma III* për kapsulë, e cila mund të përdoret si një formulim oral për çlirim të menjëhershëm në traktin gastrointestinal .

14. Një formë polimorfe kristalorë e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5 për përdorim në trajtimin e një gjendjeje mjekësore që i përgjigjet trajtimit, përmirësimit, ose parandalimit me një agonist të receptorit muskarinik, ku gjendja është një sëmundje ose gjendje e lidhur me funksionin kolinergjik të dëmtuar, sëmundje ose gjendje në të cilën ka një çekuilibër në funksionin kolinergjik, sëmundje ose gjendje e lidhur me aktivitetin e dëmtuar të receptorëve të acetilkolinës, dhe sëmundje ose gjendje e lidhur me aktivitetin e dëmtuar të receptorëve M1 të zgjedhur nga demenca senile e tipit Alzheimer; sëmundja e Alzheimerit (AD); Demenca e trupit Lewy, sëmundja e përzier Alzheimer dhe Parkinsoni; Semundja e Parkinsonit; atrofia e shumëfishtë e sistemit; demenca multi infarkt (MID), demenca fronto-temporale; demenca vaskulare; goditja/ishemia, MID e kombinuar me goditje/ishemi/dëmtim të kokës; të kombinuara MID dhe AD; dëmtimi i kokës së njeriut; dëmtimi traumatik i trurit; dëmtime të kujtesës të lidhura me moshën; sindromi kalimtar i amnezisë globale; dëmtimi i lehtë njohës (MCI); MCI përçuese ndaj AD; mosfunksionim kognitiv duke përfshirë harresën, çrregullimet akute të konfuzionit, çrregullimet e mungesës së vëmendjes, çrregullimet e fokusit dhe përqendrimit; gjendje halucinative-paranojake, çrregullime emocionale dhe të vëmendjes; çrregullime të gjumit; deliriumi pas operacionit; efektet e padëshiruara të antidepressanteve triciklikë, efektet negative të disa barnave të përdorura në trajtimin e

skizofrenisë dhe sëmundjes së Parkinsonit; kserostomia, anomia, humbja e kujtesës dhe/ose konfuzioni; psikoza; skizofrenia, skizofrenia shoqëruese me AD, skizofrenia me fillim të vonë, parafrenia, çrregullime skizofreniforme; ankthi, çrregullimet bipolare, mania; stabilizimi i humorit; dëmtime njohëse pas heqjes së gliomave të caktuara; sinukleinopatitë; tauopati të tilla si tauopatia primare e lidhur me moshën; encefalopatitë kronike traumatike; sëmundja e Pick; paralizë progresive supranukleare; degjenerimi kortikobazal, diskinezia tardive; stresi oksidativ gjatë terapisë me oksigjen, p.sh., retinopatia e parakohshme; afazia; sindromi amnezik postencefalitik; encefalopatia e lidhur me sepsis; delirium i shkaktuar nga sepsis; demenca e lidhur me SIDA-n; dëmtimet në memorie në sëmundjet autoimmune duke përfshirë lupusin, sklerozën e shumëfishtë, sindromën Sjogren, sindromën e lodhjes kronike dhe fibromialgjia, splenomegalia, dëmtimet e kujtesës në depresionin atipik ose skizofrenina; deficitin kognitiv i shkaktuar nga kimioterapia; demenca alkoolike, deficite njohëse pas operacionit bypass dhe graftin, demenca e lidhur me hipotiroidizmin, dëmtime njohëse të lidhura me autizmin, sindroma Down, çrregullimet njohëse për shkak të abuzimit me drogën ose tërheqjes ndaj drogës duke përfshirë nikotinën, kanabisin, amfetaminën, kokainën, Çrregullimi Hiperaktivizues nga Mungesa e Vëmendjes (ADHD), dhimbja, reumatizma, artriti dhe sëmundje terminale; kseroftalmia, thatësia vaginale, thatësia e lëkurës; mosfunksionime imune; mungesa e transkarbamilazë ornitinë kongjenitale; atrofia olivopontocerebelare; simptomat e tërheqjes ndaj alkoolit; abuzimi i substancave duke përfshirë simptomat e tërheqjes dhe terapisë zëvendësuese, korea e Huntington; ataksia e Friedreich; sëmundja Gilles de la Tourette; sëmundjet e prionit; glaukoma; presbiopia; çrregullimet autonome duke përfshirë mosfunksionimin e lëvizshmërisë dhe funksionit gastrointestinale si sëmundje inflamatore të zorrëve, sindroma e zorrës së irrituar, diarreja, konstipacioni, sekretimi i acidit gastrik dhe ulçerat; inkontinenca urinare, astma, COPD; vonesa e shfaqjes së simptomave të AD në një pacient në rrezik për zhvillimin e AD, angiopatia cerebrale amiloide (CAA), amiloidoza cerebrale, hiperlipidemia, hiperkolesterolemia, skizofrenia joafektive, parafrenia, çrregullimet neurokrine dhe disrregullimi i marrjes së ushqimit, duke përfshirë buliminë dhe anoreksinë, kontrollin e peshës, obezitetin dhe inflamacionin; vëmendje të veçantë i kushtohet mbështetjes së imunoterapisë për çrregullimet inflamatore.

15. Forma polimorfe kristaline për përdorim sipas pretendimit 14, ku dozat ditore janë rreth 10 mg dhe 50 mg.

16. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 12, që përfshin më tej të paktën një përbërës shtesë farmakologjikisht aktiv, i zgjedhur në mënyrë të preferuar nga grupi që përbëhet nga: frenuesit e kolinesterazës, agonistët nikotink, prekursorët kolinergjikë dhe përforcuesit kolinergjikë, nootropikët, barnat antimuskarinike periferike, antagonistët muskarinikë M2, antagonistët e M4, agonistët e kundërt të benzodiazepinave, barnat antidepressante, agonistët sigma-1, antidepressantet, antideresantet triciklikë ose barnat antimuskarinike në trajtimin e sëmundjes së Parkinsonit (PD) ose depresioni, agjentët antipsikotikë dhe antiskizofrenikë, antagonistët dhe modulatorët e glutamatit, agonistët metabotropikë të receptorit të glutamatit, antagonistët NMDA, agonistët AMPA, acetyl-L-karnitina, inhibitorët MAO-B, peptidet dhe faktorët e rritjes, agjentë për uljen e kolesterolit, antioksidantët, inhibitorët beta GSK-3, ligandët Wnt, aktivizuesit PKC, inhibitorët beta- ose gama-sekretazë, agjentë degradues beta-amiloide, aktivizues të enzimave të përfshira në degradimin e beta-amiloidit si p.sh. aktivizues të neprilazines, enzimës degraduese të insulinës ose enzimës konvertuese të endotelines, agjentët beta-amiloide anti agregantë, agjentëvet kelatues, antitruapat dhe përbërjet imunoterapeutike kundër beta-amiloideve, patologjia e proteinave tau dhe/ose patologjia alfa-sinukleines, përbërje që lidhen me amiloidde, inhibitorët e bioksgjenazes, (COX)-2, barnat anti-inflamatore jo-steroidë, agjentët estrogenike, modulatorët e receptorëve estrogenike, neuroprotektorët steroidalë dhe farmaceutikët që bllokojnë rrotullimin.

(11) **11121**

(97) EP3052241 / 25/05/2022

(96) 14790760.4 / 03/10/2014

(22) 02/08/2022

(21) AL/P/ 2022/390

(54) **PAJISJE DHE MËNYRË E PËRMIRËSUAR E NDARJES SË DENSITETIT MAGNETIK**
13/10/2022

(30) 2011559 04/10/2013 NL

(71) Urban Mining Corp B.V.

Galileïstraat 32 L, 3029 AM Rotterdam, NL

(72) REM, Peter Carlo (c/o Galileïstraat 32 L, 3029 AM Rotterdam) ;BERKHOUT, Simon Peter Maria
(c/o Galileïstraat 32 L, 3029 AM Rotterdam)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një ndarës i densitetit magnetik (20) që përfshin një kanal trajtimit (21) përmes të cilit në përdorim lëngu dhe grimcat e trajtimit magnetik që do të ndahen rrjedhin në drejtimin e rrjedhës (P), një pajisje magnetizimi (22) që është rregulluar të shtrihet në drejtimin e rrjedhës përgjatë të paktën një mur (23) i kanalit të trajtimit (21) në mënyrë që në përdorim të aplikohet një fushë magnetike në lëngun e trajtimit në zonën e ndarjes (S) të kanalit të trajtimit (21) për të vendosur një densitet të prerjes së trajtimit magnetik lëng për të ndarë grimcat në lëngun e trajtimit magnetik bazuar në densitetin e tyre, një laminator (4) përmes të cilit, në përdorim, lëngu i trajtimit magnetik futet në kanalën e procesit (21) për të rrjedhur i laminarizuar në drejtimin e rrjedhës përgjatë zonës së ndarjes (S), dhe një ushqim (24) përmes të cilit, në përdorim, një përzierje e lëngut të trajtimit dhe grimcave që do të ndahen futet në kanalën e trajtimit (21) për t'u bashkuar me lëngun e procesit të laminarizuar, magnetik, i karakterizuar në atë që ushqimi (24) përfshin një pajisje tërheqëse (25) th në përfshin një transportues me elementë tërheqës (31) që është rregulluar të lëvizë përgjatë drejtimit të rrjedhës (P) dhe që shtrihet përmes një kanali të furnizimit në kanalën e trajtimit (21).

2. Ndarësi i densitetit magnetik (20) sipas pretendimit 1, ku pajisja tërheqëse (25) shtrihet të paktën pjesërisht përmes kanalit të trajtimit (21), së bashku me rrjedhën e laminarizuar të lëngut të trajtimit magnetik.

3. Ndarësi i densitetit magnetik (20) sipas pretendimit 1 ose 2, ku pajisja tërheqëse (25) shtrihet nga një zonë furnizimi (28) ku lëngu i trajtimit dhe grimcat janë, në përdorim, të përziëra në turbulencë.

4. Ndarësi i densitetit magnetik (20) sipas secilit prej pretendimeve 1-3, ku ushqimi (24) përfshin kanalën e furnizimit që është i ndarë nga laminatori (4) dhe ku pajisja tërheqëse (25) është rregulluar për të futur përzierjen në mënyrë boshtore përmes kanalit të furnizimit.

5. Ndarësi i densitetit magnetik (20) sipas pretendimit 4, ku elementët tërheqës (31) fusin muret e kanalit të furnizimit në mënyrë që të ndajnë përzierjen në kanalën e furnizimit midis zonës së furnizimit (28) dhe kanalit të trajtimit (21).

6. Ndarësi magnetik i densitetit (20) sipas pretendimit 1, ku elementët tërheqës (31) formojnë djepa transporti midis tyre që janë të hapura në një anë përballë kanalit të trajtimit (21).

7. Ndarësi i densitetit magnetik (20) sipas secilit prej pretendimeve 1-6, ku transportuesi është një rrip transportuesi i sheshtë (5) i pafund dhe ku elementët tërheqës (31) përfshijnë shtylla që shtrihen nga një faqe përcjellëse e rripit transportues (5).

8. Ndarësi i densitetit magnetik (20) sipas pretendimit 7, ku mbështetësit përfshijnë një shfletim që shtrihet në mënyrë tërthore përgjatë faqes përcjellëse të rripit transportues (5), të ndërthurura në drejtimin e lëvizjes.

9. Ndarësi i densitetit magnetik (20) sipas pretendimit 7 ose 8, ku kanali i furnizimit është përcaktuar midis laminatorit (4) dhe murit të kanalit të procesit (23) në një hyrje të kanalit të procesit (21) në krye dhe ose në fund të kanalit të trajtimit (21).

10. Ndarësi i densitetit magnetik (20) sipas pretendimit 9, ku transportuesi shtrihet përgjatë murit (23) të kanalit të trajtimit (23) në drejtimin e rrjedhës (P) dhe ku elementët tërheqës (31) ngërthejnë murin e laminatorit (4).

11. Ndarësi i densitetit magnetik (20) sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku kanali i procesit (21) përfshin një zonë dalëse që përfshin të paktën një mur ndarës që shtrihet në drejtimin e rrjedhës, i rregulluar në mënyrë që, gjatë përdorimit, lëngu i procesit magnetik ndahet në rryma të veçanta të lëngshme në të cilat grimcat kanë densitet mesatar reciprokisht të ndryshëm.

12. Mënyra e ndarjes së densitetit magnetik, ku një fushë magnetike aplikohet në një lëng të trajtimit magnetik që përmban grimca me densitet të ndryshëm, në mënyrë që të vendoset një densitet i prerë i lëngut të procesit magnetik dhe të shkaktojë ndarjen e grimcave nga dendësia e tyre, ku një përzierje e këngut të trajtimit magnetik me grimca që do të ndahen është i bashkuar me një rrjedhë të laminarizuar të lëngut të procesit magnetik, i karakterizuar nga përdorimi i një ndarësi të densitetit magnetik (20) sipas secilit prej pretendimeve 1-11.

13. Mënyra e ndarjes së densitetit magnetik sipas pretendimit 12, ku pajisja e tërheqjes (25) lëviz së bashku me rrjedhën e laminarizuar.

14. Mënyra e ndarjes së densitetit magnetik sipas pretendimit 12 ose 13, ku pajisja e tërheqjes (25) ushqen përzierjen nga një zonë furnizimi (28) ku lëngu i procesit dhe grimcat janë të përziera në turbulencë me rrjedhën e laminarizuar në rrjedhën e ndarë.

NDRYSHIME NE PRETENDIME

(11) 10919

(21) AL/P/ 2022/193

(54) DERIVATE TË 5-(2,5-DIFLUOROFENIL)PIRROLIDIN-1-IL)-3-(1H-PIRAZOL-1-IL)PIRAZOLO[1,5-A]PIRAMIDINËS DHE PËRBËRJE TË LIDHURA ME TO SI FRENUESE TË TRK KINAZËS PËR TRAJTIMIN E KANCERIT

(97) EP3724191 / 26/01/2022

(73) Pyramid Biosciences, Inc.

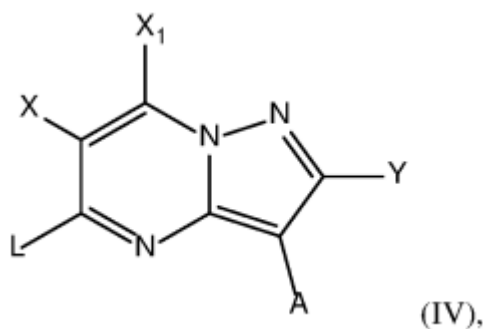
330 Bear Hill Road, Suite 302, Waltham, MA 02451, US

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (IV)



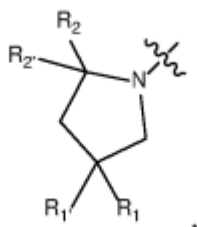
ose një kripë, hidrat, ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku:

X është H, (C₁-C₆) alkil, ose halogjen;

X₁ është H ose D;

Y është H, D, C₁-C₆ alkil, ose CN;

L është



-O(CR₃R₄)-(C₆-C₁₀) aril, -NR₅-(CR₃R₄)-(C₆-C₁₀) aril, -O(CR₃R₄)-heteroaril me 5- ose 6-elementë, ose -NR₅-(CR₃R₄)-heteroaril me 5- ose 6- elementë, ku arili dhe heteroaril janë opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R₆;

çdo R₁ dhe R_{1'} është në mënyrë të pavarur H, (C₁-C₆) alkil, (C₁-C₆) alkoksi, (C₁-C₆) haloalkil, (C₁-C₆) haloalkoksi, halogjen, ose -OH;

R₂ është (C₆-C₁₀) aril ose heteroaril me 5- ose 6-elementë, ku arili dhe heteroarili janë opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R₇;

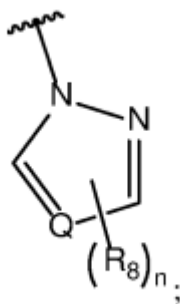
R_{2'} është H, D, (C₁-C₆) alkil, ose halogjen;

çdo R₃, R₄ dhe R₅ në çdo rast është në mënyrë të pavarur H ose (C₁-C₆) alkil;

çdo R₆ është në mënyrë të pavarur në çdo rast (C₁-C₆) alkil, (C₁-C₆) alkoksi, (C₁-C₆) haloalkil, (C₁-C₆) haloalkoksi, ose halogjen;

çdo R₇ është në mënyrë të pavarur në çdo rast (C₁-C₆) alkil, (C₁-C₆) alkoksi, (C₁-C₆) haloalkil, (C₁-C₆) haloalkoksi, ose halogjen;

A është



Q është N ose CR₉;

secili prej R₈ dhe R₉, në çdo rast, në mënyrë të pavarur është H, halogjen, ciano, (C₀-C₆)alkil-OR^a, (C₀-C₆)alkilNR^aR^b, (C₀-C₆)alkil-C(O)R^a, (C₀-C₆)alkil-P(O)R^aR^b, (C₀-C₆)alkil-S(O)_pR^a, NR^cC(O)R^a, ose NR^eS(O)₂R^a, ose R^w,

ose R₈ dhe R₉, bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkangjitur, formojnë një unazë me 5- deri në 7- elementë opsionalisht që përfshin një ose më shumë heteroatome të zgjedhur nga N, O, dhe S dhe opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë R^{S1};

çdo R^w në mënyrë të pavarur është (C₁-C₆) alkil, (C₁-C₆) haloalkil, (C₃-C₈) cikloalkil, heterocikloalkil me 3- deri në 8-elementë, (C₆-C₁₀) aril, ose heteroaril me 5 deri në 10-elementë, secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë R^{S2};

secili prej R^{S1} dhe R^{S2}, në çdo rast, në mënyrë të pavarur është H, halogjen, ciano, (C₁-C₆) alkil, (C₁-C₆) haloalkil, (C₀-C₃)alkil-OR^c, (C₀-C₃)alkil-NR^cR^d, C(O)OR^c, ose C(O)NR^cR^d;

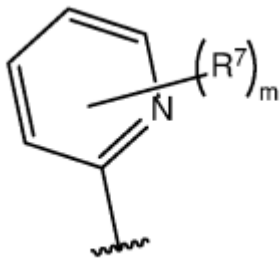
secili prej R^a, R^b, R^c, dhe R^d në mënyrë të pavarur është Rⁱ, (C₃-C₈) cikloalkil, heterocikloalkil me 3- deri në 8-elementë, (C₀-C₃)alkil-OR^g, ose (C₀-C₃)alkil-NR^gNR^h,

ose R^a dhe R^b ose R^c dhe R^d bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkangjitur formojnë një unazë me 5 deri në 7-elementë opsionalisht që përfshin një ose më shumë heteroatome të zgjedhur nga N, O, dhe S;

secili prej R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, dhe R^j në mënyrë të pavarur është H, (C₁-C₆) alkil ose (C₁-C₆) haloalkil; n është 0, 1, ose 2; dhe p është 0, 1, ose 2.

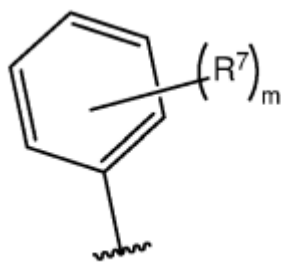
2. Përbërja e pretendimit 1, ku X është H, F, ose metil; opsionalisht, X është H ose F; dhe opsionalisht, X është H.

3. Përbërja e pretendimit 1 ose 2, ku R₂ është heteoaril me 6-elementë opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë R₇; dhe opsionalisht, R₂ është



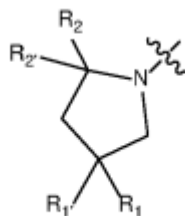
ku m është 0, 1, 2, 3, ose 4, opsionalisht, m është 0, 1, ose 2.

4. Përbërja e pretendimit 1 ose 2, ku R₂ është (C₆-C₁₀) aril opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë R₇; opsionalisht, R₂ është

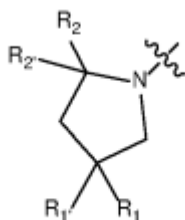


ku m është 0, 1, 2, 3, 4, ose 5, opsionalisht, m është 0, 1, ose 2.

5. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku L është

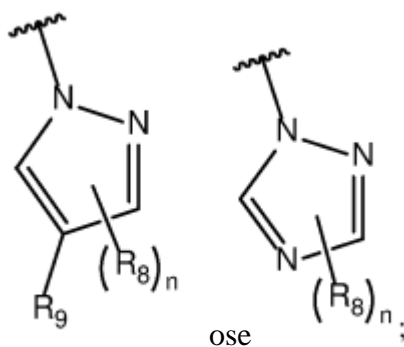


ose $-NR_5-(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ aril, ku arili është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë R_6 ; dhe opsionalisht, L është

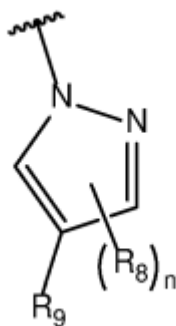


6. Përbërja e pretendimit 5, ku R_5 është H ose CH_3 ; opsionalisht, R_5 është H.

7. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku A është



dhe opsionalisht, A është

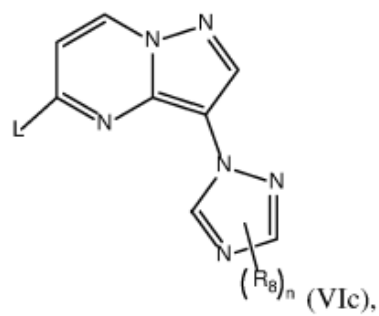
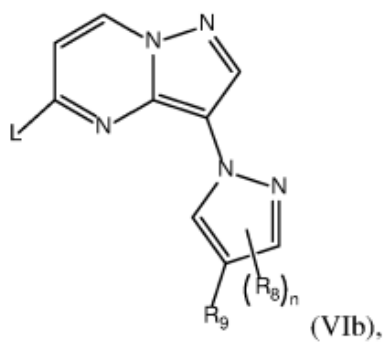
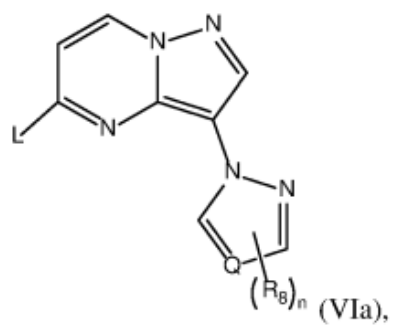
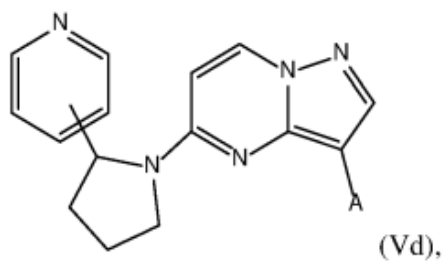
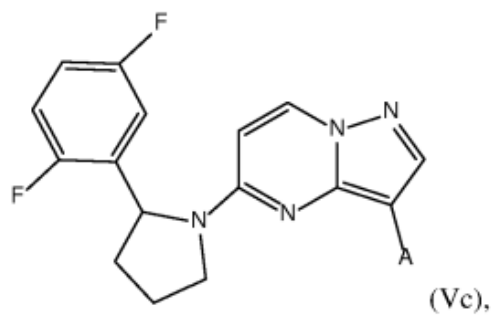
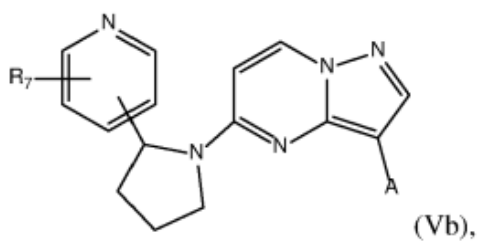
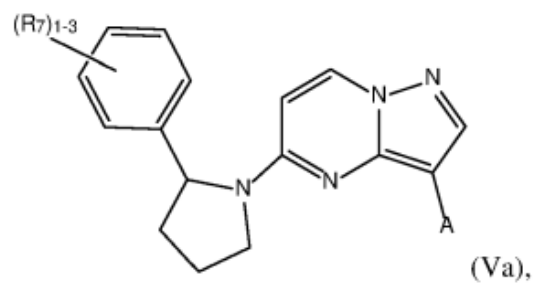
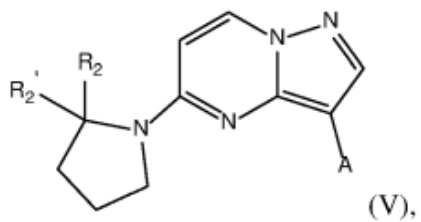


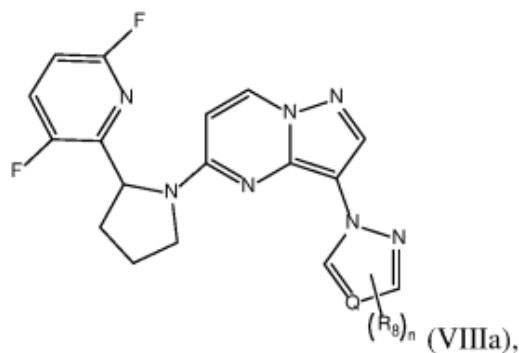
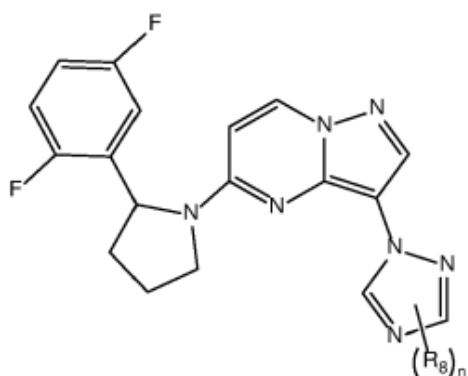
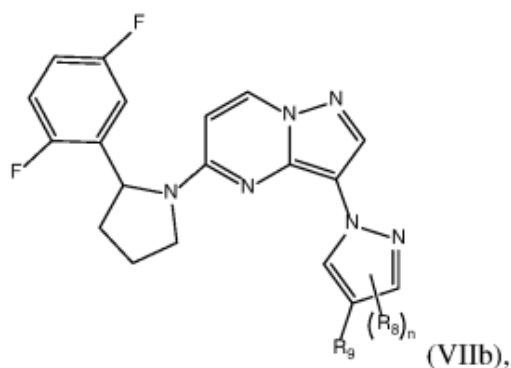
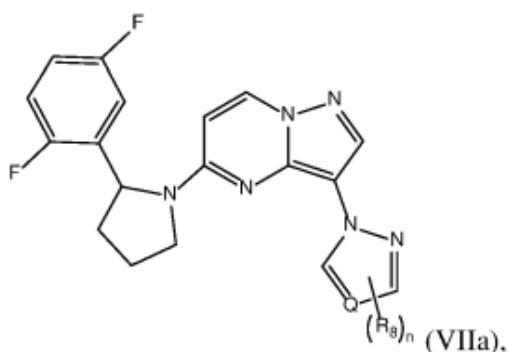
8. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku çdo R₉ në mënyrë të pavarur është heterocikloalkil me 5- deri në 6-elementë, heteroaril me 5- deri në 6-elementë, (C₁-C₃) alkil, ose R^W; opsionalisht, R₉ është R^W; dhe opsionalisht, R₉ është (C₁-C₆) haloalkil.

9. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku çdo R₈ në mënyrë të pavarur është heterocikloalkil me 5- deri në 6-elementë, heteroaril me 5- deri në 6-elementë, ose (C₁-C₃) alkil; opsionalisht, R₈ është (C₁-C₃) alkil.

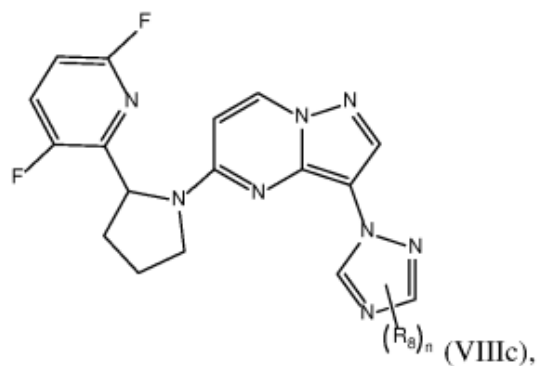
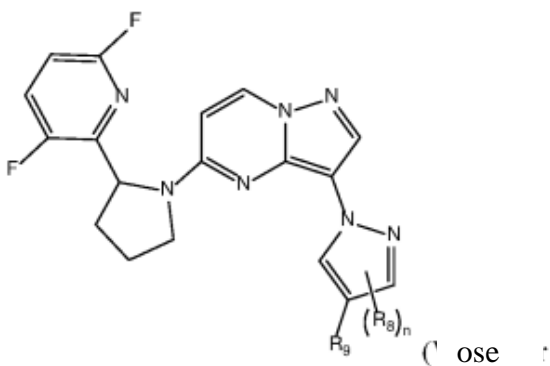
10. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku n është 0 ose 1; opsionalisht, n është 0.

11. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është e formulës (V), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (VIa), (VIb), (VIc), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIIIa), (VIIIb), ose (VIIIc):





(VIIc),



ose kripa, hidrati, ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj;

opsionalisht, përbërja është e Formulës (V), (Va), ose (Vc), ose kripa, hidrati, ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj; dhe

opsionalisht, përbërja është e Formulës (Va) ose (Vc), ose kripa, hidrati, ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj.

12. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga:

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-147);

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-148);

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-149);

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-150);

- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-151);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-152);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-153);
- (R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-154);
- (R)-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metanol (1-155);
- (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ol (1-156);
- (R)-4-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-3,5-dimetilisoksazole (1-157);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1'-metil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-158);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I159);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I160);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(5-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-161);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(tiofen-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-162);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I163);
- (R)-5-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-metiltiazole (I-164);
- (R)-4-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1-metilpiridin-2(1H)-one (I-165);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(5-metoksi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-166);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(3-metoksi-5-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-167);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-168);
- (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)propan-2-ol (I169);
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5a]pirimidin-3-il)-1H-pirazole-4-karbonitril (1-170);
- (R)-3-(1H,1'H-[4,4'-bipirazoll-1-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-171);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-metoksi-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-172);
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5a]pirimidin-3-il)-1H-pirazole-4-karboksamide (1-173);
- (R)-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)dimetilfosfin oksid (1-174);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-175);
- (R)-3-(4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-176);

- (R)-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)dietilfosfin oksid (1-177);
- (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metil1,3,4-oksadiazole (I-178);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(oksetan-3-iloksi)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-179);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-((2-metoksietoksi)metil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-180);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-181);
- (R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-182);
- (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazole (I-183);
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazole (1-184);
- (R)-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)(morfolino)metanon (1-185);
- (R)-1-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N,N-dimetilmetanaminë (I-186);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-187);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-188);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(furan-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-189);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-190);
- (R)-5-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)nikotinonitril (1-191);
- (R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-192);
- (R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-193);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-194);
- (R)-N-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-aminë (I-195);
- (R)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-aminë (I-196);
- (R)-3-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1,1-dimetilurea (1-197);
- (R)-3-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1,1-dimetilsulfonylurea (1-198);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-199);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-200);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(4-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-201);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(2-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-202);

(R)-4-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)nikotinamide (I-203);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(3-metoksipiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-204);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-205);
(R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(5-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-206);
(R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-207);
1-(1-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-ol (I-208);
1-(1-(5-((R)-2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-ol (I-209);
5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-210);
(R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(5-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-211);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(4,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-212);
(R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-213);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(5-(oksetan-3-iloksi)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-214);
(R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-215);
(R)-5-(2-(3-fluoro-6-metoksipiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-216);
(R)-5-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)piridin-2-aminë (I-217);
(R)-5-fluoro-N-metil-6-(1-(3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)piridin-2-aminë (I-218);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-219);
(R)-N-(1-(2,5-difluorofenil)etil)-3-(4-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-aminë (I-220);
(R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-221);
(R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-222);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(6-(oksetan-3-iloksi)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-223);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(2-metoksipirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-224);
(R)-1-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)etan-1-one (I-225); dhe
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(metoksimetil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-226).

13. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga:

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I147);

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I163);

(R)-3-(1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-171);

(R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-207); dhe

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(metoksimetil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-226).

14. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në:

(i) frenimin e një Trk kinaze ose një bashkimi të Trk kinazës në një subjekt; ose

(ii) trajtimin e një sëmundje ose çrregullimi; opsionalisht ku sëmundja ose çrregullimi është:

(a) i ndërmjetësuar nga një Trk kinazë ose bashkim i Trk kinazës; ose

(b) kancer.

(11) 11051

(21) AL/P/ 2022/290

(54) TERAPIA E KOMBINUAR QË PËRFSHIN NJË INHIBITOR MDM2 DHE NJË APO ME SHUMË AGJENTË SHITESË FARMACEUTIKISHT AKTIV PË TRAJTIMIN E KANCEREVE

(97) EP3068393 / 09/03/2022

(73) Amgen Inc.

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

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il)acid acetik për përdorim në një metodë për trajtimin e leuçemisë akute mielogjene, metoda në fjalë që përfshin administrimin te një pacient në nevojë për të të një sasive efektive prej 2-((3R,5R, 6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il) acid acetik dhe decitabine.

2. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il)acid acetik për përdorim në një metodë për trajtimin e leuçemisë akute mielogjene, metoda në fjalë që përfshin administrimin te një pacient në nevojë për të të një sasive efektive prej 2-((3R,5R, 6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il) acid acetik dhe citarabine.

3. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il)acid acetik për përdorim në një metodë për trajtimin e leuçemisë akute mielogjene sipas pretendimit 1 ose 2, ku leuçemia akute mielogjene ka një mutacion FLT3-ITD.

4. Një kompozim farmaceutik që përfshin 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il) acid acetik dhe decitabine për përdorim në një metodë për trajtimin e leuçemisë akute mielogjene.

5. Një kompozim farmaceutik që përfshin 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il) acid acetik dhe citarabine për përdorim në një metodë për trajtimin e leuçemisë akute mielogjene.

6. Një komplet kompozimesh farmaceutike për përdorim në një metodë të trajtimit të leuçemisë akute mielogjene, kompleti në fjalë që përfshin kompozime farmaceutike të ndara, një nga kompozimet farmaceutike që përfshin 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil) -6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il)acid acetik dhe kompozimi tjetër farmaceutike që përfshin decitabine.

7. Një komplet kompozimesh farmaceutike për përdorim në një metodë të trajtimit të leukemisë akute mielogjene, kompleti në fjalë që përfshin kompozime farmaceutike të ndara, një nga kompozimet farmaceutike që përfshin 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil) -6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il)acid acetik dhe kompozimi tjetër farmaceutik që përfshin citarabine.

KORRIGJIME(GRANT)

(11) **10502**

(97) EP3628687 / 28/07/2021

(96) 19193858.8 / 07/12/2015

(22) 13/10/2021

(21) AL/P/ 2021/749

(54) **RECEPTORET E ANTIGJENIT KIMERIK BCMA**

25/11/2021

(30) 201462091419 P 12/12/2014 US and 201562200505 P 03/08/2015 US

(71) 2seventy bio, Inc.

60 Binney Street, Cambridge, MA 02142, US

(72) MORGAN, Richard (P.O. Box 1254, Centre Harbor New Hampshire, 03226-1254) ;FRIEDMAN, Kevin (4 Clover Circle, Melrose, MA 02176)

(74) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino Nd. 1/ H34/ 28

(57)

(11) **10733**

(97) EP3677278 / 10/11/2021

(96) 19185896.8 / 11/07/2019

(22) 15/11/2021

(21) AL/P/ 2021/840

(54) **FRENUESIT PËRZGJEDHËS TGF BETA1 ISOFORM DHE PËRDORIMI I TYRE**

16/03/2022

(30) 201862696752 P 11/07/2018 US; 201862696774 P 11/07/2018 US; 201862718196 P 13/08/2018 US; 201862722081 P 23/08/2018 US; 201862737534 P 27/09/2018 US; 201862757917 P 09/11/2019 US; 201862758180 P 09/11/2018 US; 201962810263 P 25/02/2019 US and 201962827552 P 01/04/2019 US

(71) Scholar Rock, Inc.

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

(72) SCHURPF, Thomas (18 Cottage Park Avenue
Cambridge, MA 02140 / US); DATTA, Abhishek (48 Hemman Street
Boston, MA 02131 / US); CAPILI, Allan (12 Dimick Street 2
Sommerville, MA 02143 / US); MARTIN, Constance (19 Dartmouth Street
Arlington, MA 02474 / US); DAGBAY, Kevin B. (19 Bronsdon Street
Apt. E

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

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

Hanover, NH 03755 / US) ;STEIN, Caitlin (7 Lucent Dr
Lebanon, NH 03766 / US)
(74) Gentjan Hasa
Rruga "Besim Alla", pallati "Dilo" , shkalla 5, apt.25, Tirane
(57)

**KORRIGJIME(NDRYSHIMI I ADRESES SE
APLIKANTIT/PRONARIT)**

(11) 6273

(21) AL/P/ 2016/728

(54) ANTITRUPA ANTI-TNF ALFA PËR TU PËRDORUR NË TERAPI

(97) EP2940044 / 16/11/2016

(73) AbbVie Biotechnology Ltd

Harbour Fiduciary Services Limited, Thistle House 4 Burnaby Street , Hamilton Pembroke HM 11, BM

(74) Raimonda KARAPICI

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

KORRIGJIME(NDRYSHIME NE PRETENDIME)

(11) 10919

(21) AL/P/ 2022/193

(54) DERIVATE TË 5-(2,5-DIFLUOROFENIL)PIRROLIDIN-1-IL)-3-(1H-PIRAZOL-1-IL)PIRAZOLO[1,5-A]PIRAMIDINËS DHE PËRBËRJE TË LIDHURA ME TO SI FRENUESE TË TRK KINAZËS PËR TRAJTIMIN E KANCERIT

(97) EP3724191 / 26/01/2022

(73) Pyramid Biosciences, Inc.

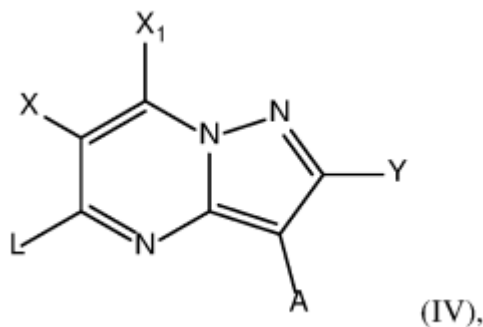
330 Bear Hill Road, Suite 302, Waltham, MA 02451, US

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (IV)



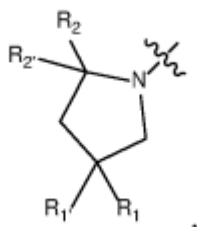
ose një kripë, hidrat, ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku:

X është H, (C₁-C₆) alkil, ose halogjen;

X₁ është H ose D;

Y është H, D, C₁-C₆ alkil, ose CN;

L është



-O(CR₃R₄)-(C₆-C₁₀) aril, -NR₅-(CR₃R₄)-(C₆-C₁₀) aril, -O(CR₃R₄)-heteroaril me 5- ose 6-elementë, ose -NR₅-(CR₃R₄)-heteroaril me 5- ose 6- elementë, ku arili dhe heteroaril janë opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R₆;

çdo R₁ dhe R_{1'} është në mënyrë të pavarur H, (C₁-C₆) alkil, (C₁-C₆) alkoksi, (C₁-C₆) haloalkil, (C₁-C₆) haloalkoksi, halogjen, ose -OH;

R₂ është (C₆-C₁₀) aril ose heteroaril me 5- ose 6-elementë, ku arili dhe heteroarili janë opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R₇;

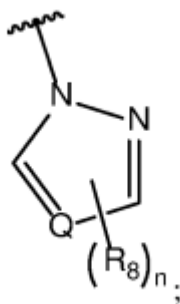
R_{2'} është H, D, (C₁-C₆) alkil, ose halogjen;

çdo R₃, R₄ dhe R₅ në çdo rast është në mënyrë të pavarur H ose (C₁-C₆) alkil;

çdo R₆ është në mënyrë të pavarur në çdo rast (C₁-C₆) alkil, (C₁-C₆) alkoksi, (C₁-C₆) haloalkil, (C₁-C₆) haloalkoksi, ose halogjen;

çdo R₇ është në mënyrë të pavarur në çdo rast (C₁-C₆) alkil, (C₁-C₆) alkoksi, (C₁-C₆) haloalkil, (C₁-C₆) haloalkoksi, ose halogjen;

A është



Q është N ose CR₉;

secili prej R₈ dhe R₉, në çdo rast, në mënyrë të pavarur është H, halogjen, ciano, (C₀-C₆)alkil-OR^a, (C₀-C₆)alkilNR^aR^b, (C₀-C₆)alkil-C(O)R^a, (C₀-C₆)alkil-P(O)R^aR^b, (C₀-C₆)alkil-S(O)_pR^a, NR^cC(O)R^a, ose NR^eS(O)₂R^a, ose R^w,

ose R₈ dhe R₉, bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkangjitur, formojnë një unazë me 5- deri në 7- elementë opsionalisht që përfshin një ose më shumë heteroatome të zgjedhur nga N, O, dhe S dhe opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë R^{S1};

çdo R^w në mënyrë të pavarur është (C₁-C₆) alkil, (C₁-C₆) haloalkil, (C₃-C₈) cikloalkil, heterocikloalkil me 3- deri në 8-elementë, (C₆-C₁₀) aril, ose heteroaril me 5 deri në 10-elementë, secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë R^{S2};

secili prej R^{S1} dhe R^{S2}, në çdo rast, në mënyrë të pavarur është H, halogjen, ciano, (C₁-C₆) alkil, (C₁-C₆) haloalkil, (C₀-C₃)alkil-OR^c, (C₀-C₃)alkil-NR^cR^d, C(O)OR^c, ose C(O)NR^cR^d;

secili prej R^a, R^b, R^c, dhe R^d në mënyrë të pavarur është Rⁱ, (C₃-C₈) cikloalkil, heterocikloalkil me 3- deri në 8-elementë, (C₀-C₃)alkil-OR^g, ose (C₀-C₃)alkil-NR^gNR^h,

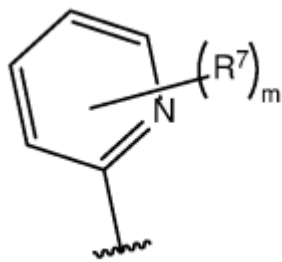
ose R^a dhe R^b ose R^c dhe R^d bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkangjitur formojnë një unazë me 5 deri në 7-elementë opsionalisht që përfshin një ose më shumë heteroatome të zgjedhur nga N, O, dhe S;

secili prej R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, dhe R^j në mënyrë të pavarur është H, (C₁-C₆) alkil ose (C₁-C₆) haloalkil; n është 0, 1, ose 2; dhe

p është 0, 1, ose 2.

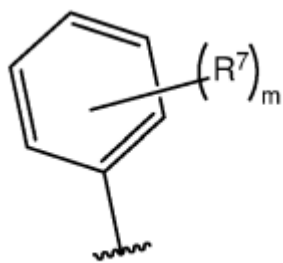
2. Përbërja e pretendimit 1, ku X është H, F, ose metil; opsionalisht, X është H ose F; dhe opsionalisht, X është H.

3. Përbërja e pretendimit 1 ose 2, ku R₂ është heteoaril me 6-elementë opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë R₇; dhe opsionalisht, R₂ është



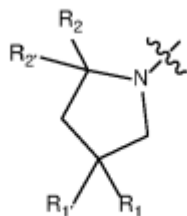
ku m është 0, 1, 2, 3, ose 4, opsionalisht, m është 0, 1, ose 2.

4. Përbërja e pretendimit 1 ose 2, ku R₂ është (C₆-C₁₀) aril opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë R₇; opsionalisht, R₂ është

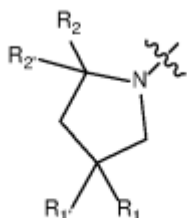


ku m është 0, 1, 2, 3, 4, ose 5, opsionalisht, m është 0, 1, ose 2.

5. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku L është

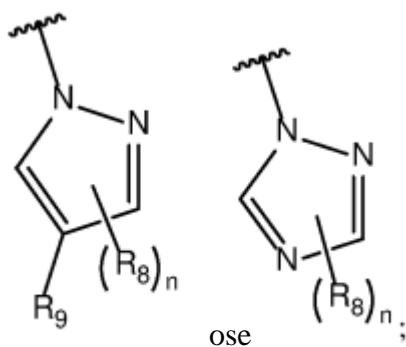


ose $-NR_5-(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ aril, ku arili është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë R_6 ; dhe opsionalisht, L është

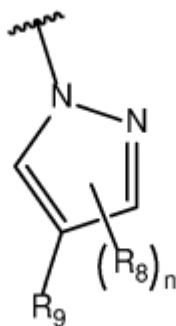


6. Përbërja e pretendimit 5, ku R_5 është H ose CH_3 ; opsionalisht, R_5 është H.

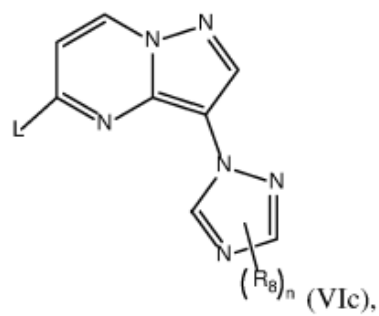
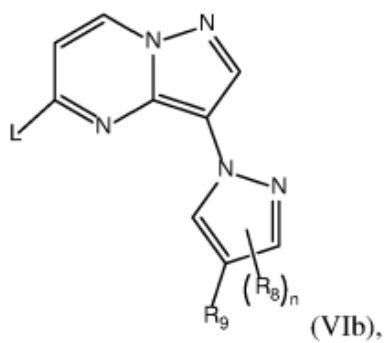
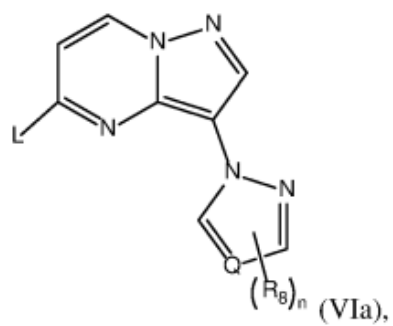
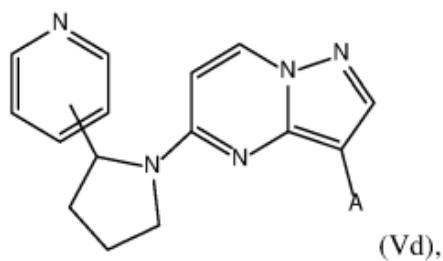
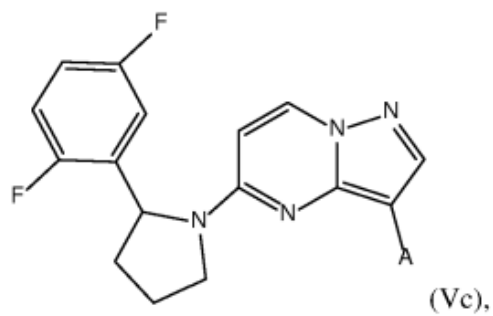
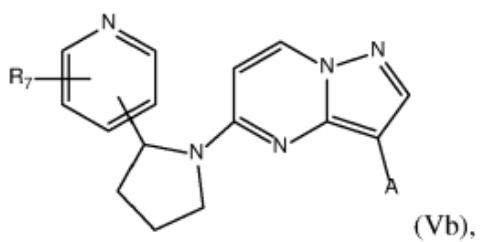
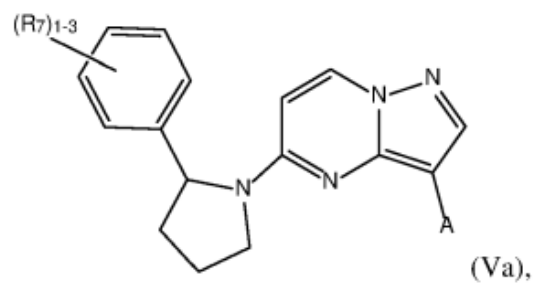
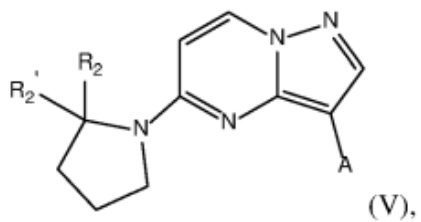
7. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku A është

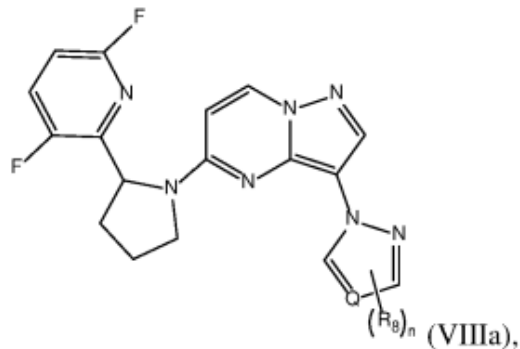
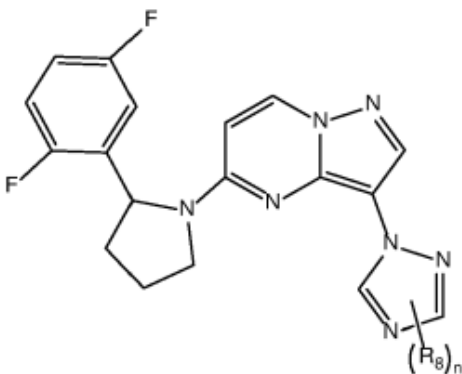
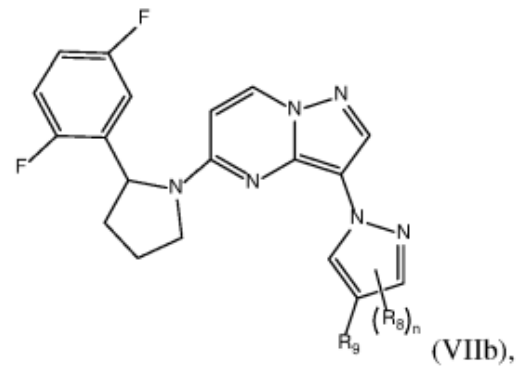
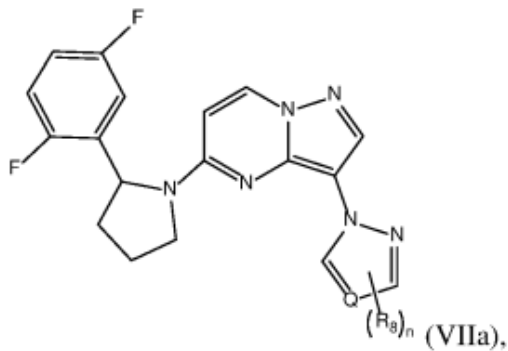


dhe opsionalisht, A është

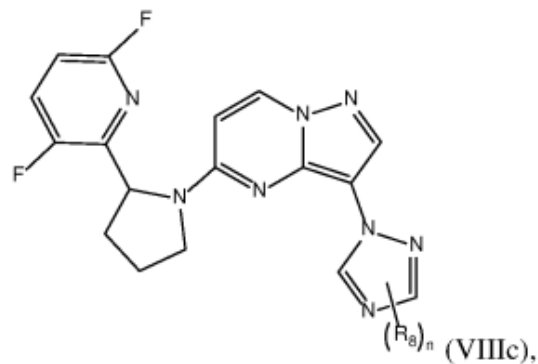
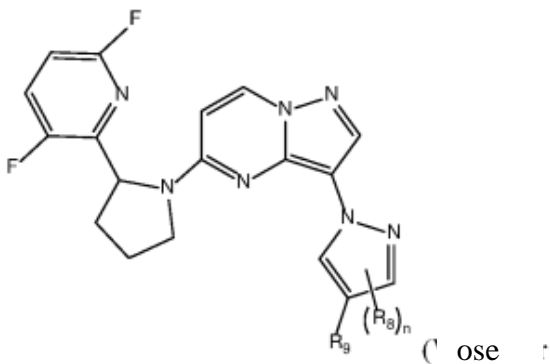


- 8.** Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku çdo R₉ në mënyrë të pavarur është heterocikloalkil me 5- deri në 6-elementë, heteroaril me 5- deri në 6-elementë, (C₁-C₃) alkil, ose R^W; opsionalisht, R₉ është R^W; dhe opsionalisht, R₉ është (C₁-C₆) haloalkil.
- 9.** Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku çdo R₈ në mënyrë të pavarur është heterocikloalkil me 5- deri në 6-elementë, heteroaril me 5- deri në 6-elementë, ose (C₁-C₃) alkil; opsionalisht, R₈ është (C₁-C₃) alkil.
- 10.** Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku n është 0 ose 1; opsionalisht, n është 0.
- 11.** Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është e formulës (V), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (VIa), (VIb), (VIc), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIIIa), (VIIIb), ose (VIIIc):





(VIIc),



ose kripa, hidrati, ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj;

opsionalisht, përbërja është e Formulës (V), (Va), ose (Vc), ose kripa, hidrati, ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj; dhe

opsionalisht, përbërja është e Formulës (Va) ose (Vc), ose kripa, hidrati, ose tretësi farmaceutikisht i pranueshëm i saj.

12. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga:

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-147);

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-148);

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-149);

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-150);

- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-151);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-152);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-153);
- (R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-154);
- (R)-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metanol (1-155);
- (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ol (1-156);
- (R)-4-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-3,5-dimetilisoksazole (1-157);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1'-metil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-158);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I159);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I160);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(5-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-161);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(tiofen-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-162);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I163);
- (R)-5-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-metiltiazole (I-164);
- (R)-4-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1-metilpiridin-2(1H)-one (I-165);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(5-metoksi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-166);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(3-metoksi-5-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-167);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-168);
- (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)propan-2-ol (I169);
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5a]pirimidin-3-il)-1H-pirazole-4-karbonitril (1-170);
- (R)-3-(1H,1'H-[4,4'-bipirazoll-1-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-171);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-metoksi-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-172);
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5a]pirimidin-3-il)-1H-pirazole-4-karboksamide (1-173);
- (R)-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)dimetilfosfin oksid (1-174);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-175);
- (R)-3-(4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (1-176);

- (R)-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)dietilfosfin oksid (I-177);
- (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metil1,3,4-oksadiazole (I-178);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(oksetan-3-iloksi)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-179);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-((2-metoksietoksi)metil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-180);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-181);
- (R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-182);
- (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazole (I-183);
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazole (I-184);
- (R)-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)(morfolino)metanon (I-185);
- (R)-1-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N,N-dimetilmetanaminë (I-186);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-187);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-188);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(furan-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-189);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-190);
- (R)-5-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)nikotinonitril (I-191);
- (R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-192);
- (R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-193);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-194);
- (R)-N-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-aminë (I-195);
- (R)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-aminë (I-196);
- (R)-3-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1,1-dimetilurea (I-197);
- (R)-3-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1,1-dimetilsulfonylurea (I-198);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-199);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-200);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(4-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-201);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(2-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-202);

(R)-4-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)nikotinamide (I-203);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(3-metoksipiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-204);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-205);
(R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(5-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-206);
(R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-207);
1-(1-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-ol (I-208);
1-(1-(5-((R)-2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-ol (I-209);
5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-210);
(R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(5-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-211);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(4,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-212);
(R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-213);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(5-(oksetan-3-iloksi)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-214);
(R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-215);
(R)-5-(2-(3-fluoro-6-metoksipiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-216);
(R)-5-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)piridin-2-aminë (I-217);
(R)-5-fluoro-N-metil-6-(1-(3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)piridin-2-aminë (I-218);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-219);
(R)-N-(1-(2,5-difluorofenil)etil)-3-(4-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-aminë (I-220);
(R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-221);
(R)-5-(2-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-222);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(6-(oksetan-3-iloksi)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-223);
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(2-metoksipirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-224);
(R)-1-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)etan-1-one (I-225); dhe
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(metoksimetil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-226).

13. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga:

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I147);

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I163);

(R)-3-(1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-171);

(R)-5-(2-(3,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-207); dhe

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(metoksimetil)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-226).

14. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në:

(i) frenimin e një Trk kinaze ose një bashkimi të Trk kinazës në një subjekt; ose

(ii) trajtimin e një sëmundje ose çrregullimi; opsionalisht ku sëmundja ose çrregullimi është:

(a) i ndërmjetësuar nga një Trk kinazë ose bashkim i Trk kinazës; ose

(b) kancer.

(11) 11051

(21) AL/P/ 2022/290

(54) TERAPIA E KOMBINUAR QË PËRFSHIN NJË INHIBITOR MDM2 DHE NJË APO ME SHUMË AGJENTË SHITESË FARMACEUTIKISHT AKTIV PË TRAJTIMIN E KANCEREVE

(97) EP3068393 / 09/03/2022

(73) Amgen Inc.

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

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il)acid acetik për përdorim në një metodë për trajtimin e leuçemisë akute mielogjene, metoda në fjalë që përfshin administrimin te një pacient në nevojë për të të një sasive efektive prej 2-((3R,5R, 6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il) acid acetik dhe decitabine.

2. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il)acid acetik për përdorim në një metodë për trajtimin e leuçemisë akute mielogjene, metoda në fjalë që përfshin administrimin te një pacient në nevojë për të të një sasive efektive prej 2-((3R,5R, 6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il) acid acetik dhe citarabine.

3. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il)acid acetik për përdorim në një metodë për trajtimin e leuçemisë akute mielogjene sipas pretendimit 1 ose 2, ku leuçemia akute mielogjene ka një mutacion FLT3-ITD.

4. Një kompozim farmaceutik që përfshin 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il) acid acetik dhe decitabine për përdorim në një metodë për trajtimin e leuçemisë akute mielogjene.

5. Një kompozim farmaceutik që përfshin 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il) acid acetik dhe citarabine për përdorim në një metodë për trajtimin e leuçemisë akute mielogjene.

6. Një komplet kompozimesh farmaceutike për përdorim në një metodë të trajtimit të leuçemisë akute mielogjene, kompleti në fjalë që përfshin kompozime farmaceutike të ndara, një nga kompozimet farmaceutike që përfshin 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil) -6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il)acid acetik dhe kompozimi tjetër farmaceutike që përfshin decitabine.

7. Një komplet kompozimesh farmaceutike për përdorim në një metodë të trajtimit të leukemisë akute mielogjene, kompleti në fjalë që përfshin kompozime farmaceutike të ndara, një nga kompozimet farmaceutike që përfshin 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil) -6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidine-3-il)acid acetik dhe kompozimi tjetër farmaceutik që përfshin citarabine.