



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 16/2022
Tiranë më, 06 Qershor 2022

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Aplikime per patenta kombetare.....	67
National application	
Transferim i pronësisë	69
Change of Ownership	
Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....	73
Change of address	
Korrigjime.....	73
Correction	

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

Patentat.

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

Kodet e shteteve

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

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

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

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

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **10925**

(97) EP3431692 / 15/07/2020

(96) 18184098.4 / 18/07/2018

(22) 13/10/2020

(21) AL/P/ 2020/701

(54) **PJESE MONTIMI PER NJE DRITARE, NJE KORNIZE DRITAREJE OSE NJE GRILE**

26/05/2022

(30) 1756890 20/07/2017 FR

(71) Veka

Zone Industrielle de Vongy, 74200 Thonon les Bains, FR

(72) MOILLE, Michel (239 chemin des Etrepies Moruel, 74200 MARIN)

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Montimi (1) për një dritare, një dritare francize (28) ose një grila që përfshin një hapje (2) që rrëshqet në një kornizë (3) në një drejtim rrëshqitës (II-II), në të cilën:

- hapja (2) përfshin një anëtar kryq të sipërm (4) dhe një anëtar kryq të poshtëm (5),
- korniza (3) përfshin:
 - një shinë udhëzuese e sipërme (6) që përmban një brinjë udhëzuese (7) që synohet të merret të paktën pjesërisht duke u futur në anëtarin e sipërm kryq (4),
 - një shinë udhëzuese më e ulët (8), shina udhëzuese e poshtme (8) e përbërë nga një brinjë drejtuese (9),
- vulat e ngjeshura (10-13) barten nga një prej anëtarit kryq të sipërm (4) ose shina udhëzuese e sipërme (6) dhe nga një prej anëtarit kryq të poshtëm (5) ose shina udhëzuese e poshtme (8), dhe synojnë të kompresohen midis brezit (2) dhe kornizës (3) nga një zhvendosje e brezit (2) në mënyrë të tërthortë në drejtimin e tij rrëshqitës (II-II),

ku:

- në një faqe të poshtme (5a) të anëtarit kryq të poshtëm (5) janë rregulluar mjetet rrotulluese (18) të destinuara të rrokullisen për së gjati në brinjën e rrotullimit (9), mjetet e lartpërmendura (18) që lejojnë lëvizjen e fletë (2) në mënyrë transversale në drejtimin rrëshqitës (II-II) të fletës (2),
- në faqen e poshtme (5a) të anëtarit të kryqit të poshtëm (5) janë rregulluar mjetet e para të zhvendosjes tërthore (21) që përmbajnë mjete mbështetëse (22), të afta të qëndrojnë kundër brinjës rrotulluese (9) të shkaktojë një zhvendosje relative të anëtarit kryq të poshtëm (5) në krahasim me shinën udhëzuese të poshtme (8) në mënyrë transversale në drejtimin rrëshqitës (II-II) të fletës (2),
- në një faqe të sipërme (4a) të pjesës së sipërme kryq (4) janë rregulluar mjetet e dyta të zhvendosjes tërthore (23) që përmbajnë mjete mbështetëse (22), të afta të qëndrojnë kundër brinjës udhëzuese (7) për të shkaktuar një lëvizje relative të anëtarit kryq të sipërm (4) krahasuar me shinën e sipërme udhëzuese (6) në mënyrë transversal në drejtimin rrëshqitës (II-II) të hapjes (2)

dhe ku:

- anetari kryq i poshtëm (5) i hapjes (2) përmban një brazde gjatesore (14) në të cilën menyrat rrotulluese (18) janë disponuar, dhe një brazde gjatesore e dyte (15) në të cilën menyrat zhvendosëse transverse e pare (21) janë disponuar,
 - anetari kryq i sipërm (4) i hapjes (2) përmban një brazde gjatesore të tretë (16) në të cilën menyrat e zhvendosjes transverse të dyte (23) janë disponuar,
 - anetari kryq i sipërm (4) i hapjes (2) përmban një brazde gjatesore të katërt (17) i përshfaqshëm në një menyrë të tillë deri ku të pakten pjesërisht më së mëtejshme udhëzuese (7) mbi një levizje përkthimore të hapjes (2) në drejtim të shënës udhëzuese të sipërme (6).
2. Montimi (1) sipas Pretendimit 1, **karakterizuar nga fakti që** mjetet rrotulluese (18) përmbajnë të paktën një rul (19) të rregulluar në një lidhje rrotulluese rreth një boshti (20) që shtrihet tërthorazi në drejtimin e rrëshqitjes (II-II) të brezit (2).
3. Montim (1) sipas Pretendimit 1, **karakterizuar nga fakti që** mjeti rrotullues (18) përmban të paktën një rul (19) të rregulluar në një lidhje rrotulluese rreth një boshti (20') që shtrihet paralel me drejtimin e rrëshqitjes (II-II) të brezit (2).
4. Asambleja (1) sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 3, **karakterizuar nga ajo që:**
- brinja drejtuese (9) është bërë prej plastike dhe është e mbuluar me një mbulesë metalike (27) që ka një seksion kryq në thelb në formën e një U ose V të përmbysur me dy degë anësore (27a, 27b) që shtrihen deri në devijim I një dege lidhëse (27c) ose një kulmi lidhës,
 - dega lidhëse (27c) ose kurora lidhëse ka për qëllim të mbështesë mjetet rrotulluese (18),
 - një nga degët anësore (27a, 27b) ka për qëllim të marrë mjetin e parë të zhvendosjes tërthore (21) në mbështetje.
5. Asambleja (1) sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, **karakterizuar nga ajo që** anetari kryq (4) I sipërm përmban brazden e tretë (16) dhe të katërt (17) gjatesore ka një formë kryqezore identike tek ajo e anëtarit (5) të poshtëm që përmban brazden e parë (14) dhe të dyte (15) gjatesore.
6. Asambleja (1) sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 5, **karakterizuar nga ajo që:**
- mjeti i parë i zhvendosjes tërthore (21) përfshin një shufër (24) artikulluar në mënyrë krejtësisht të lidhur me një drejtim tërthor (III-III) nën anëtarin e kryqit të poshtëm (5), dhe pivotimi i së cilës shkaktohet nga zhvendosja e përkthimit d ' një rul (25) në drejtim të zgjatjes së anëtarit kryq të poshtëm (5),
 - gjatë rrotullimit të shufrës (24) me përkthimin e rullit (25), shufra (24) mban kundër brinjës së rrotullimit (9) për të shkakuar një zhvendosje të anëtarit kryq të poshtëm (5) në lidhje me shënën udhëzuese të poshtëm (8) në mënyrë transversale në drejtimin rrëshqitës (II-II) të fletës (2).
7. Montimi (1) sipas Pretendimit 6, **karakterizuar nga fakti që** mjeti i parë i zhvendosjes tërthore (21) përfshin disa shufra (24) secila të zhvendosshme nga një rul përkatës (25), shufrat (24) janë të vendosura nga njëra-tjetra, sipas drejtimi i zgjatjes së anëtarit kryq të poshtëm (5), nga një distancë (D1) e përbërë midis afërsisht 600 mm dhe afërsisht 1600 mm, dhe mundësisht nga një distancë e përbërë midis afërsisht 600 mm dhe afërsisht 900 mm kur anetari kryq i poshtëm (5) është bërë prej plastike dhe midis afërsisht 1000 mm dhe afërsisht 1600 mm kur anetari kryq i poshtëm (5) është bërë prej materiali metalik.
8. Asambleja (1) sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 7, **karakterizuar nga ajo që:**
- mjeti i dytë i zhvendosjes tërthore (23) përfshin një shufër (24) të artikulluar për të lëvizur rreth një drejtimi tërthor (III-III) mbi anëtarin e sipërm kryq (4), dhe pivotimi I së cilës

- shkaktohet nga zhvendosja në përkthimin e një rul (25) në drejtim të zgjatjes së anëtarit të sipërm kryq (4),
- gjatë rrotullimit të shufrës (24) me përkthimin e rullit (25), shufra (24) mban kundër brinjës udhëzuese (7) për të shkaktuar një zhvendosje të anëtarit të sipërm kryq (4) në lidhje me shinën udhëzuese I sipërm (6) në mënyrë transversale në drejtim rrëshqitës (II-II) të fletës (2).
9. Montimi (1) sipas Pretendimit 8, karakterizuar nga fakti që mjeti I dytë I zhvendosjes tërthore (23) përfshin disa shufra (24) secila të zhvendosshme nga një rul përkatës (25), shufrat (24) janë larg njëri-tjetrit, në përputhje me drejtimi I zgjatjes së anëtarit kryq të sipërm (4), me një distancë (D2) ndërmjet rreth 600 mm dhe rreth 1600 mm, dhe mundësisht të një distance (D2) ndërmjet 600 mm dhe rreth 900 mm kur anëtari kryq I sipërm (4) është bërë prej materiali metalik.
10. Montimi (1) sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 9, karakterizuar nga fakti që pjesa e poshtme (5) dhe e sipërme (4) e hapjes (2) kanë gjerësi (L4, L5), të marra pingul me planin përcaktuar nga shiritat kryq të poshtëm (5) dhe të sipërm (4), më pak se 60 mm.
11. Montimi (1) sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 10, karakterizuar nga fakti që binarët udhëzues të sipërm (6) dhe të poshtëm (8) përmbajnë secila një vulë përkatëse të ngjashme (10, 12) të destinuara për tu shtypur përkatësisht kundër anëtari kryq I sipërm (4) ose I poshtëm dhe të (5).
12. Montimi (1) sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 13, karakterizuar nga fakti që pjesët e sipërme (4) dhe të poshtëme (5) kryqëzimet përmbajnë secila një vulë përkatëse të ngjashme (11, 13) të destinuara për tu shtypur përkatësisht kundër shinës së udhëzuesi i sipërm (6) ose I poshtëm (8).
13. Montimi (1) sipas njërit prej pretendimit 12, karakterizuar nga fakti që vulat(10,12) të bartura nga anëtarët kryq të sipërm (4) ose të poshtëme (5) shtypen përkatësisht kundër brinjës udhëzuese (7) ose brinjës rrotulluese (9).
14. Përdorimi I një montimi (1) sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 13, për mbylljen e një hapjeje në një ndërtesë, karakterizuar nga ajo që lëvizja e hapjes (2) tërthorazif në drejtim rrëshqitës (II-II) për ngjeshjen e nyjave (10, 11, 12, 13) kryhet nga një lëvizje përkthimore nga pjesa e jashtme e ndërtesës drejt pjesës së brendshme të ndërtesës.

(11) **10928**

(97) EP3740076 / 23/06/2021

(96) 19701480.6 / 18/01/2019

(22) 22/09/2021

(21) AL/P/ 2021/694

(54) **PAJISJE FRYRËSE PËR FRYRJEN E COPAVE TË BRUMIT DHE MËNYRA, NË MËNYRË TË VECANTË PËR VËNIEN NË PUNË TË KËSAJ PAJISJEJE FRYRËSE**

30/05/2022

(30) 102018101068 18/01/2018 DE

(71) Reichenbach, Albert

Bäingser Weg 45, 58675 Hemer, DE

(72) Reichenbach, Albert (Bäingser Weg 45, 58675 Hemer) ;Lösche, Klaus (Am Holzhafen 11 A, 27570 Bremerhaven)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Pajisje fryrëse për fryrjen e copave të brumit (6), që përfshijnë një dhomë fryrëse (3) për marrjen e copave të brumit (6) për t'u fryrë dhe me një modul të kontrollit të klimës (4) për kontrollin e klimës në dhomën fryrëse (3) për procesin e fryrjes, në të cilin modul të kontrollit të klimës (4) një pajisje kontrolli

(18) është caktuar për kontrollin e procesit të fryrjes si një varësi e të dhënave klimatike të detektuara në dhomën fryrëse (3), moduli i përmendur i kontrollit të klimës (4) përfshin një pajisje (15) për krijimin e një rryme ajri dhe një pajisje (15) për krijimin e një aerosoli në një bazë uji që do të tërhiqet nga rryma e ajrit dhe, dhoma e përmendur e fryrjes (3) ka një hyrje të sipërme (8) për mjetet e kontrollit të klimës të ajrit dhe lagështisë të siguruara nga moduli i kontrollit të klimës (4) dhe, një dalje më të ulët (11), gjerësia e hapjes së cilës mund të rregullohet, me anë të së cilës hyrja (8), gjatë funksionimit të pajisjes së fryrjes (1, 1.1) për fryrjen e copave të brumit (6), një rrymë ajri e prodhuar nga moduli i kontrollit të klimës (4) futet në dhomën fryrëse (3), rryma e përmendur ajrit rrjedh së jashtmi nga dalja (11) e dhomës fryrëse (3) dhe, në dhomën e përmendur fryrëse (3) janë rregulluar në secilin rast në të paktën një sensor të temperaturës, një sensor lagështie dhe një sensor CO₂, sensorët e përmendur (7) janë konfiguruar për transmetimin e të dhënave klimatike të detektuara në pajisjen e kontrollit (18).

2. Pajisje fryrjeje sipas pretendimit 1, e karakterizuar në atë që për të rregulluar gjerësinë e hapjes së daljes (11) sigurohet një aktivizues elektrik, i cili mund të aktivizohet nga pajisja e kontrollit (18).

3. Pajisje fryrëse sipas pretendimit 1 ose 2, **e karakterizuar në atë që** moduli i kontrollit të klimës (4) është pjesë e pajisjes fryrëse (1, 1.1) dhe është i rregulluar mbi dhomën fryrëse (3).

4. Pajisje fryrëse sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 3, **e karakterizuar në atë që** moduli i kontrollit të klimës (4) përfshin një pajisje të kontrollit të temperaturës (15) për kontrollin e temperaturës gjatë funksionimit të pajisjes fryrëse (1, 1.1) dhe përfshin një rrymë ajri të futur në dhomën fryrëse (3).

5. Pajisje fryrëse sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, **e karakterizuar në atë që** pajisja (16) për prodhimin e aerosolit përfshin mjete për prodhimin e një aerosoli të ngarkuar me të paktën një substancë shtesë.

6. Pajisje fryrëse sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, **e karakterizuar në atë që** që një sensor O₂ është i rregulluar në dhomën fryrëse (3), sensori i përmendur është konfiguruar për transmetimin e të dhënave në pajisjen e kontrollit (18).

7. Mënyrë për kontrollin e klimës në dhomën fryrëse (3) të një pajisje fryrëse (1, 1.1) për fryrjen e copave të brumit (6) të pranishme në dhomën fryrëse (3), veçanërisht për funksionimin e një pajisje fryrëse (1 7.

1.1) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, **e karakterizuar në atë që**

a) të dhënat klimatike që ushtrojnë ndikim në procesin fryrës detektohen gjatë procesit të fryrjes brenda dhomës fryrëse, ku, si të dhëna klimatike, vlerat e kushtëzimit të temperaturës, përmbajtjes absolute të ujit dhe përmbajtjes së CO₂ zbulohen si vlera AKTUALE dhe krahasohen me vlerat REFERENCË të dhëna në lidhje me copat e brumit të cilat duhet të fryhen dhe,

b) në rastin e detektimit të një devijimi në një vlerë AKTUALE nga vlera e vlerës REFERENCË që i është caktuar, ushtrohet ndikim në klimën në dhomën fryrëse në mënyrë që të rregullojë vlerën AKTUALE me vlerën REFERENCË, ku, për të imponuar ndikimin, një rrymë ajri futet përmes një hyrjeje të sipërme në dhomën fryrëse dhe përcillet përmes dhomës fryrëse dhe,

(i) ushtrohet një ndikim në lidhje me një rregullim të temperaturës AKTUALE në temperaturën REFERENCË nëpërmjet sasisë së ajrit të futur dhe/ose temperaturës së rrymës së ajrit që futet,

(ii) ushtrohet një ndikim në lidhje me një rregullim të përmbajtjes AKTUALE absolute të ujit në përmbajtjen REFERENCË absolute të ujit nga një ngarkesë aerosol korresponduese e ujit në rrymën e ajrit dhe,

(iii) ushtrohet një ndikim në lidhje me një rregullim të vlerës reale të CO₂ në vlerën REFERENCË nga një ndryshim në vëllimin e rrjedhës së rrymës së ajrit që rrjedh nëpër dhomën fryrëse.

8. Mënyrë sipas pretendimit 7, **e karakterizuar në atë që** rrjedha e volumit rregullohet nga një ndryshim në gjerësinë e hapjes së daljes (11) të dhomës fryrëse (3).

9. Mënyrë sipas pretendimit 7 dhe 8, **e karakterizuar në atë që** aerosoli që futet me rrymën e ajrit në dhomën fryrëse (3) është i ngarkuar me të paktën një substancë shtesë.

10. Mënyrë sipas pretendimit 9, **e karakterizuar në atë që** substanca shtesë është O₂ dhe/ose acid askorbik.

11. Mënyrë sipas cdonjërit prej pretendimeve 7 deri në 10, **e karakterizuar në atë që**, përveç kësaj, presioni i ajrit që mbizotëron brenda dhomës fryrëse (3) detektohet si një vlerë AKTUALE dhe ushtrohet një ndikim në lidhje me një rregullim të presionit AKTUAL ndaj presionit të REFERENCËS nëpërmjet sasisë së ajrit të futur në dhomën fryrëse (3).

12. Mënyrë sipas cdonjërit prej pretendimeve 7 deri në (11), **e karakterizuar në atë që** të dhënat klimatike që ushtrojnë ndikim në copat e brumit (6) në dhomën fryrëse (3) detektohen jashtë dhomës fryrëse (3), ku të dhënat klimatike përfshijnë së paku vlerat klimatike të temperaturës, përmbajtjes absolute të ujit dhe presionit të ajrit si vlera të jashtme AKTUALE dhe krahasohet me vlerat përkatëse të REFERENCËS dhe diferencën midis vlerës së REFERENCËS dhe vlerës AKTUALE të detektuar brenda dhomës fryrëse (3), **dhe në atë që**, në rast të një devijimi midis një vlere AKTUALE të jashtme të zbuluar jashtë dhomës fryrëse (3) dhe vlerës REFERENCË, në varësi të vonesës së reagimit, dhe nëse dhe në çfarë mase një ndryshim në vlerën AKTUALE të jashtme çon në një ndryshim në vlerën AKTUALE brenda dhomës fryrëse (3), klima në dhomën fryrëse (3) rregullohet në sasinë e vlerës së referencës të ndryshuar.

13. Mënyrë sipas pretendimit 12, **e karakterizuar në atë që** të dhënat e zbuluara jashtë dhomës fryrëse (3) janë të dhëna klimatike të mjedisit të jashtëm të ndërtesës në të cilën ndodhet dhoma fryrëse (3).

14. Mënyrë sipas pretendimeve 12 ose 13, **e karakterizuar në atë që** parashikimet klimatike futen në rregullimin e procesit të kondicionimit, të cilat futen në rregullimin e kondicionimit si një shtesë e vlerave të fituara brenda ose jashtë dhomës fryrëse (3).

15. Mënyrë sipas cdonjërit prej pretendimeve 7 deri në 14, **e karakterizuar në atë që** rryma e ajrit krijohet nëpërmjet dhomës fryrëse (3) në drejtim vertikal.

(11) **10915**

(97) EP3512863 / 08/12/2021

(96) 17849474.6 / 06/09/2017

(22) 31/01/2022

(21) AL/P/ 2022/63

(54) **2'-NUKLEOTIDET PURINE TË ZËVENDËSUARA-N6-TË-ZËVENDËSUARA PËR TRAJTIMIN E VIRUSIT ARN**

26/05/2022

(30) 201662384664 P 07/09/2016 US

(71) ATEA Pharmaceuticals, Inc.

125 Summer Street, Boston, MA 02110, US

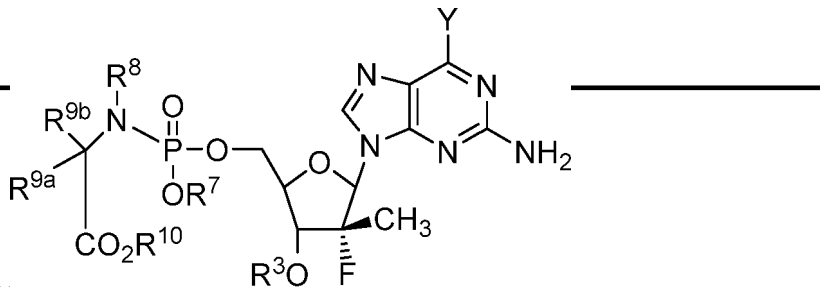
(72) SOMMADOSSI, Jean-Pierre (c/o Atea Pharmaceuticals, Inc.125 Summer Street, Boston, MA 02110)
;MOUSSA, Adel (c/o Atea Pharmaceuticals, Inc.125 Summer Street, Boston, MA 02110)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Përbërja e Formulës IIIe për përdorim në trajtimin e një bujtësi që ka nevojë për të, të infektuar me një virus ARN të ndryshëm nga HCV:



Formula IIIe

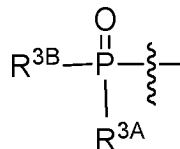
ose një kripë e saj farmaceutike

Y është NR^1R^2 ;

R^1 është metil;

R^2 është hidrogjen;

R^3 është hidrogjen,



, difosfat, trifosfat, një aminoacid i lidhur me karbonil, ose $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$;

$\text{R}^{3\text{A}}$ zgjidhet nga O-, OH, një -O-aril, një -O- heteroaril dhe një heterociklil;

$\text{R}^{3\text{B}}$ zgjidhet nga O-, OH, një aminoacid N-lidhur dhe një ester aminoacid N-lidhur;

$\text{R}^{3\text{C}}$ është alkil, alkenil, alkinil, $-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (cikloalkil), $-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (heterociklo), $-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (aril), $-(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (heteroaril),

-O-alkil, -O-alkenil, -O-alkinil, -O- $(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (cikloalkil), -O- $(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (heterociklo), -O- $(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (aril),

-O- $(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (heteroaril), -S-alkil, -S-alkenil, -S-alkinil, -S- $(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (cikloalkil), -S- $(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (heterociklo),

-S- $(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (aril), ose -S- $(\text{C}_0\text{-C}_2)$ (heteroaril);

R^7 është hidrogjen, C_{1-6} alkil, C_{3-7} cikloalkil, heteroaril, heterociklil, ose aril;

R^8 është hidrogjen ose C_{1-6} alkil;

$\text{R}^{9\text{a}}$ dhe $\text{R}^{9\text{b}}$ zgjidhen në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni, C_{1-6} alkil, cikloalkil, $-(\text{CH}_2)_c(\text{NR}^9)_2$, C_{1-6} hidroksialkil,

$-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$, (1H-indol-3-il)metil, (1H-imidazol-4-il)metil,

$-(\text{CH}_2)\text{CCOR}^{9\text{a}}$, aril dhe aril(C_{1-3} alkil)-; R^9 është në mënyrë të pavarur hidrogjen ose C_{1-6} alkil;

$\text{R}^{9\text{a}}$ është $-\text{OR}^{11}$ ose $-\text{N}(\text{R}^{11'})_2$;

R^{10} është hidrogjen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-7} cikloalkil, heterocikloalkil, aminoacil, aril, heteroaril, aril, ose heteroaril;

R^{11} është C_{1-6} alkil, cikloalkil, C_{2-6} alkinil, C_{2-6} alkenil, ose acil;

$\text{R}^{11'}$ është hidrogjen, C_{1-6} alkil, cikloalkil, C_{2-6} alkinil, C_{2-6} alkenil, ose acil; dhe c është 1 deri në 6;

ku virusi është nga familja Flaviviridae.

2. Përbërja për përdorim e pretendimit 1,

ku

R^7 është aril;

R^8 është hidrogjen;

$\text{R}^{9\text{a}}$ dhe $\text{R}^{9\text{b}}$ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga metil dhe hidrogjen; dhe

R^{10} është alkil.

3. Përbërja për përdorim e pretendimit 2,

ku

R^7 është fenil;

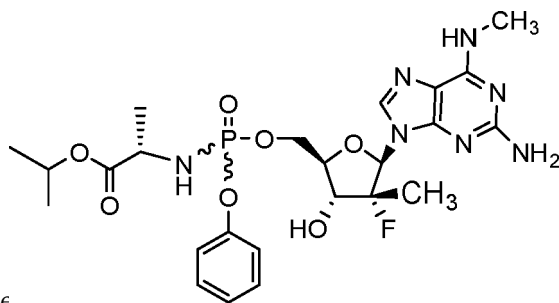
R^8 është hidrogjen;

$\text{R}^{9\text{a}}$ dhe $\text{R}^{9\text{b}}$ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga metil dhe hidrogjen; dhe

R^{10} është izopropil.

4. Përbërja për përdorim e pretendimit 3, ku R^3 është hidrogjen.

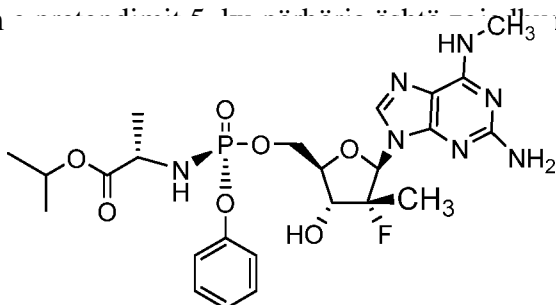
5. Përbërja për përdorim e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga:



ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

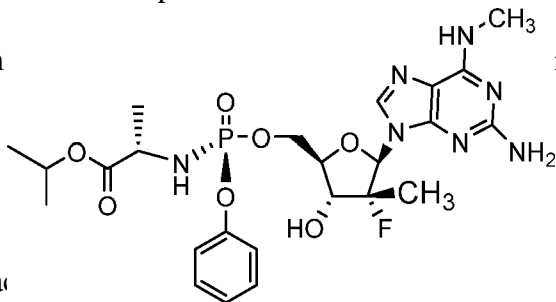
6. Përbërja për përdorim e pretendimit 1, ku aminoacidi i fosforamidatit është në konfigurimin-L.

7. Përbërja për përdorim e pretendimit 5, ku përbërja është zgjedhur nga:



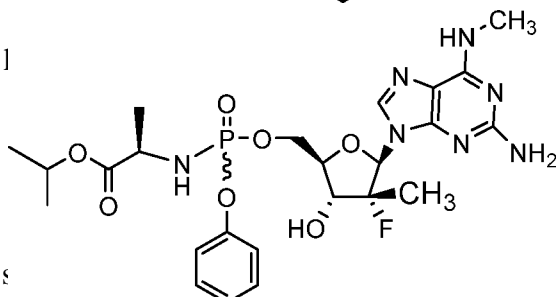
ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

8. Përbërja për përdorim e pretendimit 5, ku përbërja është zgjedhur nga:



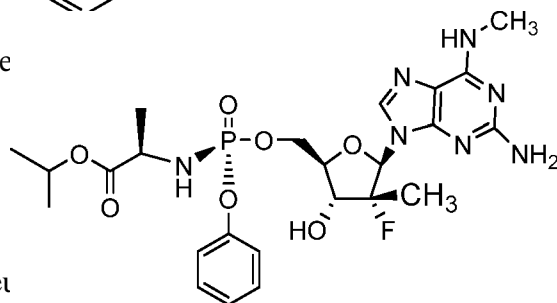
ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

9. Përbërja për përdorim e pretendimit 9, ku përbërja është zgjedhur nga:



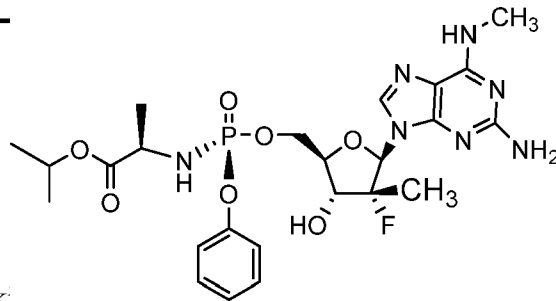
ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

10. Përbërja për përdorim e pretendimit 9, ku përbërja është zgjedhur nga:



ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

11. Përbërja për përdorim e pretendimit 9, ku përbërja është zgjedhur nga:



ose një kripë e saj farmaceutikisht e përcaktuar.

12. Përbërja për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku virusi është nga gjinia Flavivirus.
13. Përbërja për përdorim e pretendimit 12, ku virusi është zgjedhur nga ethet Denge, ethet e Nilit Perëndimor, ethet e verdha dhe virusi Zika.
14. Përbërja për përdorim e pretendimit 13, ku virusi është ethet Denge.
15. Përbërja për përdorim e pretendimit 13, ku virusi është ethet e verdha.
16. Përbërja për përdorim e pretendimit 13, ku virusi është ethet e Nilit Perëndimor.
17. Përbërja për përdorim e pretendimit 13, ku virusi është virusi Zika.
18. Përbërja për përdorim e pretendimit 12, ku virusi është encefaliti B Japonez.
19. Përbërja për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme ku bujtësi është një njeri.
20. Përbërja për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1-19, ku përbërja administrohet në një formë dozimi të përshtatshme për administrim oral.
21. Përbërja për përdorim e pretendimit 20, ku përbërja administrohet në një formë dozimi të ngurtë.
22. Përbërja për përdorim e pretendimit 21, ku forma e ngurtë e dozimit është një tabletë ose kapsulë.
23. Përbërja për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1-19, ku përbërja administrohet në një formë dozimi të përshtatshme për administrim intravenoz.
24. Përbërja për përdorim e çdonjërit prej pretendimeve 1-19, ku përbërja administrohet në një formë dozimi të përshtatshme për administrim parenteral.

(11) **10929**

(97) EP3456190 / 24/11/2021

(96) 18183980.4 / 29/06/2009

(22) 02/02/2022

(21) AL/P/ 2022/78

(54) **KAFSHËT ME MURINË TRANSJENIKE QË PRODHOJNË ANTITRUP**

30/05/2022

(30) PCT/NL2008/050430 27/06/2008 WO

(71) Merus N.V.

Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, NL

(72) Throsby, Mark (Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht); Logtenberg, Ton (Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht); Houtzager, Erwin (Van Reenenweg 37, 3702 SC Zeist); Pinto, Rui Daniel (Prinsenstraat 12, 3581 JS Utrecht)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një bartës transgjenik i murinës i aftë të prodhojë imunoglobulina që përfshijnë një rajon njerëzor VL, bartësi i murinës i sipërpërmendur që përfshin të integruar në linjën e tij germinale një acid nukleik të riorganizuar që përfshin një linjë germinale V dhe një linjë germinale J segment gjeni që kodon një rajon njerëzor VL të riorganizuar dhe një rajon konstant të vargut të lehtë të çdo lloji të kafshëve, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë është i aftë të çiftëzohet me të paktën dy vargje të rëndë të ndryshëm të

koduar nga bartësi, i tillë që shumëllojshmëria në specifikën e antittrupave që përfshin rajonin njerëzor VL të sipërpërmendur është mbajtur përmes riorganizimeve dhe hipermutacioneve në vargjet e rëndë.

2. Një bartës transgjenik sipas pretendimit 1, ku bartësi është një mi.
3. Një bartës transgjenik sipas pretendimit 1 ose 2, ku rajoni konstant i vargut të lehtë i sipërpërmendur është një rajon konstant i vargut të lehtë të murinës.
4. Një bartës transgjenik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku integrimi është në një vend që është rezistent ndaj heshtjes.
5. Një bartës transgjenik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku integrimi është në vendin-Rosa.
6. Një bartës transgjenik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë që kodon acid nukleik është siguruar me një mjet që lejon shprehjen e acidit nukleik të sipërpërmendur në mënyrë esenciale të kufizuar në qelizat e linjës së qelizave B.
7. Një bartës transgjenik sipas pretendimit 6, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë që kodon acid nukleik është siguruar me një mjet që lejon shprehjen e rajonit të ndryshueshëm të vargut të lehtë që kodon acid nukleik kryesisht gjatë një faze të caktuar të zhvillimit të qelizave B.
8. Një bartës transgjenik sipas pretendimit 7, ku mjeti i sipërpërmendur përfshin një promotor të zgjedhur nga grupi i CD19, CD20, μ HC, VpreB1, VpreB2, VpreB3, λ 5, Ig α , Ig β , κ LC, λ LC, dhe BSAP (Pax5).
9. Një bartës transgjenik sipas pretendimit 7 ose 8, ku mjeti i sipërpërmendur përfshin një sistem cre-lox.
10. Një bartës transgjenik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë është i aftë të çiftëzohet me të paktën dy vargje të rëndë të bartësit.
11. Një bartës transgjenik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku rajoni i ndryshueshëm i vargut të lehtë është i aftë të çiftëzohet me të paktën dy vargje të rëndë njerëzorë.
12. Një bartës transgjenik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11, ku të paktën një prej vendeve endogjene që kodon një varg të lehtë endogjen është funksionalisht i heshtur.
13. Një bartës transgjenik sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-12, ku vendi endogjen κ i vargut të lehtë është funksionalisht i heshtur.
14. Një bartës transgjenik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-13, ku sekuenca e rajonit të ndryshueshëm të vargut të lehtë që kodon acid nukleik është një sekuenca e linjës germinale vk.
15. Një bartës transgjenik sipas pretendimit 14, ku sekuenca e linjës germinale vk është bazuar në 012.
16. Një bartës transgjenik sipas pretendimit 15, ku sekuenca e linjës germinale vk është IGKV1-39*01 / IGKJ1*01.
17. Një metodë për prodhimin e një antitrupi të dëshiruar që përfshin ekspozimin e një bartësi sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-16 te një antigjen i tillë që një përgjigje e antitrupit është nxitur dhe izolimi i antitrupave specifikë për antigenin.
18. Një metodë për prodhimin e një antitrupi të dëshiruar që përfshin ekspozimin e një bartësi sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-16 te një antigjen i tillë që një përgjigje e antitrupit është nxitur dhe izolimi i qelizave që prodhojnë antitrupa të tillë, kultivimin dhe mbledhjen e antitrupave të sipërpërmendur.
19. Një metodë për prodhimin e një antitrupi të dëshiruar që përfshin ekspozimin e një bartësi sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-16 te një antigjen i tillë që një përgjigje e antitrupit është nxitur dhe izolimi i një acidi nukleik që kodon të paktën pjesë të një antitrupi të tillë, futjen e acidit nukleik të sipërpërmendur ose një kopje ose një derivat të tij në një kasetë shprehëse dhe shprehjen e antitrupit të sipërpërmendur në një qelizë bartëse.

(11) **10926**

(97) EP3471808 / 17/11/2021

(96) 17735411.5 / 21/06/2017

(22) 15/02/2022

(21) AL/P/ 2022/110

(54) **Pajisje qetësuese**

27/05/2022

(30) 16175577 21/06/2016 EP

(71) Sedana Medical Limited

Unit 2a The Village Centre, Two Mile house Naas, County Kildare, IE

(72) FARRELL, Ron (, Naas, Co. Kildare) ;CAREY, Pauric (, Carbury, Co. Kildare)

(74) Aleksandra Mecaj

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

(57)

1. Pajisje qetësuese (1, 60), që përfshin:

një strehë (2) që ka një volum të brendshëm prej midis 30ml dhe 110 ml;

strehë (2) që ka një dhomë ventilator (3) dhe një dhomë avulli të bashkangjitur përballë (4) që komunikon me dhomën ventilator (3);

një filtër (5) i ngjitur midis dhomës ventilator (3) dhe dhomës së avullit (4) që formon një mur ndarës që përshkruhet nga gazi i përbashkët midis dhomës ventilator (3) dhe dhomës së avullit (4); dhoma e ventilatorit (3) ka një portë hyrëse (7) për lidhjen me një ventilator (50); dhoma e avullit (4) ka një portë dalëse (8) për lidhje me një tub frymëmarrjeje të pacientit (54); dhe një avullues (10) i ngjitur brenda dhomës së avullit (4),

karakterizuar në atë që porta hyrëse (7) është ngjitur në anën e dhomës së ventilatorit (3) dhe është pozicionuar që të drejtojë ajër përmes një sipërfaqe (16) të filtrit (5) në dhomën e ventilatorit (3), dhe është dhënë një platformë reflektore e ajrit (18) e ngjitur brenda dhomës së ventilatorit (3), platforma reflektore (18) e shoqëruar me dhe e afërt me portën hyrëse (7), platforma reflektore (18) që zgjatet mospërmas në portën hyrëse (7) dhe ndarje të tyre në hapërirë, platforma reflektore (18) që është në kënd e lidhur me portën e brendshme (7) dhe që hapet së jashtme nga porta hyrëse (7) drejt ajrit që vjen direkt nga porta hyrëse (7) në brendësi nga porta hyrëse (7) drejt filtrit (5) dhe së jashtmi nga porta hyrëse (7) mospërmas një sipërfaqe (16) të filtrit (5).

2. Pajisja qetësuese (60) sic pretendohet në pretendimin 1, në të cilën një krah që zgjatet që shpërndan ajrin (61) është ngjitur brenda dhomës së ventilatorit (3) mbi një mur të jashtëm (20) të dhomës së ventilatorit (3) në linjë me portën hyrëse (7) në një fund të brendshëm të platformës (18) dhe duke u zgjatur larg nga platforma (18).

3. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2, në të cilën dhoma e avullit (4) ka një pjesë të murit të jashtëm të lugët që formon një kanal të zgjatur brenda të cilit avulluesi (10) është ngjitur, avulluesi (10) që përmban një shufër poroze të zgjatur (10), mbështet avulluesin që ngjitet (30, 31) brenda dhomës së avullit (4) që mbështet shufrën e avulluesit (10) brenda kanalit të zgjatur që vëcohet në hapësirë nga pjesa e murit të jashtëm të lugët dhe në linjë me portën dalëse (8) të dhomës së avulluesit (4).

4. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në pretendimin e mëparshëm në të cilin porta dalëse (8) është ngjitur në një anë të dhomës së avullit (4) dhe porta dalëse (8) është pozicionuar për të tërhequr ajrin mospërmas një sipërfaqeje (17) të filtrit (5) në dhomën e avullit (4).

5. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në pretendimin e mëparshëm në të cilin porta hyrëse (7) dhe porta dalëse (8) janë thelbësisht paralele dhe të pozicionuara në fundet e kundërta të strehës (2).

6. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në pretendimin e mëparshëm në të cilën platforma reflektore e ajrit (18) shtrihet për midis 20% dhe 35% të gjatësisë së dhomës së ventilatorit (3), dhe preferueshëm një gjerësi e një fundi të jashtëm të platformës që reflekton ajrin (18) është midis 50% dhe 75% të maksimumit të gjerësisë së dhomës së ventilatorit (3).

7. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në pretendimin e mëparshëm në të cilën dhoma ventilator (3) ndizet së jashtmi nga platforma e reflektorit të ajrit (18).
8. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në pretendimin e mëparshëm në të cilën dhoma e avullit (4) ka një mur anësor (26) që shtrihet së jashtmi nga filtri (5) me pjesën e murit të jashtëm të lugët në një fund të jashtëm të murit anësor (26).
9. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në pretendimin 8 në të cilën muri anësor (26) është konik midis fundeve të kundërta të dhomës së avullit (4), portës dalëse (8) që ngjitet në fundin më të gjerë të dhomës së avullit (4).
10. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve të mëparshme në të cilën mbështetëset e avulluesit që ngjitet (30, 31) jepen në fundet e kundërta të dhomës së avullit (4).
11. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në pretendimin 10 në të cilën një prej mbështetësve të avulluesit në fjalë që ngjitet (30) është ngjitur në portën dalëse (8).
12. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në pretendimin 10 ose pretendimin 11 në cilën një ose më shumë poste mbështetje filtri (33) janë ngjitur brenda dhomës së avullit (4) të pozicionuar midis mbështetësve që ngjiten (30, 31) dhe që projektojnë së jashtmi nga pjesa e jashtme e lugët e murit.
13. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve të mëparshme, në të cilën një skarë që mban filtrin (65) është ngjitur në dhomën e ventilatorit (3) ndaj sipërfaqes (16) së filtrit (5) dhe të paktën një element ndarës (61, 75) zgjatet së jashtmi nga një mur i jashtëm (20) i dhomës së ventilatorit (3) për të lidhur skarën (65) dhe për të shtyrë skarën (65) larg nga muri i jashtëm (20) ndaj sipërfaqes (16) së filtrit (5).
14. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve të mëparshme në të cilën streha (2) është vezake.
15. Pajisja qetësuese (1, 60) sic pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve të mëparshme në të cilën streha (2) ka një volum të brendshëm prej rreth 50ml.

(11) **10930**

(97) EP3294762 / 19/01/2022

(96) 16793420.7 / 11/05/2016

(22) 25/02/2022

(21) AL/P/ 2022/133

(54) **KONSTRUKTE SHPREHJEJE DHE METODA INXHINIERIE GJENETIKE TË THARMIT METILOTROF**

30/05/2022

(30) 201562159899 P 11/05/2015 US; 201562183074 P 22/06/2015 US; 201562185921 P 29/06/2015 US; 201562203052 P 10/08/2015 US; 201562220366 P 18/09/2015 US; 201562222388 P 23/09/2015 US; 201562236506 P 02/10/2015 US and 201662313491 P 25/03/2016 US

(71) Impossible Foods Inc.

400 Saginaw Drive, Redwood City, CA 94063, US

(72) SHANKAR, Smita (120 S. El Camino Real Apt. 115, Millbrae, California 94030) ;HOYT, Martin Andrew (338 Garfield Street, San Francisco, California 94132)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

1. Një qelizë tharmi metilotrof *Pichia* që përfshin:
 - a) një molekulë të parë rekombinante acidi nukleik të përbërë nga një acid nukleik ekzogjen që enkodon një aktivizues transkriptues Mxr1 të lidhur operativisht me të paktën një element promotor oksidaze alkooli 1 (AOX1); Dhe
 - b) një molekulë të dytë rekombinante acidi nukleik që përfshin një acid nukleik që enkodon një pjesëtar të familjes së globinave PF00042 të lidhur operativisht me të paktën një element AOX1; Dhe
 - c) një molekulë rekombinante që përfshin një acid nukleik që enkodon të paktën një polipeptid të përfshirë në biosintezën e hemës së zgjedhur nga grupi që përfshin sintazë ALA, dehidratazë ALA, deaminazë porfobilinogjeni, sintazë UPG III, dekarboksilazë UPG III, oksidazë CPG, oksidazë PPG dhe ferrokelatazë, të lidhur operativisht me të paktën një element promovues të induktueshëm me metanol.
2. Qeliza e tharmit e pretendimit 1, ku qeliza e tharmit metilotrof është një qelizë *Pichia pastoris*.
3. Qeliza e tharmit e cilitdo prej pretendimeve 1 deri 2, ku molekulat rekombinante të acidit nukleik integrohen qëndrueshëm në gjenomën e qelizës së tharmi metilotrof.
4. Qeliza e tharmit e cilitdo prej pretendimeve 1 deri 2, ku molekulat rekombinante të acidit nukleik shprehen jashtë kromozomeve nga një plazmid me kapacitet replikimi.
5. Qeliza e tharmit e cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ku sekuenca Mxr1 është nga *Pichia pastoris*.
6. Qeliza e tharmit e cilitdo prej pretendimeve 1 deri 5, ku aktivizuesi transkriptues përfshin një sekuenca të shfaqur në GenBank Accession No. ABD57365, ose aktivizuesi transkriptues enkodohet nga sekuenca e acidit nukleik e shfaqur në GenBank Accession No. DQ395124.
7. Qeliza e tharmit e cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6, ku elementi promovues AOX1 është nga *Pichia pastoris*.
8. Një metodë për shprehjen e një pjesëtari të familjes së globinave PF00042 në një qelizë, ku metoda përfshin:

sigurimin e qelizës së tharmit të cilitdo prej pretendimeve 1-7; Dhe

kultivimin e qelizës në kushte të përshtatshme për shprehjen e molekulave rekombinante të acidit nukleik,

duke shprehur kështu pjesëtarin e familjes së globinave PF00042.

9. Metoda e pretendimit 8, ku pjesëtari i familjes së globinave PF00042 është një hemoglobinë bime, preferohet leghemoglobinë, preferohet më tepër që leghemoglobina të ketë një sekuencë të zgjedhur nga grupi që përfshin SEQ ID NO:4 dhe SEQ ID NO:6.

10. Metoda e cilitdo prej pretendimeve 8 deri 9, ku kushtet nën të cilat kultivohen qelizat përfshin shtimin e hekurit ose të një kripe farmaceutikisht apo metabolikisht të pranueshme të tij.

11. Metoda e cilitdo prej pretendimeve 8 deri 10, ku hapi i kultivimit përfshin kultivimin e qelizës në prani të metanolit.

(11) **10917**

(97) EP3116897 / 02/03/2022

(96) 15715172.1 / 11/03/2015

(22) 10/03/2022

(21) AL/P/ 2022/153

(54) **DERIVATËT E POLIMIKSIN DHE PËRDORIMI I TYRE NË TERAPI KOMBINIMI SË BASHKU ME ANTIBIOTIKË TË NDRYSHËM**

26/05/2022

(30) 201404301 11/03/2014 GB and 201421019 26/11/2014 GB

(71) Spero Therapeutics, Inc.

675 Massachusetts Avenue 14th Floor, Cambridge, Massachusetts 02139, US

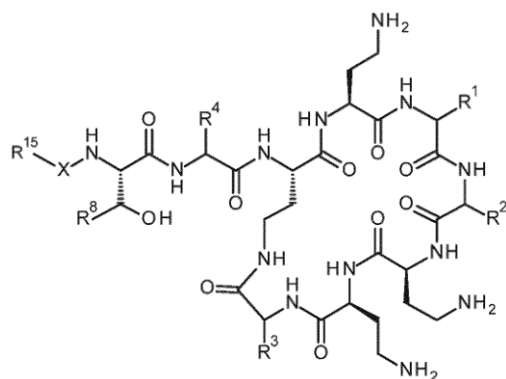
(72) BROWN, Pamela (c/o Cantab Anti-Infectives Limited, 4th Floor Reading Bridge House, George Street, ReadingBerkshire RG1 9LS); DAWSON, Michael (c/o Cantab Anti-Infectives Limited, 4th Floor Reading Bridge House, George Street, ReadingBerkshire RG1 9LS); SIMONOVIC, Mona (c/o Cantab Anti-Infectives Limited, 4th Floor Reading Bridge House, George Street, ReadingBerkshire RG1 9LS); BOAKES, Steven (c/o Cantab Anti-Infectives Limited, 4th Floor Reading Bridge House, George Street, ReadingBerkshire RG1 9LS); DUPERCHY, Esther (c/o Cantab Anti-Infectives Limited, 4th Floor Reading Bridge House, George Street, ReadingBerkshire RG1 9LS); STANWAY, Steven James (c/o Selcia Limited, Fyfield Business and Research Park, Fyfield Road, OngarEssex CM5 0GS); WILSON, Antoinette (c/o Selcia Limited, Fyfield Business and Research Park, Fyfield Road, OngarEssex CM5 0GS); MOSS, Stephen Frederick (c/o Selcia Limited, Fyfield Business and Research Park, Fyfield Road, OngarEssex CM5 0GS)

(74) Gazmir Isakaj

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

(57)

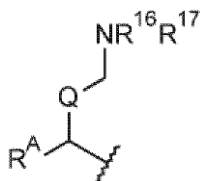
1. Një përbërje e formulës (III):



dhe kripërat, format e mbrojtura, solvatët dhe histratët prej saj farmaceutikisht të pranueshme, të tilla si kripërat dhe hidratët e saj farmaceutikisht të pranueshëm.

ku:

- X- përfaqëson -C(O)-, -NHC(O)-, -OC(O)-, -CH₂- ose -SO₂-;
- R¹së bashku me grupin karbonil dhe azotin alfa në karbonin tek i cili është ngjitur, është njëmbetje e fenilalanin, leucin ose valin;
- R²së bashku me grupin karbonil dhe azotin alfa në karbonin tek i cili është ngjitur, është njëmbetje e leucin, izo-leucin, fenilalanin, treonin, valin ose jo-valin;
- R³së bashku me grupin karbonil dhe azotin alfa në karbonin tek i cili është ngjitur, është njëmbetje e treoninose leucin;
- R⁴është C₁₋₆ alkil zëvendësuar me një grup hidroksil ose një grup amino;
- R¹⁵është një grup që përmban amino:



ku:

- R^Aështë -L^A-R^{AA} ose hidrogjen;
- Q- është një lidhje kovalente ose -CH(R^B)-;
- R^Bështë hidrogjen ose -L^B-R^{BB};

ose, ku -Q- është -CH(R^B)-, -R^A dhe -R^Bsë bashku formojnë një karbocikël monociklik ose biciklik 5- deri në 10- elementësh,

ose -R^A dhe -R^Bsë bashku formojnë një heterocikël monociklik ose biciklik 5- deri në 10- elementësh; dhe, ku -Q- është një lidhje kovalente, -R^Aështë -L^A-R^{AA}, dhe ku -Q- është -CH(R^B)-një ose të dyja prej -R^A dhe -R^Bnuk është hidrogjen;

-R¹⁶është në mënyrë të pavarur hidrogjen ose C₁₋₄alkil;

-R¹⁷është në mënyrë të pavarur hidrogjen ose C₁₋₄alkil;

ose $-NR^{16}R^{17}$; është një grup guanidin;

ose $-R^{17}$ dhe $-R^A$ së bashku formojnë një heterocikël monociklik ose biciklik 5- deri në 10- elementësh që përmban azot;

ose, ku $-Q$ - është $-\text{CH}(R^B)-$, $-R^{17}$ dhe $-R^B$ së bashku formojnë një heterocikël monociklik ose biciklik 5- deri në 10- elementësh që përmban azot;

dheku $-R^{17}$ dhe $-R^A$ së bashku formojnë një heterocikël monociklik që përmban azot, secili atom karboni unaze në $-R^{17}$ dhe $-R^A$ është mono- apo di-zëvendësuar jodetyrimisht me $-R^C$, dhe heterocikli monociklik është zëvendësuar me të paktën një grup të zgjedhur nga $-R^C$, $-R^N$, $-R^{NA}$ dhe $-L^B-R^{BB}$, ku është i pranishëm,

dhe ku $-R^{17}$ dhe $-R^B$ së bashku formojnë një heterocikël monociklik që përmban azot, secili atom karboni unaze në $-R^{17}$ dhe $-R^B$ është mono- apo di-zëvendësuar jodetyrimisht me $-R^C$, dhe heterocikli monociklik është zëvendësuar me të paktën një grup të zgjedhur nga $-R^C$, dhe $-R^N$, kur është i pranishëm, ose heterocikli monociklik është zëvendësuar jodetyrimisht kur $-R^A$ është $-L^A-R^{AA}$,

dhe një heterocikël monociklik që përmban azot jodetyrimisht përmban një atom tjetër unaze azot, oksigjen ose sulfur, dhe kur është i pranishëm një atom tjetër unaze azoti ai është zëvendësuar jodetyrimisht me $-R^N$, me përjashtim të një atomi tjetër unaze azoti që është i lidhur me karbonin që është α në grupin $-X-$, i cili atom unaze azoti është zëvendësuar jodetyrimisht me $-R^{NA}$;

ku $-R^{17}$ dhe $-R^A$ ose $-R^{17}$ dhe $-R^B$ së bashku formojnë një heterocikël biciklik që përmban azot, secili atom karboni unaze në $-R^{17}$ dhe $-R^A$ ose $-R^{17}$ dhe $-R^B$ është mono- apo di-zëvendësuar jodetyrimisht me $-R^D$; dhe heterocikli biciklik i atomit të unazës që përmban azot jodetyrimisht përmban një, dy ose tre heteroatome të tjerë, ku secili heteroatom është zgjedhur në mënyrë të pavarur ngagrupi që përbëhet prej azot, oksigjen dhe sulfur, dhe kur janë të pranishëm atome të tjerë azot unaze, secili atom tjetër azoti unaze është zëvendësuar jodetyrimisht me $-R^N$, me përjashtim të një atomi azoti unaze që është lidhur në karbonin që është α në grupin $-X-$, i cili atom azoti unaze është zëvendësuar me $-R^{NA}$;

ku $-R^A$ dhe $-R^B$ së bashku formojnë një karbocikël ose heterocikël monociklik 5- deri në 10- elementësh, secili atom karboni unaze në $-R^A$ dhe $-R^B$ është mono- apo di-zëvendësuar jodetyrimisht me $-R^C$, dhe një atom azoti unaze, kur është i pranishëm në heterociklin monociklik, është zëvendësuar jodetyrimisht me $-R^N$, me përjashtim të një atomi azoti unaze që është lidhur në karbonin që është α në grupin $-X-$, i cili atom azoti unaze është zëvendësuar me $-R^{NA}$;

ku $-R^A$ dhe $-R^B$ së bashku formojnë një karbocikël ose heterocikël 5- deri në 10- elementësh, secili atom karboni unaze në $-R^A$ dhe $-R^B$ është mono- apo di-zëvendësuar jodetyrimisht me $-R^D$, dhe një atom azoti unaze, kur është i pranishëm në heterociklin biciklik, është zëvendësuar jodetyrimisht me $-R^N$, me përjashtim të një atomi azoti unaze që është lidhur në karbonin që është α në grupin $-X-$, i cili atom azoti unaze është zëvendësuar me $-R^{NA}$;

dhe ku R^{17} dhe $-R^A$ ose $-R^{17}$ dhe $-R^B$ së bashku formojnë një heterocikël monociklik ose biciklik 5- deri në 10- elementësh që përmban azot, ose $-R^A$ dhe $-R^B$ së bashku formojnë një karbocikël monociklik ose biciklik 5- deri në 10- elementësh, ose së bashku formojnë një heterocikël biciklik ose monociklik 5- deri në 10- elementësh, një atom karboni unazë në $-R^{17}$ dhe $-R^A$, $-R^{17}$ dhe $-R^B$, ose $-R^A$ dhe $-R^B$ është zëvendësuar jodetyrimisht në mënyrë alternative me okso (=O);

secila $-R^C$ është në mënyrë të pavarur $-L^C-R^{CC}$;

secila $-R^D$ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $-R^C$, halo, $-NO_2$, $-OH$, dhe $-NH_2$;

secila $-R^N$ është në mënyrë të pavarur $-L^N-R^{NN}$;

secila $-R^{NA}$ është në mënyrë të pavarur $-R^L-R^{NN}$ ose $-R^{NN}$;

$-R^{AA}$, $-R^{BB}$, dhe secila $-R^{CC}$ dhe $-R^{NN}$ kur është e pranishme, është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_{1-12} alkil, C_{3-10} cikloalkil, C_{4-10} heterociklil, dhe C_{5-12} aril;

secila $-L^A$ është në mënyrë të pavarur një lidhje kovalente osenjë grup lidhës i zgjedhur nga $-R^{L^*}$, $-O-L^{AA^*}$, $-OC(O)-L^{AA^*}$, $-N(R^{11})-L^{AA^*}$, dhe $-C(O)-L^{AA^*}$, ku ylli tregon pikën e lidhjes së grupit $-L^A$ në $-R^{AA}$;

secila $-L^B$ dhe $-L^C$ është në mënyrë të pavarur një lidhje kovalente osenjë grup lidhës i zgjedhur nga $-R^{L^*}$, $-O-L^{AA^*}$, $-OC(O)-L^{AA^*}$, $-N(R^{11})-L^{AA^*}$, $-N(R^{11})C(O)-L^{AA^*}$, $-C(O)-L^{AA^*}$, $-C(O)O-L^{AA^*}$, dhe $-C(O)N(R^{11})-L^{AA^*}$, dhe jodetyrimisht zgjedhur më tej nga $-N(R^{11})S(O)-L^{AA^*}$, $-N(R^{11})S(O)_2-L^{AA^*}$, $-S(O)N(R^{11})-L^{AA^*}$, dhe $-S(O)_2N(R^{11})-L^{AA^*}$ ku ylli tregon pikën e lidhjes së grupit $-L^B$ në $-R^{BB}$ ose grupin $-L^C$ në $-R^{CC}$;

secila $-L^N$ është në mënyrë të pavarur një lidhje kovalente osenjë grup zgjedhur nga $-S(O)-L^{AA^*}$, $-S(O)_2-L^{AA^*}$, $-C(O)-L^{AA^*}$ dhe $-C(O)N(R^{11})-L^{AA^*}$, ku ylli tregon pikën e lidhjes së grupit $-L^N$ në $-R^{NN}$;

dhe secila $-L^{AA}$ është në mënyrë të pavarur një lidhje kovalente ose $-R^L$;

dhe secila $-R^L$ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_{1-12} alkilen, C_{2-12} heteroalkilen, C_{3-10} cikloalkilen dhe C_{5-10} heterociklilen, dhe ku $-L^{AA}$ është lidhur në një grup G_{1-12} alkil, $-R^L$ nuk është C_{1-12} alkilen;

dhe secili grup C_{1-12} alkil, C_{3-10} cikloalkil, C_{4-10} heterociklil, C_{5-12} aril, C_{1-12} alkilen, C_{2-12} heteroalkilen, C_{3-10} cikloalkilen dhe C_{5-10} heterociklilen është zëvendësuar jodetyrimisht, ku $-R^S$ është një zëvendësues fakultativ në karbon dhe $-R^{12}$ është një zëvendësues fakultativ në azot;

secila $-R^S$ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $-OH$, $-OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, halo, $-R^{12}$, $-NHR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NHC(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-SH$, $-SR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^{12}$ dhe $-C(O)NR^{12}R^{13}$, e tillë si kusecila $-RS$ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $-OR^{12}$, halo, dhe $-R^{12}$;

përveç që $-R^{12}$ nuk është një zëvendësues në një grup C_{1-12} alkil; ose ku një atom karboni është i zëvendësuar me $-RS$, këto grupe së bashku me karbonin me të cilin janë ngjitur mund të formojnë një C_{3-6} karbocikël ose një C_{5-6} heterocikël, ku karbocikli ose heterocikli janë zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë grupe $-R^{12}$;

secila $-R^{12}$ është në mënyrë të pavarur C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, fenil ose benzil;

secila $-R^{13}$ është në mënyrë të pavarur C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, fenil ose benzil;

ose $-R^{12}$ dhe $-R^{13}$, kur janë ngjitur në N, së bashku mund të formojnë një unazë heterociklike 5- ose 6-elementëshe, e cila është zëvendësuar jodetyrimisht me C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, fenil ose benzil; secila $-R^{11}$ është në mënyrë të pavarur hidrogjen ose C_{1-4} alkil; dhe $-R^8$ është hidrogjen ose metil.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku:

(i) $-X-$ është $-C(O)-$; dhe/ose

(ii) $-R^8$ është metil; dhe/ose

(iii) $-R^1$ së bashku me grupin karbonil dhe azotin alfa në karbonin në të cilin është ngjitur është një mbetje fenilalanin ose një mbetje leucin; dhe/ose

(iv) $-R^2$ së bashku me grupin karbonil dhe azotin alfa në karbonin në të cilin është ngjitur është një mbetje leucin; dhe/ose

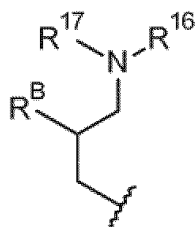
(v) $-R^3$ së bashku me grupin karbonil dhe azotin alfa në karbonin në të cilin është ngjitur është një mbetje treonin; dhe/ose

(vi) $-R^4$ së bashku me grupin karbonil dhe azotin alfa në atomin karbon në të cilin është ngjitur, është acid α,γ -diaminobutirik (Dab), një mbetje serin, një mbetje treonin, një mbetje lizin, një mbetje ornitin, ose acid α,β -diaminopropionik (Dap), i tillë si ku $-R^4$ së bashku me grupin karbonil dhe azotin alfa në karbonin tek i cili është ngjitur është acid α,γ -diaminobutirik (Dab) ose α,β -diaminopropionik (Dap), i tillë si L-Dab ose L-Dap; dhe/ose

(vii) $-R^{16}$ është hidrogjen; dhe/ose diaminopropionik

(viii) $-R^{17}$ është hidrogjen.

3. Përbërja e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku $-R^{15}$ është:



ku $-R^B$ është $-L^B-R^{BB}$.

4. Përbërja e pretendimit 3, ku $-L^B$ është një lidhje kovalente.

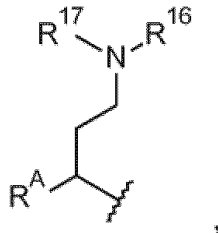
5. Përbërja e pretendimit 3, ku $-L^B$ është C_{1-12} alkilen.

6. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve 3 deri në 5, ku $-R^{BB}$ është në mënyrë të pavarur një grup izgjedhur nga C_{1-12} alkil, C_{4-10} heterociklik, dhe C_{5-12} aril, dhe secili grup është zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë grupe $-R^S$ ose më shumë grupe $-R^N$.

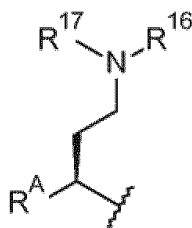
7. Përbërja e pretendimit 6, ku $-R^{BB}$ është C_{1-12} alkil, zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë grupe $-R^S$, të tillë si ku $-R^{BB}$ është C_{1-12} alkil.

8. Përbërja e pretendimit 6, ku $-R^{BB}$ është C_{5-12} aril, zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë grupe $-R^S$ ose një ose më shumë grupe $-R^N$, të tillë si ku $-R^{BB}$ është fenil ose naftil, zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë grupe $-R^S$.

9. Përbërja e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku $-R^{15}$ është:



e tillë si



ku $-R^A$ është $-L^A$ $-R^{AA}$.

10. Përbërja e pretendimit 9, ku $-L^A$ është $-R^{L*}$ ose $-O-L^{AA*}$.

11. Përbërja e pretendimit 10, ku $-L^{AA}$ është C_{1-12} alkilen, e tillë si $-CH_2-$.

12. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve 9 deri në 11, ku $-R^{AA}$ është C_{5-12} aril, zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë grupe $-R^S$ ose një ose më shumë grupe $-R^N$, të tillë si ku $-R^{AA}$ është fenil zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë grupe $-R^S$.

13. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 12 dhe një eksipient biologjikisht të pranueshëm, së bashku jodetyrimisht me një agjent aktiv të dytë.

14. Një përbërje e ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 12 ose një kompozim farmaceutik i pretendimit 14 për përdorim në një metodë trajtimi.

15. Një përbërje e ndonjë prej paragrafëve 1 deri në 12 ose një kompozim farmaceutik i pretendimit 14 për përdorim në një metodë të trajtimit të një infeksioni mikrobial, të tillë si një metodë e trajtimit të një infeksioni mikrobial negativ Gram, të tillë si ku bakterja negative Gram është zgjedhur nga grupi që përbëhet prej *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Yersinia pseudotuberculosis* dhe *Enterobacteriaceae* të tjerë, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, bakterie e acidit acetik, *Legionella* dhe alfa-proteobakteria.

(11) **10918**

(97) EP3333188 / 09/02/2022

(96) 18153957.8 / 19/08/2011

(22) 23/03/2022

(21) AL/P/ 2022/163

(54) **ANTITRUPAT ANTI-NGF DHE PËRDORIMI I TYRE**

26/05/2022

(30) 375193 P 19/08/2010 US

(71) Zoetis Belgium S.A.

1, Rue Laid Burniat, 1348 Louvain-la-Neuve, BE

(72) LACEY, Susan E. (3849 Fiano Cmn, Fremont, California 94555); BARBON, Jeffrey A. (415 Main Street, Groton, Massachusetts 01450); CHHAYA, Meha (12 Bittersweet Circle, Shrewsbury,

Massachusetts 01545); FUNG, Emma (31 Stratton Way, Northborough, Massachusetts 01532);

HUTCHINS, Charles W. (31005 Prairie Ridge Way, Green Oaks, Illinois 60048); LANG, Diane M. (5

Garnet Lane, Hope Valley, Rhode Island 02832); BARLOW, Eve H. (4 Jefferson Road, Wellesley,

Massachusetts 02481); LEDDY, Mary (72 Peters Way, North Attleboro, Massachusetts 02760); CHARI,

Ravi (72 Gifford Street, Norwich, Connecticut 06360)

(74) Gazmir ISAKAJ

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

(57)

1. Një antittrup ose fragment i tij lidhësi antigenen i aftë për t'u lidhur në mënyrë specifike me Faktorin e Rritjes Nervore (NGF) që përfshin:

a) një zonë të ndryshueshme të vargut të rëndë (VH) që përfshin:

(a) një Zonë Përcaktuese Plotësuese 1 (CDR1) që përbëhet prej sekuence të aminoacidit siç paraqitet në SEQ ID NO: 61;

(b) një Zonë Përcaktuese Plotësuese 2 (CDR2) që përbëhet prej sekuence të aminoacidit siç paraqitet në SEQ ID NO: 62; dhe

(c) një Zonë Përcaktuese Plotësuese 3 (CDR3) që përbëhet prej sekuence të aminoacidit siç paraqitet në SEQ ID NO: 63; dhe

b) një zonë të ndryshueshme të vargut të lehtë (VL) që përfshin:

(a) një Zonë Përcaktuese Plotësuese 1 (CDR1) që përbëhet prej sekuence të aminoacidit siç paraqitet në SEQ ID NO: 64;

(b) një Zonë Përcaktuese Plotësuese 2 (CDR2) që përbëhet prej sekuence të aminoacidit siç paraqitet në SEQ ID NO: 65; dhe

(c) një Zonë Përcaktuese Plotësuese 3 (CDR3) që përbëhet prej sekuence të aminoacidit siç paraqitet në SEQ ID NO: 66;

ku konstatja e shkallës *Koffështë* së shumti 10^{-3} s^{-1} matur me rezonancën e plazmonit sipërfaqësor.

2. Një antittrup ose fragment i tij lidhësi antigenen i aftë për t'u lidhur në mënyrë specifike me Faktorin e Rritjes Nervore (NGF) që përfshin:

- a) një zonë të ndryshueshme të vargut të rëndë (VH) që përfshin një sekuencë aminoacidi që ka të paktën 90% identitet sekuence me një sekuencë aminoacidi të zgjedhur nga grupi që përbëhet prej: SEQ ID NO: 6;SEQ ID NO: 37;SEQ ID NO: 166; dhe SEQ ID NO: 197; dhe
- b) një zonë të ndryshueshme të vargut të lehtë (VL) që përfshin një sekuencë aminoacidi që ka të paktën 90% identitet sekuence me një sekuencë aminoacidi të zgjedhur nga grupi që përbëhet prej: SEQ ID NO: 8;SEQ ID NO: 38;SEQ ID NO: 172; dhe SEQ ID NO: 196;
- ku konstatja e shkallës *Koffështë* së shumti 10^{-3} s^{-1} matur me rezonancën e plazmonit sipërfaqësor.

3. Antitropi ose fragmenti që lidh antigjen sipas pretendimit 2, ku zona e ndryshueshme e vargut të rëndë përfshin sekuencë aminoacidi që ka të paktën 90% identitet sekuence me SEQ ID NO:37 dhe zona e ndryshueshme e vargut të lehtë që përfshin një sekuencë aminoacidi që ka të paktën 90% identitet sekuence me SEQ ID NO:38.
4. Antitropi ose fragmenti që lidh antigjen sipas pretendimit 2, ku zona e ndryshueshme e vargut të rëndë përfshin sekuencë aminoacidi që ka të paktën 90% identitet sekuence me SEQ ID NO:166 dhe zona e ndryshueshme e vargut të lehtë që përfshin një sekuencë aminoacidi që ka të paktën 90% identitet sekuence me SEQ ID NO:172.
5. Antitropi ose fragmenti që lidh antigjen sipas cilido prej pretendimeve të mëparshëm ku antitropi ose fragmenti që lidh antigjen është zgjedhur nga grupi që përbëhet prej: një molekulë imunoglobulin, Fv e lidhur në disulfur, antitrop monoklonal, scFv, antitrop kimerik, antitrop domeini të vetëm, antitrop i transplantuar me CDR, diatrop, mAb e humanizuar, mAb e qenëzuar, mAb e qenit, mAb e maces, mAb e macëzuar, mAb e kalit, mAb e kalëzuar, antitrop multispecific, një Fab, një antitrop dual specific, një DVD-Ig, një Fab', një antitrop bispecific, një F(ab')₂, dhe një Fv.
6. Antitropi ose fragmenti që lidh antigjen sipas pretendimit 5, ku antitropi ose fragmenti që lidh antigjen në fjalë është një antitrop monoklonal.
7. Antitropi ose fragmenti që lidh antigjen sipas pretendimit 5, ku antitropi ose fragmenti që lidh antigjen në fjalë është një mAb e qenëzuar.
8. Antitropi ose fragmenti që lidh antigjen sipas pretendimit 5, ku antitropi ose fragmenti që lidh antigjen në fjalë është një mAb e humanizuar.
9. Antitropi ose fragmenti që lidh antigjen sipas pretendimit 1, ku antitropi ose fragmenti që lidh antigjen përfshin një domein konstant të vargut të rëndë të zgjedhur nga grupi që përbëhet prej: domeinit konstant IgM; domeinit konstant IgG4; domeinit konstant IgG1; domeinit konstant IgE; domeinit konstant IgG2; domeinit konstant IgG3; dhe domeinit konstant IgA;

10. Antitropi ose fragmenti që lidh antigjen sipas pretendimit 1, ku domeini konstant i vargut të rëndështë zgjedhur nga një domein konstant imunoglobulin të njeriut ose një domein konstant imunoglobulin të qenit.
11. Antitropi ose fragmenti që lidh antigjen sipas pretendimit 1, që përfshin një zonë konstante që ka një sekuençë aminoacidi të zgjedhur nga grupi që përbëhet prej SEQ ID NO:52 dhe SEQ ID NO:54.
12. Antitropi ose fragmenti që lidh antigjen sipas cilido prej pretendimeve të mëparshëm, ku antitropi ose fragmenti që lidh antigjen është i aftë të modulojë funksionin biologjik të NGF.
13. Një kompozim farmaceutik që përshin një antitrop sipas cilido prej pretendimeve të mëparshëm dhe një bartës, hollues ose eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.
14. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 13 për përdorim në një metodë të trajtimit të një subjekti që vuan nga njëçrregullim në të cilin aktiviteti i NGF është dëmtues, metodë që përfshin administrimin tek subjekti të një sasive terapeutikisht efektive të antitropit ose fragmentit që lidh antigjen në fjalë.

(11) **10916**

(97) EP3496743 / 09/02/2022

(96) 17840420.8 / 08/09/2017

(22) 24/03/2022

(21) AL/P/ 2022/171

(54) **PËRBËRJET DHE METODAT PËR TRAJTIMIN E KANCERIT ME AGJENTË SHTERUES TË ARGININËS DHE AGJENTË IMUNO-ONKOLOGJIKË**

26/05/2022

(30) 201662372092 P 08/08/2016 US and 201762524286 P 23/06/2017 US

(71) AERase, Inc.

901 S. Mopac Expressway Barton Oaks Plaza One, Suite 250, Austin, TX 78746, US

(72) LOWE, David (8524 Parismina Lane, Austin, TX 78735); ROWLINSON, Scott, W. (700 Grey Fox Court, Austin, TX 78746); ALTERS, Susan (3372 Kipling Street, Palo Alto, CA 94306) ;AGNELLO, Giulia (203 W. 39th Street Apt. 305, Austin, TX 78751-5023)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje farmaceutike që përmban një enzimë humane arginazë I që përmban një bashkëfaktor kobalti dhe një agjent imuno-onkologjik për përdorim në një metodë për frenimin e rritjes së tumorit te një subjekt, ku agjenti imuno-onkologjik është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga një antitrop anti-PD-1, një antitrop anti-PD-L1, një antitrop anti-OX40 dhe një antitrop anti-OX40L.

2. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 1, ku tumori përbëhet nga qeliza tumorale auksotrofike të lidhura me argininën; mundësisht ku tumori shfaq një shprehje të reduktuar ose të frenuar të sintetazës së argininosuksinatit, transkarbamilazës së ornitinës, liazës së argininosuksinatit, ose një

kombinim të tyre.

3. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 1, ku enzima humane arginazë I stabilizohet përmes shoqërimit me një glikol polietileni, ose përmes bashkimit me një polimer proteinik sintetik, me një fragment Fc, ose me albuminën.

4. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku arginaza humane është e pegiluar.

5. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku subjekti është një kafshë ose një pacient human me kancer.

6. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku agjenti imuno-onkologjik përfshin pembrolizumab, atezolizumab ose nivolumab.

7. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku tumori është një karcinomë hepatoqelizore, karcinomë e qelizave renale, kancer gjiri, melanomë, kancer i prostatës, kancer i pankreasit, kancer i fshikëzës së urinës, karcinomë e zorrës së trashë, kancer kolorektal, kancer trefish negativ i gjirit, limfomë "Hodgkin", kancer i stomakut, glioblastomë, karcinomë e qelizave "Merkel", karcinomë e mushkërive, kancer i mushkërive me qeliza të vogla ose kancer i mushkërive me qeliza jo të vogla.

8. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku, në metodën e frenimit të rritjes së tumorit te një subjekt:

enzima humane arginazë I dhe antitrupi anti-PD-1, antitrupi anti-PDL-1, antitrupi anti-OX40 ose antitrupi anti-OX40L administrohen njëkohësisht; ose

enzima humane arginazë I dhe antitrupi anti-PD-1, antitrupi anti-PDL-1, antitrupi anti-OX40 ose antitrupi anti-OX40L administrohen njëri pas tjetrit.

9. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku enzima humane e arginazës I shfaq një k_{cat}/K_M për hidrolizën e argininës ndërmjet $400 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ dhe $4000 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ në pH 7,4 dhe temperaturë 37°C ; ose

enzima humane e arginazës I përbëhet nga një raport kobalt-arginazë prej 2 deri në $3 \mu\text{g Co/mg arginazë}$; ose

enzima humane e arginazës I merret përmes kontaktit të një apoenzime arginaze me kobalt ose një jon kobalti në temperaturë 30°C deri në 55°C për një periudhë nga 15 minuta deri në 60 minuta.

10. Një kombinim për përdorim në trajtimin e kancerit te një pacient me kancer ku kombinimi përmban një përbërje farmaceutike që përfshin një enzimë të pegiluar të arginazës humane I të përbërë nga një bashkëfaktor kobalti, dhe një terapi moduluese të sistemit imunitar që përmban një përbërje farmaceutike prej një agjenti imuno-onkologjik të zgjedhur nga një antittrup anti-PD-1, një antittrup anti-PD-L1 dhe një antittrup anti-OX40 ose një antittrup anti-OX40L, ku:

përbërja farmaceutike që përmban enzimën e pegiluar të arginazës humane I, me bashkëfaktor kobalti dhe përbërja farmaceutike që përmban agjentin imuno-onkologjik administrohen njëra pas tjetrës; ose

përbërja farmaceutike që përmban enzimën e pegiluar të arginazës humane I, me bashkëfaktor kobalti dhe përbërja farmaceutike që përmban nga një agjent imuno-onkologjik administrohen njëra pas tjetrës.

11. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 10, ku një sasi terapeutike e enzimës së pegiluar të arginazës humane I me bashkëfaktor kobalti është nga 0,01 mg/kg deri në 7,5 mg/kg; ose nga 0,05 mg/kg deri në 5 mg/kg ose nga 0,1 mg/kg deri në 5 mg/kg.

12. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 10 ose pretendimit 11, ku agjenti imuno-onkologjik zgjidhet nga pembrolizumabi, atezolizumabi dhe nivolumabi.

13. Kombinimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 10 deri në 12, ku pacienti me kancer trajtohet për karcinomë hepatoqelizore, karcinomë të qelizave renale, kancer të gjirit, melanomë, kancer të prostatës, kancer të pankreasit, kancer të fshikëzës së urinës, karcinomë të zorrës së trashë, kancer kolorektal, kancer trefish negativ të gjirit, limfomë "Hodgkin", kancer të stomakut, glioblastomë, karcinomë të qelizave "Merkel", karcinomë të mushkërive, kancer të mushkërive me qeliza të vogla ose kancer të mushkërive me qeliza jo të vogla.

14. Kombinimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 10 deri në 13, ku përbërja farmaceutike që përmban një enzimë të pegiluar të arginazës humane I me bashkëfaktor kobalti administrohet parentalisht ose lokalisht, në mënyrë intravenoze, intradermale, intraarteriale, intraperitoneale, intralezionale, intrakraniale, intraartikulare, intraprostetike, intrapleurale, intratrakeale, intraokulare, intranazale, intravitreale, intravaginale, intrarektale, intramuskulare, subkutane, subkonjuktive, intravezikulare, mukozale, intraperikardiale, intraumbilikale ose nga goja, nëpërmjet thithjes, injeksionit, infuzionit, infuzionit të vazhduar, perfuzionit të lokalizuar duke u injektuar drejtpërdrejt në qelizat e synuara.

(11) **10924**

(97) EP3464336 / 16/03/2022

(96) 17807519.8 / 01/06/2017

(22) 01/04/2022

(21) AL/P/ 2022/186

(54) **PERBERESA**

26/05/2022

(30) 201662344305 P 01/06/2016 US

(71) Athira Pharma, Inc.

18706 North Creek Parkway, Suite 104, Bothell, WA 98011, US

(72) KAWAS, Leen, H. (c/o M3 Biotechnology Inc.4000 Mason Road Suite 300Box 352141, SeattleWA

98195); SINGH, Jasbir (c/o M3 Biotechnology Inc.4000 Mason Road Suite 300Box 352141, SeattleWA

98195); STEWART, Lansing Joseph (c/o M3 Biotechnology Inc.4000 Mason Road Suite 300Box 352141,

SeattleWA 98195) ;BAKER, William, R. (c/o M3 Biotechnology Inc.4000 Mason RoadSuite 300Box

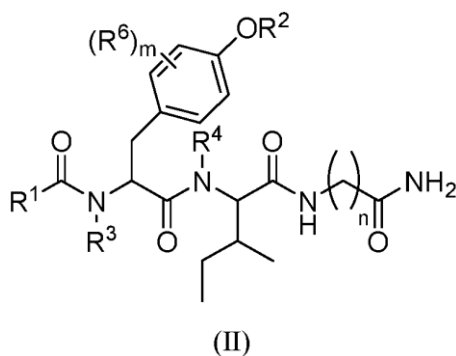
352141Seattle, WA 98195)

(74) Aleksandra Mecaj

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

(57)

1. Përbërës i formulës II:



në të cilën:

n është 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ose 9;

m është 0, 1, 2, 3, ose 4;

R¹ është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga: alkil C₁-C₁₂, alkil i zëvendësuar C₁-C₁₂, alkenil C₁-C₁₂, alkenil i zëvendësuar C₁-C₁₂, alkinil C₁-C₁₂, dhe alkinil i zëvendësuar C₁-C₁₂;

R² është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga: hidrogjen, +PO(OY)_2 , +PO(OH)_2 , -C(=O)-Y dhe -CO-U ;

Y është $\text{-Z-(CH}_2\text{)}_q\text{-W-R}^b$, ose ndryshe -C(=O)-Y formon një lidhje amide nëpërmjet një atomi azoti mbi Y ku në këtë rast Y është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga: glicinë, sarkozinë, N,N-dimetil glicinë, alaninë, valinë, leucinë, izoleucinë, lizinë, ornitinë, argininë, serinë, dhe treoninë;

q është 0-4;

Z dhe W janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet nga: CH₂, O, S, NR^c dhe R^b, ku në mënyrë opsionale

Z dhe W janë marrë së bashku për të formuar një heterocikloalkil C₃-C₈ ose heteroaril C₄-C₁₀ ose sistem unaze biciklik në të cilin një prej unazave është heteroaril C₄-C₁₀;

R^c është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga: hidrogjen, alkil C₁-C₄, dhe cikloalkil C₃-C₆;

R^b është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga: hidrogjen, alkil C₁-C₁₂, alkil i zëvendësuar C₁-C₁₂, cikloalkil C₃-C₈, cikloalkil i zëvendësuar C₃-C₈, heterocikloalkil C₃-C₈, dhe heterocikloalkil i zëvendësuar C₃-C₈;

U është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga: piridin, 1,4-dihidropiridin, N-alkil-1,4-dihidropiridin, dhe C-imidazol, ose U është zgjedhur nga aril, heteroaril ose heterocikloalkil;

R³ dhe R⁴ së bashku janë lidhur për të formuar një sistem unazor spirociklik;

cd R⁶ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet nga: hidrogjen, deuterium, CH₃, F, ¹⁹F, dhe ¹⁸F;

dhe në të cilin cdo unazë heterociklike dhe heteroarile përmban deri në katër heteroatome të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga: O, N, dhe S;

me parashikimin që kur të dyja Z dhe W janë heteroatome, vlera e q nuk mund të jetë 1;

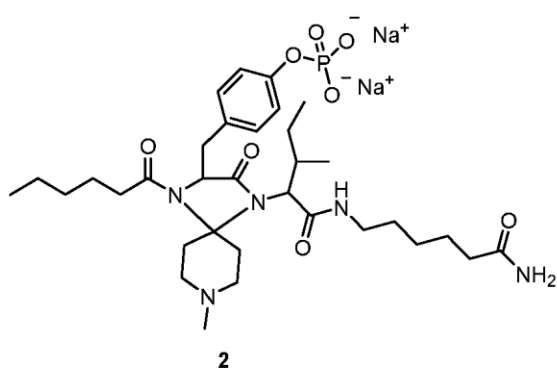
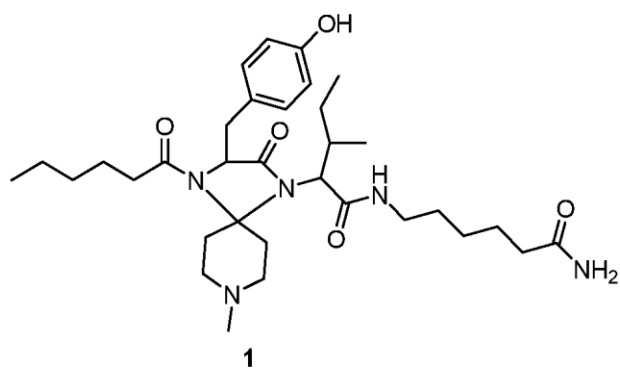
ose një tautomer dhe/ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

2. Përbërësi i pretendimit 1, ku m është 0, R¹ është një alkil C₁-C₁₂, dhe R³ dhe R⁴ së bashku formojnë një sistem unaze spirociklik.

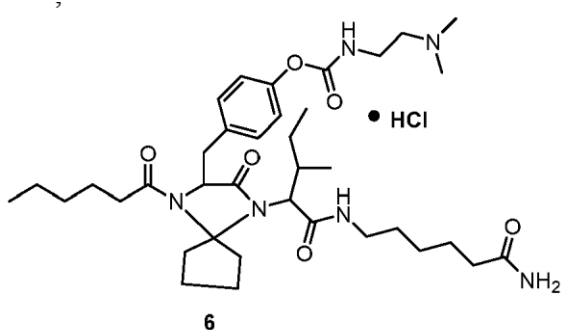
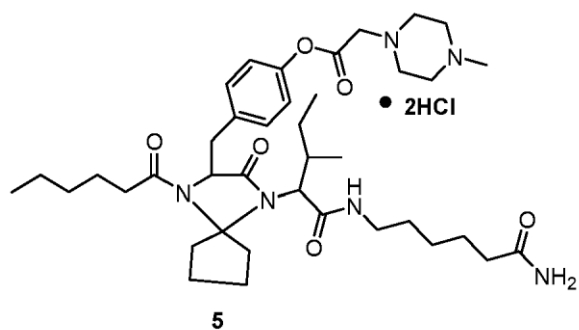
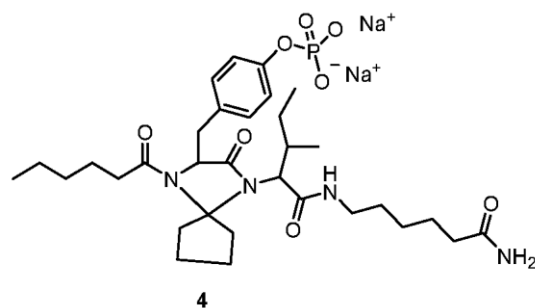
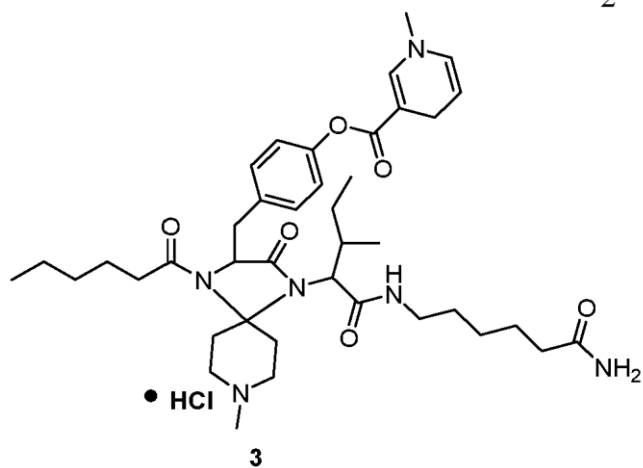
3. Përbërësi i pretendimit 1, ku m është 1 ose 2, R¹ është një alkil C₁-C₁₂, R³ dhe R⁴ së bashku formojnë një sistem unaze spirociklik,

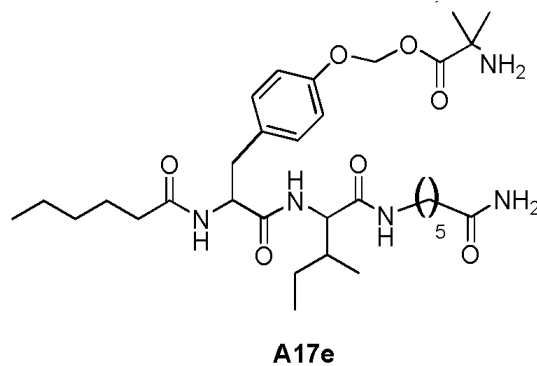
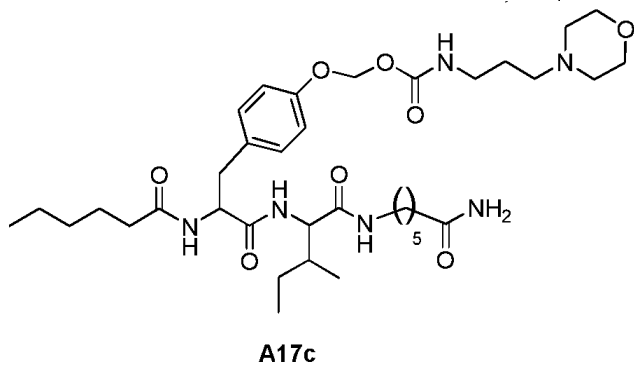
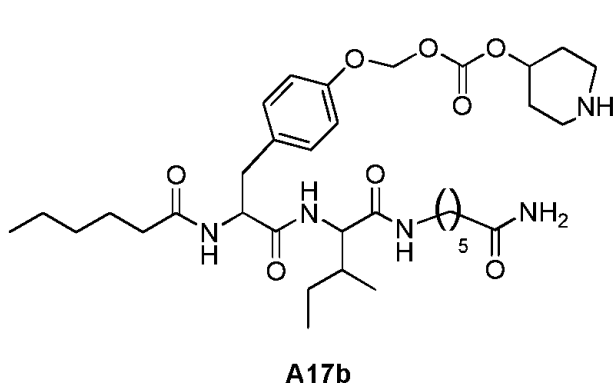
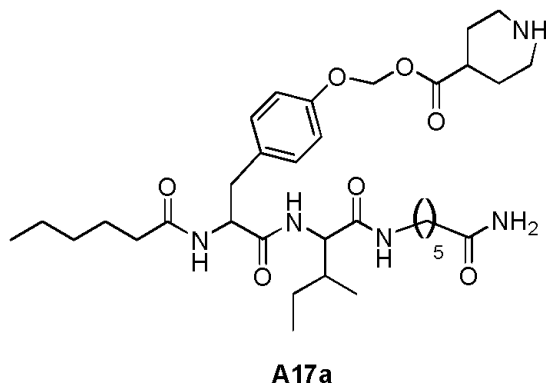
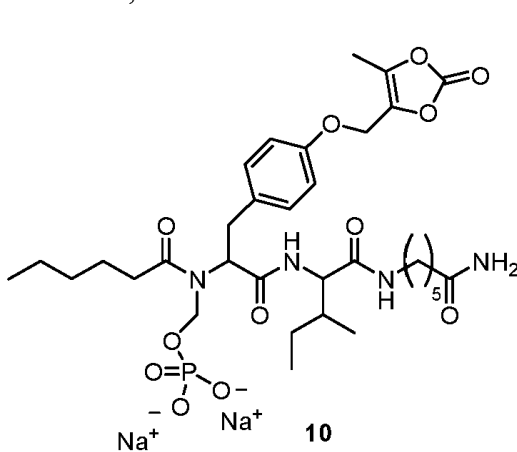
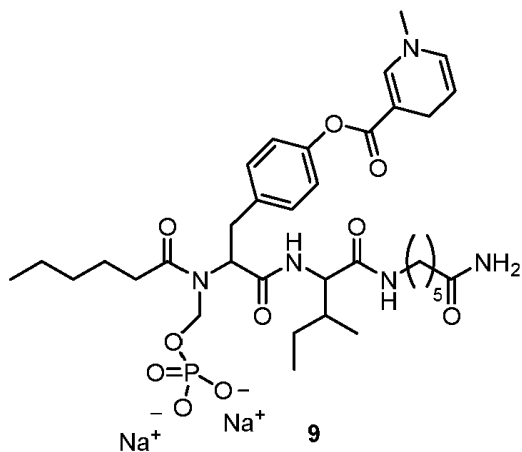
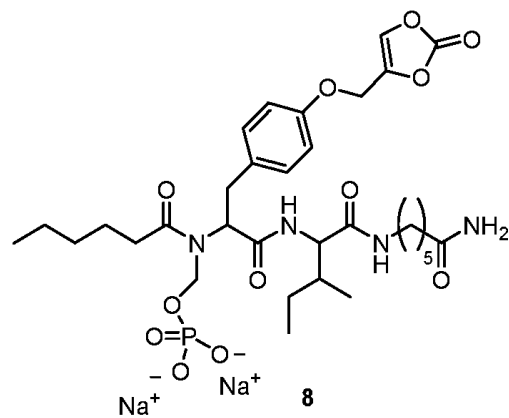
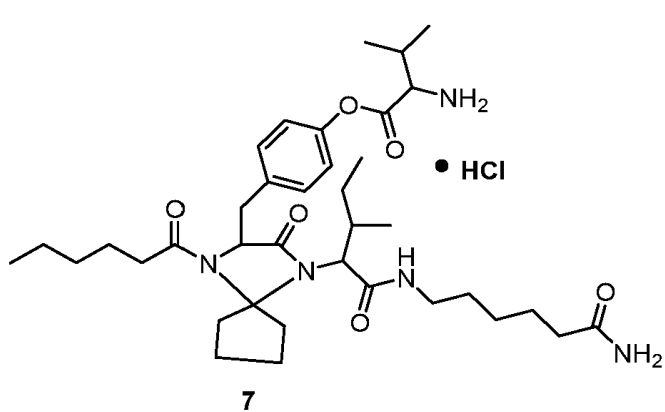
dhe R⁶ është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga: hidrogjen, deuterium, F, ¹⁹F, dhe ¹⁸F.

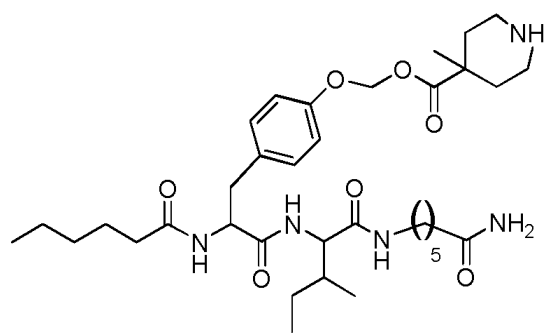
4. Përbërës i zgjedhur nga strukturat e mëposhtme:



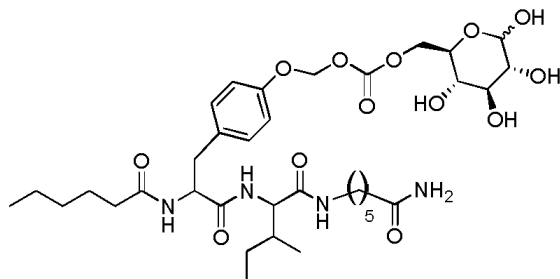
2



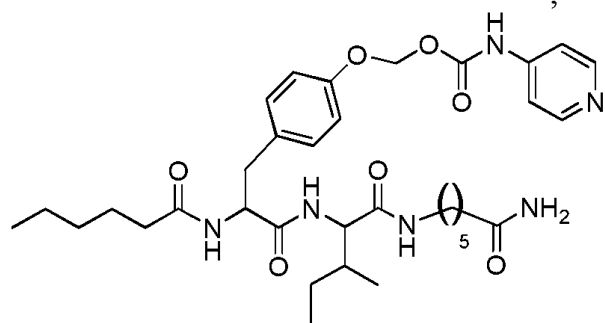




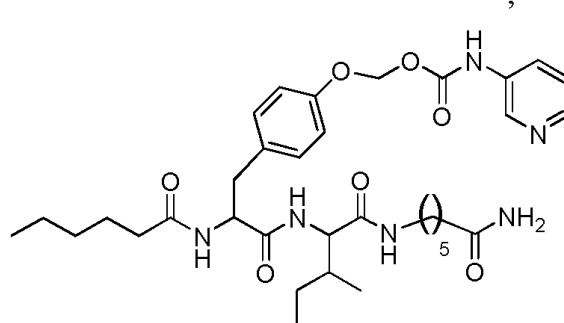
A17f



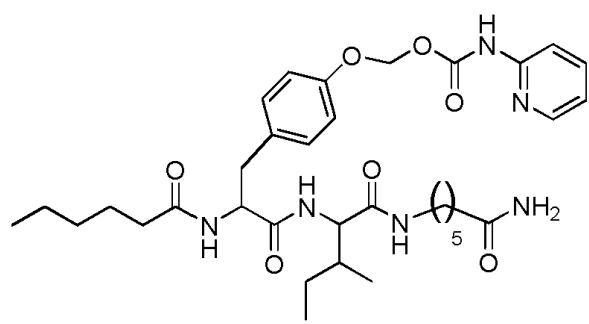
A17g



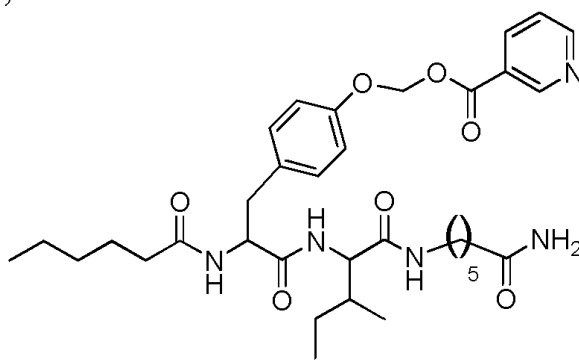
A17h



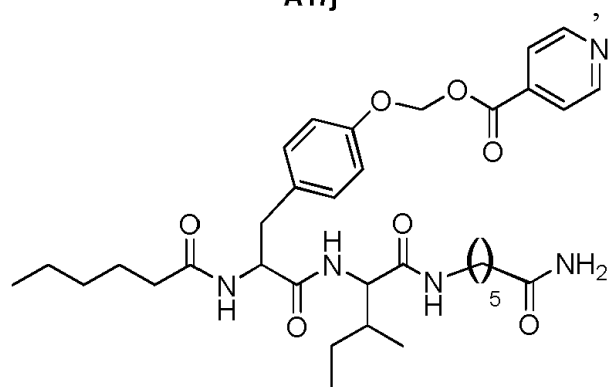
A17i



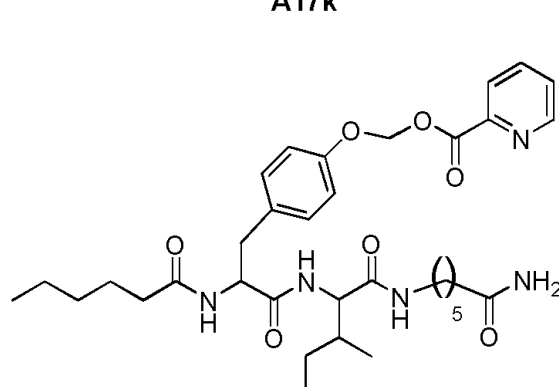
A17j



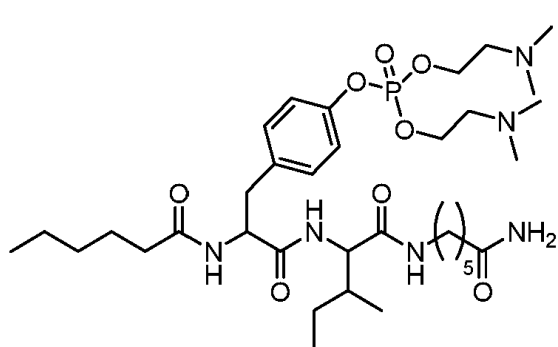
A17k



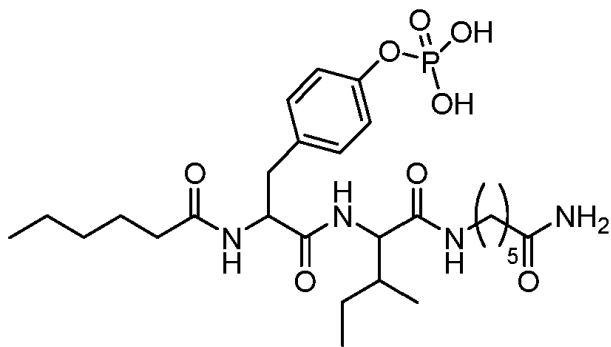
A17l



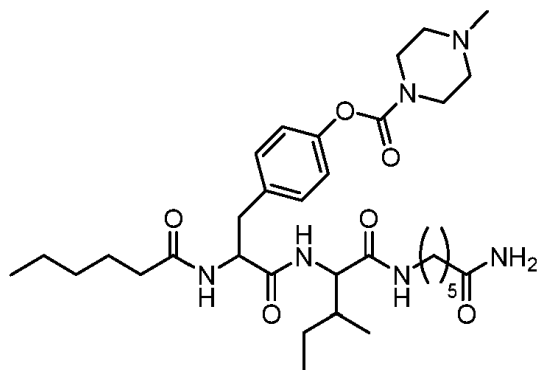
A17m



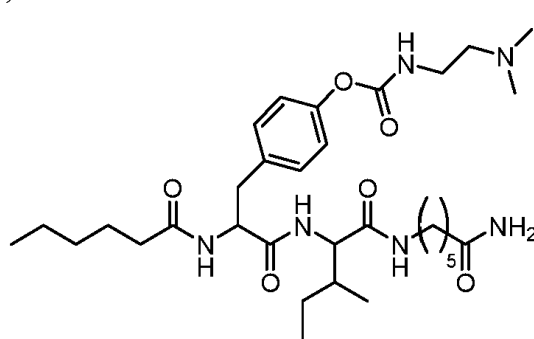
A18



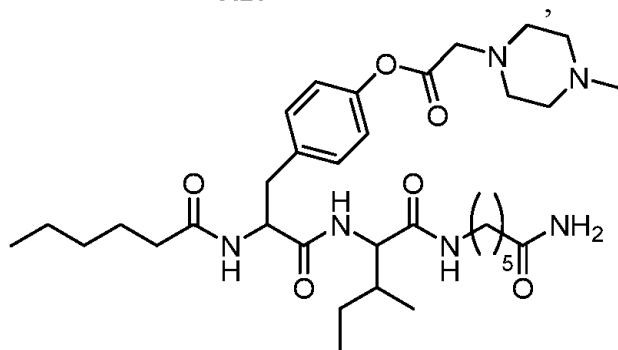
A19



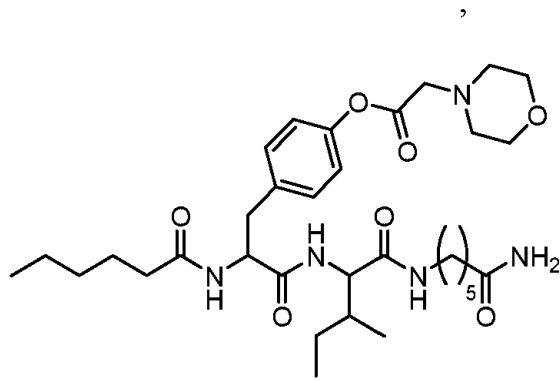
A20



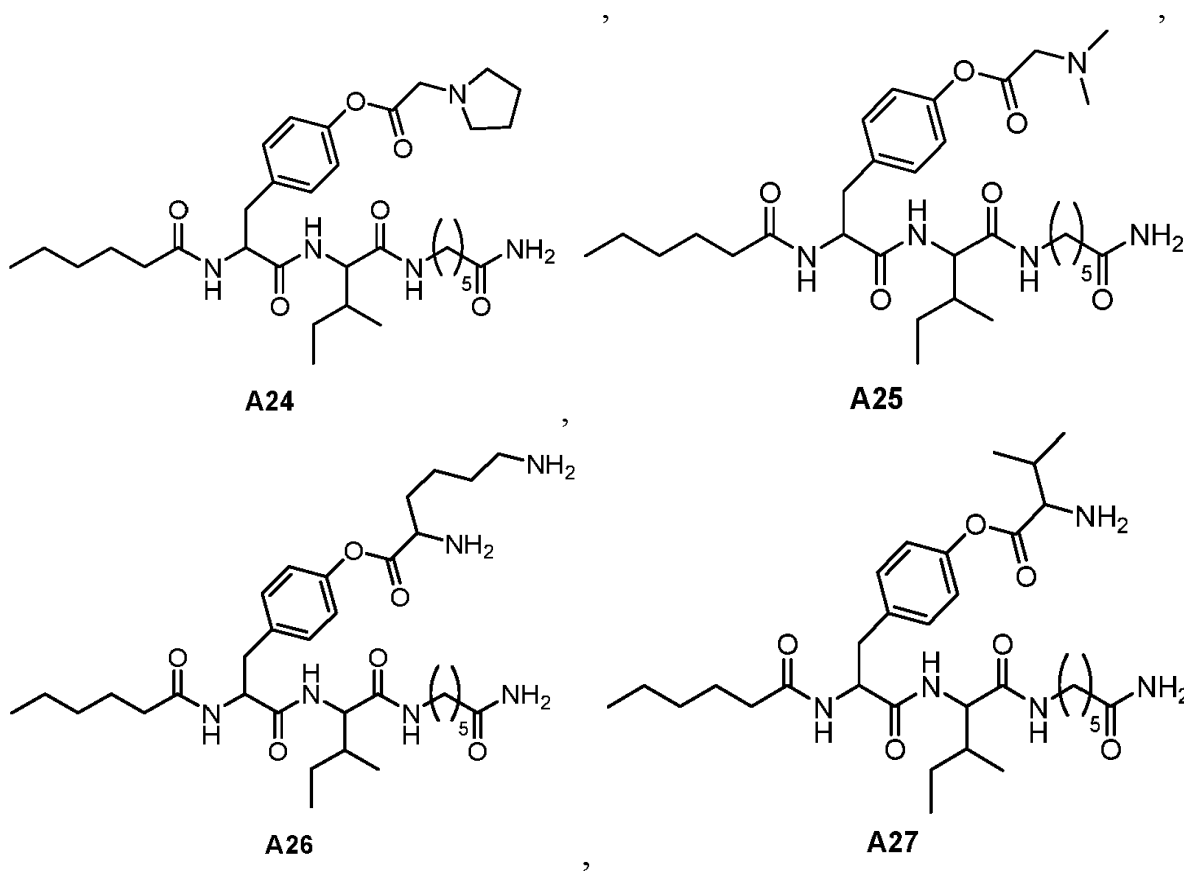
A21



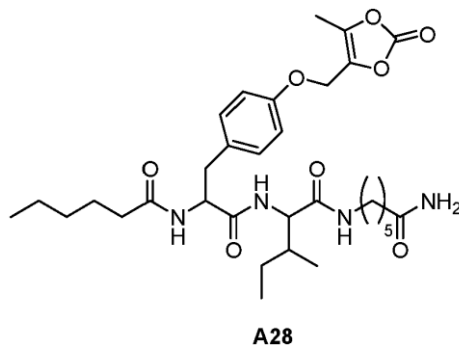
A22



A23



dhe



ose një tautomer dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

5. Përbërje që përmban të paktën një përbërës sic përcaktohet në cdonjërin prej pretendimeve 1 - 4, ose tautomere, stereoizomere, kripëra, tretësira ose hidrate të tyre.

6. Përbërje farmaceutike që përmban të paktën një përbërës sic përcaktohet në cdonjërin prej pretendimeve 1 - 4, ose tautomere, stereoizomere, kripëra, tretësira ose hidratet e tyre, dhe një mbajtës ose eksipient i pranueshëm farmaceutikisht.

7. Përbërja farmaceutike e pretendimit 6, që përmban më tej N-heksanoik-L-tirozin-L-izoleucin-(6)-amid aminoheksanoik.

8. Përbërësi i cdonjërit prej pretendimeve 1-4, ose përbërja farmaceutike e pretendimit 6 ose 7, për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje neurodegjenerative.

9. Përbërësi i cdonjërit prej pretendimeve 1-4, ose përbërja farmaceutike e pretendimit 6 ose 7, për përdorim të pretendimit 8, ku sëmundja neurodegjenerative është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga: sëmundja Alzheimer, sëmundja e Parkinsonit, skleroza amiotrofike laterale, sëmundje të tjera dementia dhe neurodegjenerative, plagë të kordës së shpinës, plagë traumatike të trurit, humbje të dëgjimit sensorineural dhe shikimit, preferueshëm sëmundja e Alzheimerit ose sëmundja e Parkinsonit.

(11) **10919**

(97) EP3724191 / 26/01/2022

(96) 18836977.1 / 12/12/2018

(22) 06/04/2022

(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**

26/05/2022

(30) 201762599490 P 15/12/2017 US

(71) Pyramid Biosciences, Inc.

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

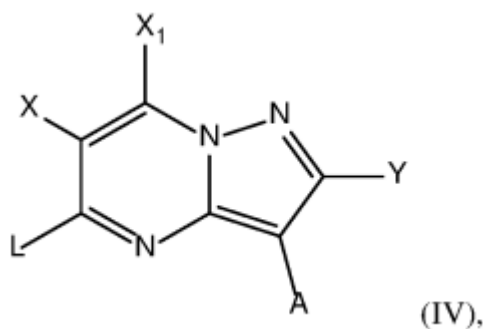
(72) CIBLAT, Stephane (607-408 rue Saint Jacques, Montréal, Québec H2Y 1S2); PAL, Kollol (205 Tudor Road, Needham, Massachusetts 02492); ALBERT, Vincent (67 Rue Bourget, Rigaud, Québec J0P 1P0); BRUNEAU-LATOURE, Nicolas (744 chemin des Outaouais, Pointe-fortune, Québec J0P 1N0); BOUDREAULT, Jonathan (277 rue du Boisé, L'Île-Perrot, Québec J7V 8T7)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (IV)



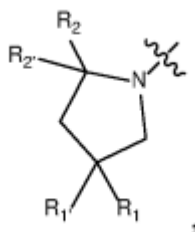
ose një kripë, hidrat, ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku:

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 R₁ 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;

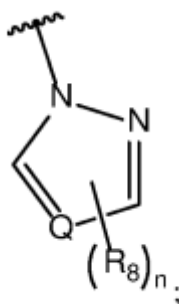
R₂ është H, D, (C₁-C₆) alkil, ose halogjen;

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)alkil-NR^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^eC(O)R^a, ose NR^eS(O)₂R^a, ose R^w,

ose R_s 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;

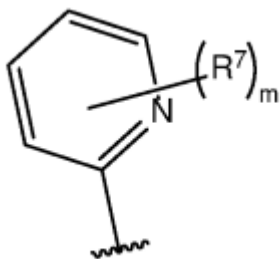
secili prej R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, dhe R^j në mënyrë të pavarur është H, (C₁-C₆) alkil ose (C₁-C₆) haloalkil;

n është 0, 1, ose 2; dhe

p është 0, 1, ose 2.

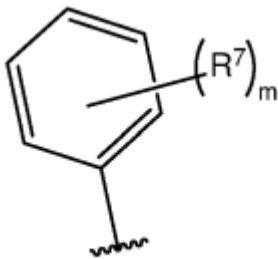
2. Përbërja e pretendimit 1, ku X është H, F, ose metil;
opsionalisht, X është H ose F; dhe
opsionalisht, X është H.

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



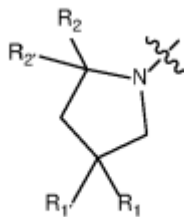
ku m është 0, 1, 2, 3, ose 4, opsionalisht, m është 0, 1, ose 2.

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

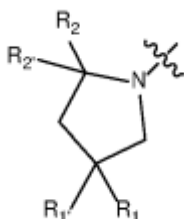


ku m është 0, 1, 2, 3, 4, ose 5, opsionalisht, m është 0, 1, ose 2.

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

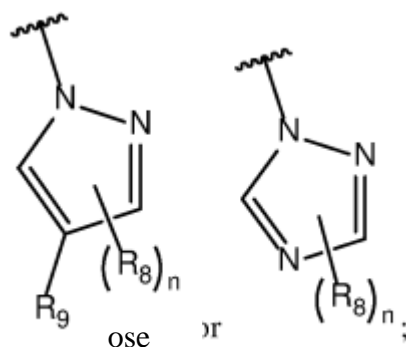


ose -NR₅-(CR₃R₄)-(C₆-C₁₀) aril, ku arili është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë R₆; dhe opsionalisht, L është

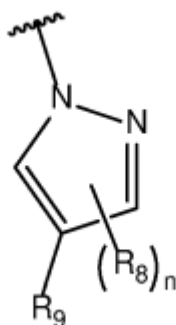


6. Përbërja e pretendimit 5, ku R₅ është H ose CH₃; opsionalisht, R₅ është H.

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



dhe opsionalisht, A është

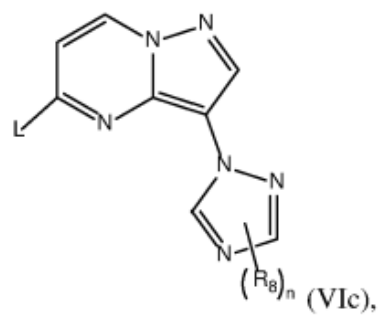
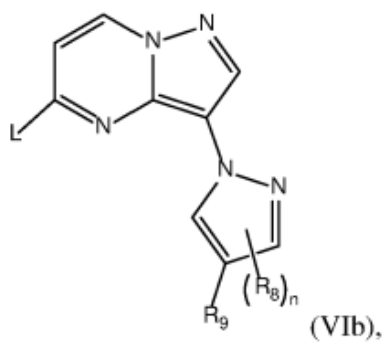
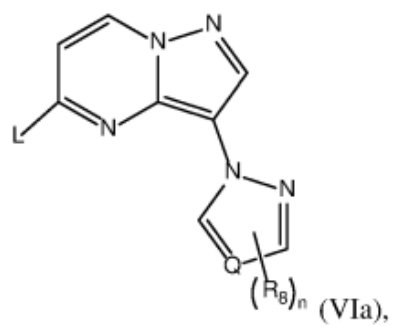
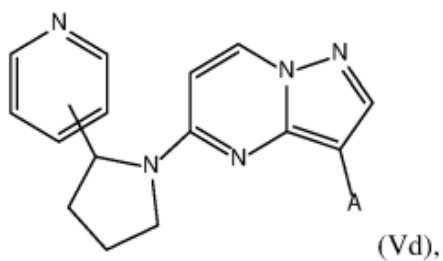
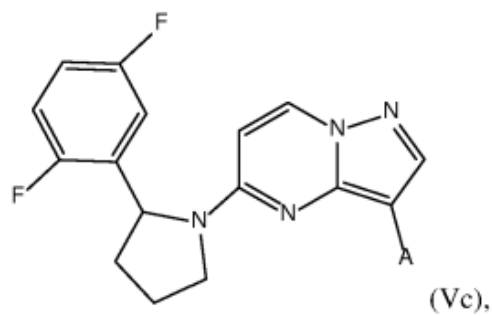
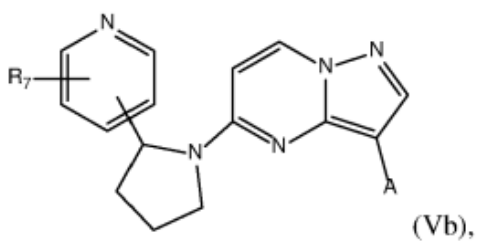
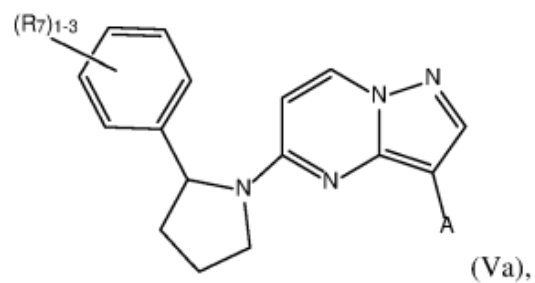
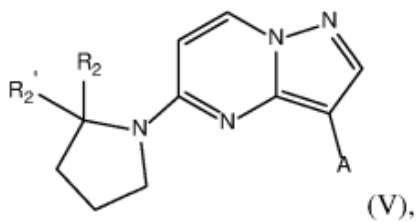


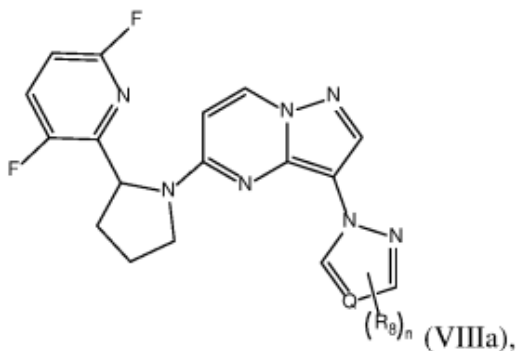
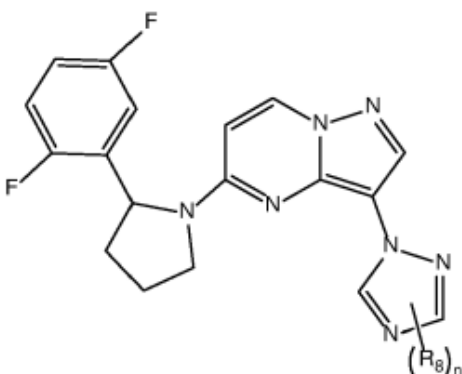
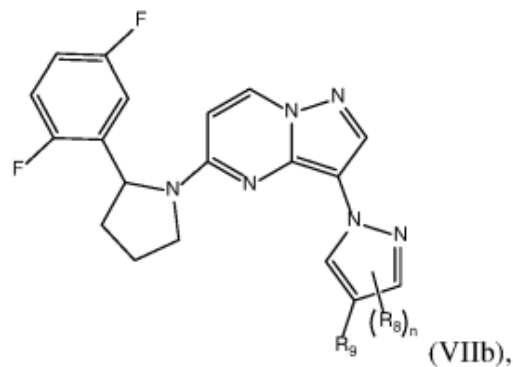
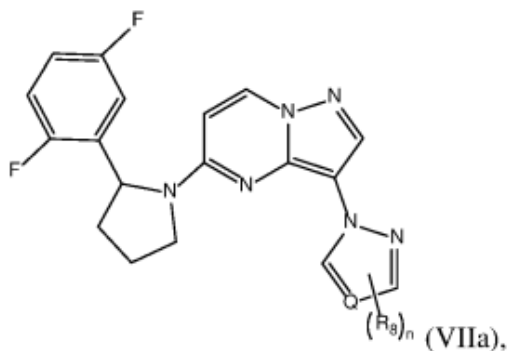
8. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku çdo R_9 në mënyrë të pavarur është heterocikloalkil me 5- deri në 6-elementë, heteroaril me 5 deri në 6-elementë, (C_1-C_3) alkil, ose R^W ; opsionalisht, R_9 është R^W ; dhe opsionalisht, R_9 është (C_1-C_6) haloalkil.

9. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku çdo R_s në mënyrë të pavarur është heterocikloalkil me 5- deri në 6-elementë, heteroaril me 5 deri në 6-elementë, ose (C_1-C_3) alkil; opsionalisht, R_s është (C_1-C_3) alkil.

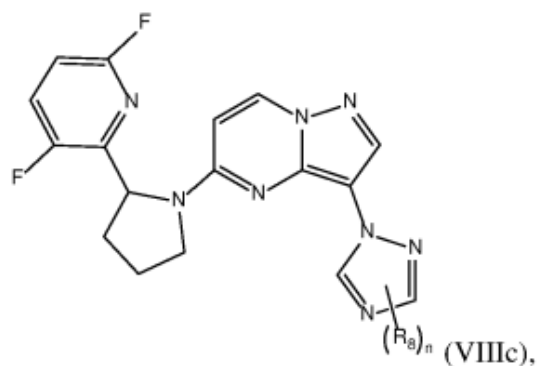
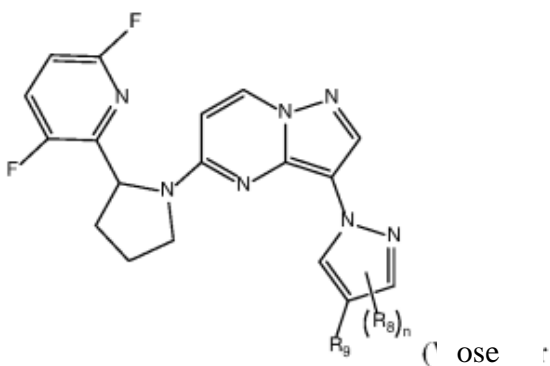
10. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku n është 0 ose 1; opsionalisht, n është 0.

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,1H-[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 (I-159);
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-160);
- (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 (I-163);
- (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 (I-169);
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]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[1,5-a]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 (I-147);

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine (I-163);

(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) **10920**

(97) EP1596887 / 23/03/2022

(96) 04715165.9 / 26/02/2004

(22) 06/04/2022

(21) AL/P/ 2022/195

(54) **FRAGMENTET E KONJUGUARA TË POLIMER-FAKTORIT VIII**

26/05/2022

(30) 450578 P 26/02/2003 US

(71) Nektar Therapeutics

455 Mission Bay Boulevard South, Suite 100, San Francisco, CA 94185, US

(72) BOSSARD, Mary, J. (120 Kelvingrove Drive, Madison, AL 35758); BENTLEY, Michael, D. (4017 Nolen Avenue, Huntsville, AL 35801); ZHANG, Ping (215 Park Stone Drive, Madison, AL 35758)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim që përmban një shumicë konjugatesh çdo konjugat duke patur një deri në tre fragmente poli(etilen glikoli) të lidhura në mënyrë kovalente me një fragment të Faktorit VIII, ku çdo fragment poli(etilen glikol) ka një peshë mesatare molekulare nominale në rangun prej rreth 20,000 Dalton në rreth 85,000 Dalton.

2. Kompozimi i pretendimit 1, ku poli(etilen glikoli) mbyllet në mënyrë përfundimtare me një fragment mbyllës fundor të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga hidroksi, alkoksi, alkoksi i zëvendësuar, alkenoksi, alkenoksi i zëvendësuar, alkinoksi, alkinoksi i zëvendësuar, ariloksi dhe ariloksi i zëvendësuar.

3. Kompozimi i pretendimit 1, ku çdo fragment poli(etilen glikoli) është linear.

4. Kompozimi i pretendimit 1, ku çdo fragment poli(etilen glikoli) është i degëzuar.

5. Kompozimi i pretendimit 1, ku të paktën një fragment poli(etilen glikoli) është ngjitur në mënyrë kovalente në një vend në formën aktive të fragmentit që ka aktivitet të Faktorit VIII.
6. Kompozimi i pretendimit 1, ku poli(etilen glikoli) mbyllet në mënyrë përfundimtare me metoksi.
7. Kompozimi i pretendimit 1, ku poli(etilen glikoli) mbyllet në mënyrë përfundimtare me hidroksi.
8. Kompozimi i pretendimit 1, ku poli(etilen glikoli) ka një peshë molekulare mesatare nominale në rangun prej rreth 53,000 Dalton deri në rreth 75,000 Dalton.
9. Kompozimi i pretendimit 1, ku çdo fragment i Faktorit VIII zgjidhet nga grupi i përbërë nga Faktori VIII, Faktori VIIIa, Faktori VIII:C, Faktori VIII:vWF, Faktori VIII i fshirë nga domeni- B, dhe fragmente biologjikisht aktive, variante fshirjeje, variante zëvendësimi ose variante shitesë të çdonjërit më sipër.
10. Kompozimi i pretendimit 9, ku çdo fragment i Faktorit VIII është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga Faktori VIII, Faktori VIIIa, Faktori VIII:C dhe Faktori VIII:vWF.
11. Kompozimi i pretendimit 9, ku çdo fragment i konjuguar i Faktorit VIII përfshin Faktorin VIII të fshirë nga domeni- B.
12. Kompozimi i pretendimit 1, ku çdo fragment i konjuguar i Faktorit VIII përfshin një fragment të Faktorit VIII që është derivuar në mënyrë rikombinuëse.
13. Kompozimi i pretendimit 1, ku çdo fragment i Faktorit VIII është derivuar nga gjaku.
14. Kompozimi i pretendimit 1, ku kompozimi është thelbësisht pa albuminë.
15. Kompozimi i pretendimit 1, ku kompozimi është thelbësisht pa proteina që nuk kanë aktivitet të Faktorit VIII.
16. Kompozimi i pretendimit 1, ku kompozimi është thelbësisht pa polimere të tretshëm në ujë të lidhur në mënyrë jokovalente.
17. Kompozimi i pretendimit 1, në formë të liofilizuar.
18. Kompozimi i pretendimit 1, në formën e një lëngu.
19. Kompozimi i pretendimit 1, që përfshin më tej një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm.
20. Kompozimi i pretendimit 1, ku çdo konjugat përfshin një deri në tre fragmente poli(etilen glikoli) të lidhura në mënyrë kovalente me fragmentin e Faktorit VIII nëpërmjet një lidhje amide.
21. Kompozimi i pretendimit 1, ku çdo konjugat përfshin një deri në tre fragmente poli(etilen glikoli) të lidhura në mënyrë kovalente me fragmentin e Faktorit VIII nëpërmjet një lidhje amine sekondare.
22. Kompozimi i pretendimit 1, ku çdo konjugat përfshin një deri në tre fragmente poli(etilen glikoli) të lidhura në mënyrë kovalente me fragmentin e Faktorit VIII nëpërmjet një lidhje karbamate.
23. Kompozimi i pretendimit 1, ku çdo konjugat përfshin një deri në tre fragmente të poli(etilen glikoli) të lidhura në mënyrë kovalente me fragmentin e Faktorit VIII nëpërmjet një lidhje tioetere.

24. Kompozimi i pretendimit 1, ku çdo konjugat përfshin një deri në tre fragmente poli(etilen glikoli) të lidhura në mënyrë kovalente me fragmentin e Faktorit VIII nëpërmjet një lidhje disulfide.
25. Kompozimi i pretendimit 1 ku një deri në tre fragmente poli(etilen glikoli) janë ngjitur në mënyrë kovalente me fragmentin e Faktorit VIII nëpërmjet një lidhje të qëndrueshme hidrolitike.
26. Një metodë për të bërë një kompozim të konjuguar të çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, që përfshin kontaktin, në kushte konjugimi, të një fragmenti të Faktorit VIII me një reagent të aktivizuar poli(etilen glikoli) që ka një grup reaktiv të përshtatshëm për reaksion me fragmentin e Faktorit VIII dhe një peshë molekulare mesatare nominale në rangun prej rreth 20,000 Dalton deri në rreth 85,000 Dalton.
27. Një kompozim siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 25 për përdorim në trajtimin e një pacienti në nevojë për terapi me Faktorin VIII, që përfshin hapin e administrimit të pacienti i kompozimit në fjalë, ku kompozimi përmban një sasi terapeutike efektive të konjugateve.
28. Kompozimi për përdorim siç pretendohet në pretendimin 27 ku pacienti në fjalë është duke vuajtur nga hemofilia A.
29. Kompozimi për përdorim siç pretendohet në pretendimin 27 ku pacientit në fjalë i është administruar kompozimi brenda dy ditëve para se t'i nënshtrohet operacionit.
30. Përdorimi i kompozimit, siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 25, në prodhimin e një medikamenti për përdorim në një metodë të trajtimit siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 27 deri në 29.

(11) **10923**

(97) EP3377495 / 16/03/2022

(96) 16801404.1 / 15/11/2016

(22) 08/04/2022

(21) AL/P/ 2022/197

(54) **DERIVATET E 2-FENIL-3,4-DIHIDROPIRROLO[2,1-F][1,2,4] TRIAZINONIT SI FRENUES TË FOSFODIESTERAZËS DHE PËRDORIMET E TYRE**

26/05/2022

(30) 15194727 16/11/2015 EP

(71) Topadur Pharma AG

Grabenstrasse 11A, 8952 Schlieren, CH

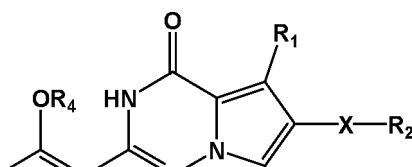
(72) NAEF, Reto (Juraweg 14, 4310 Rheinfelden) ;TENOR, Hermann (St. Gebhardstrasse 38, 78467 Konstanz)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës I



ose kripa, tretësi ose hidrati i saj farmaceutikisht të pranueshëm , ku

R₁ është C₁-C₃alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, C₃-C₆cikloalkil, C₁-C₃alkoksi;
X-R₂ përfaqëson C₁-C₃alkilen të zëvendësuar me ONO, ONO₂, CN, C(O)OH, C(O)OC₁-C₃alkil,
C(O)N(R₆)OR₇, CHO, OC(O)H, OC₁-C₃alkilen -C(O)OH, OC₁-C₃alkilen-C(O)N(R₆)OR₇, OC(O)-C₁-
C₃alkil, CR₈=N-OR₉;

C(O)OC₁-C₃alkil, CHO, C(O)N(R₆)OR₇, S(O₀₋₂)C₁-C₃alkil, CR₈=N-OR₉, CR₈=N-NR₁₀R₁₁, CR₈=NR₁₂ ose
CR₈=N-ONO₂;

R₃ është C₁-C₆alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, OH, ONO, ONO₂, C₁-C₃alkoksi, C₃-
C₆cikloalkil; C₃-C₆cikloalkil, C₂-C₆alkenil, C₂-C₆alkinil;

R₄ është C₁-C₆alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me C₃-C₆cikloalkil, C₁-C₆alkoksi, F, ONO, ONO₂;
C₂-C₆alkenil, C₂-C₆alkinil, C₃-C₆cikloalkil;

R₅ është H, SO₂NR₁₃R₁₄, NHSO₂NR₁₃R₁₄;

R₆ është H ose C₁-C₃alkil;

R₇ është H, C₁-C₃alkil, C₁-C₃alkoksi, C₁-C₃alkil i zëvendësuar me fenil, benzil ose një unazë
heterociklike, ku fenili në fjalë, benzili ose unaza heterociklike në fjalë janë zëvendësuar në mënyrë të
pavarur në mënyrë opsionale nga C₁-C₃alkil, F; R₈ është H, CH₃ ose C₂H₅;

R₉ është H, C₁-C₃alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me OH, ONO, ONO₂, CN, COOH, COOC₁-
C₃alkil, C₁-C₃alkoksi, OC(O)H, OC(O)-C₁-C₃alkil, C(O)N(R₆)OR₇, OC₁-C₃alkilen-C(O)OH, OC₁-
C₃alkilen-C(O)OC₁-C₃alkil, OC₁-C₃alkilen-C(O)N(R₆)OR₇, S(O₀₋₂)C₁-C₃alkil; R₁₀ dhe R₁₁ janë çdonjëri
në mënyrë të pavarur H, C₁-C₃alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me OH, ONO, ONO₂, CN, COOH,
COOC₁-C₃, C₁-C₃alkoksi, OC(O)H, OC(O)-C₁-C₃alkil, C(O)N(R₆)OR₇, OC₁-C₃alkilen-C(O)OH, OC₁-
C₃alkilen-C(O)OC₁-C₃alkil, OC₁-C₃alkilen-C(O)N(R₆)OR₇, S(O₀₋₂) C₁-C₃alkil;, ose së bashku me atomin
e azotit me të cilin janë të ngjitur formojnë një unazë heterociklike, ku në mënyrë të preferuar unaza
heterociklike në fjalë është zgjedhur nga aziridina, azetidina, piroolidina, piperidina, morfolina, piperazina
dhe homopiperazina, ku unaza heterociklike në fjalë është e zëvendësuar në mënyrë opsionale me C₁-C₃
alkil;

R₁₂ është C₁-C₃ alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me OH, ONO, ONO₂, CN, COOH, COOC₁-
C₃alkil, C₁-C₃alkoksi, OC(O)H, OC(O)-C₁-C₃alkil, C(O)N(R₆) OR₇, OC₁-C₃alkilen-C(O)OH, OC₁-
C₃alkilen-C(O)OC₁-C₃alkil, OC₁-C₃alkilen-C(O)N(R₆)OR₇, S(O₀₋₂)C₁-C₃alkil;

R₁₃ dhe R₁₄ janë çdonjëri në mënyrë të pavarur H ose C₁-C₆alkil të zëvendësuar në mënyrë opsionale me
F, OH, ONO, ONO₂, COOH, C₁-C₃alkoksi, C₃-C₆cikloalkil; ose së bashku me atomin e azotit me të cilin
janë të ngjitur formojnë një unazë heterociklike, ku në mënyrë të preferuar unaza heterociklike në fjalë
zgjidhet nga aziridina, azetidina, piroolidina, piperidina, morfolina, piperazina, homopiperazina, 2,5-
diazabiciklo[2,2,1]heptan dhe 3,7 diazabiciklo[3,3,0]oktan, ku në unazën heterociklike në fjalë është i
zëvendësuar në mënyrë opsionale me R₁₅;

R₁₅ është C₁-C₆alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me halogjen, OH, ONO, ONO₂, C₁-C₃alkoksi, C₁-
C₃haloalkoksi, COOR₁₆, NR₁₇R₁₈, C=NR₁₉, ose me një grup tetrazol i cili është i zëvendësuar në mënyrë

opsionale me C₁-C₃alkil; ose një unazë heteroaril e cila është e zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, ku të paktën një heteroatom i unazës heteroaril në fjalë është azoti;

R₁₆ është H, ose C₁-C₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, OH, ONO, ONO₂, NR₁₇R₁₈, ose me një unazë heteroaril, ku të paktën një heteroatom i unazës heteroaril në fjalë është azot, dhe ku në mënyrë të preferuar unaza heteroaril në fjalë është zgjedhur nga pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirroli dhe imidazoli, ku atomi i azotit është i lidhur drejtpërdrejt me C₁-C₄ alkil;

R₁₇ dhe R₁₈ janë çdonjëri në mënyrë të pavarur H ose C₁-C₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me ONO, ONO₂; R₁₉ është C₁-C₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, ONO, ONO₂; C₃-C₆cikloalkil.

2. Përbërja sipas pretendimit 1 ose kripa, tretësi ose hidrati i saj farmaceutikisht të pranueshme, ku R₁ është C₁-C₃alkil.

3. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 2, ose kripa, tretësi ose hidrati i saj farmaceutikisht të pranueshëm, ku R₃ është C₁-C₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, OH, ONO, ONO₂, C₁-C₃alkoksi, C₃-C₆cikloalkil, C₂-C₄alkenil.

4. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose kripa, solvati ose hidrati i saj farmaceutikisht të pranueshëm, ku R₄ është C₁-C₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me C₃-C₆cikloalkil, C₁-C₃alkoksi, F, ONO, ONO₂; C₂-C₄alkenil.

5. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ose kripa, tretësi ose hidrati i saj farmaceutikisht të pranueshëm, ku

R₁₃ dhe R₁₄ së bashku me atomin e azotit me të cilin janë të ngjitur formojnë një unazë heterociklike, ku unaza heterociklike në fjalë është zgjidhur nga aziridina, azetidina, pirolidina, piperidina, morfolina, piperazina, homopiperazina, 2,5-diazabiciklo-[2,2,1]heptan dhe 3,7-diazabiciklo[3,3,0]oktan, ku unaza heterociklike në fjalë është e zëvendësuar në mënyrë opsionale me R₁₅;

R₁₅ është C₁-C₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me halogjen, OH, ONO, ONO₂, C₁-C₃alkoksi, C₁-C₃haloalkoksi, COOR₁₆,

NR₁₇R₁₈, C=NR₁₉;

R₁₆ është H, ose C₁-C₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, OH, ONO, ONO₂;

R₁₇ dhe R₁₈ janë çdonjëri në mënyrë të pavarur H ose C₁-C₄alkil të zëvendësuar në mënyrë opsionale me ONO, ONO₂;

R₁₉ është C₁-C₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, ONO, ONO₂.

6. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ose kripa, tretësi ose hidrati i saj farmaceutikisht të pranueshëm, ku X-R₂ përfaqëson C₁-C₃alkilen të zëvendësuar me CN, C(O)OH, C(O)OC₁-C₃alkil, C(O)N(R₆)OR₇, CHO, OC(O)H, OC₁-C₃alkilen-C(O)OH, OC₁-C₃alkilen-C(O)N(R₆)OR₇, OC(O)-C₁-C₃alkil, CR₈=N-OR₉;

C(O)OC₁-C₃alkil, CHO, C(O)N(R₆)OR₇, S(O₀₋₂)C₁-C₃alkil, CR₈=N-OR₉, CR₈=N-NR₁₀R₁₁, CR₈=NR₁₂ ose CR₈=NONO₂, ku në mënyrë të preferuar R₈ në fjalë është H ose CH₃, dhe përsëri më tej ku në mënyrë të preferuar R₆ në fjalë është H ose CH₃.

7. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ose kripa, tretësi ose hidrati i saj farmaceutikisht të pranueshëm, ku X-R₂ përfaqëson CR₈=N-OR₉, ku R₈ në fjalë është H ose CH₃, dhe ku R₉ në fjalë është H ose C₁-C₃ alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me OH.

8. Përbërja sipas pretendimit 1 ose kripa, tretësi ose hidrati i saj farmaceutikisht të pranueshëm, ku përbërja në fjalë është zgjedhur nga

(E)-2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid oksim (**1a**); (2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-il)metil acetat (**1c**); 2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-acid karboksilik (**1d**); N-(benziloksi)-2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karboksamide (**1e**); Metil 2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karboksilate (**1f**); 2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-N-hidroksi-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karboksamide (**1g**); 2-((2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-il)metoksi)aceticacid (**1h**); 30 2-((2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-il)metoksi)-N-hidroksi-N-metilacetamid (**1i**); 2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid (**1j**); 5-metil-2-(5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)-2-propoksifenil)-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid (**1l**); 2-(5-((4-(2-hidroksietil)piperazine-1-il)sulfonil)-2-propoksifenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid (**1m**); (E)-5-metil-2-(5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)-2-propoksifenil)-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid O-metiloksim (**1o**); 2-(5-((4-(2-hidroksietil)piperidine-1-il)sulfonil)-2-propoksifenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid (**1p**); 2-(1-((3-(6-formil-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)-4-propoksifenil)sulfonil)piperidine-4-il)nitrat etilik (**1q**); (E)-2-(5-((4-(2-hidroksietil)piperidine-1-il)sulfonil)-2-propoksifenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid oksim (**1r**); etil-3-(2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-il)-3-hidroksiopropanoat (**1s**); 3-(2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-il)-N,3-dihidroksiopropanamide (**1t**); 3-(2-(2-etoksi-5-((4-metilpiperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-il)-3-hidroksiopropanenitril (**1u**); (E)-2-(1-((3-(6-((hidroksimino)metil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)-4-propoksifenil)sulfonil)piperidine-4-il)nitrat etilik (**1v**); 2-(2-etoksi-5-((4-(2-hidroksietil)piperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid (**1w**); (E)-2-(2-etoksi-5-((4-(2-hidroksietil)piperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid oksim (**1x**); 2-(2-etoksi-5-((4-(2-hidroksietil)piperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid O-metil oksim (**1y**); (E)-2-(2-etoksi-5-((4-(2-hidroksietil)piperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid O-(2-hidroksietil)oksim (**1z**); 2-(2-etoksi-5-((4-(2-hidroksietil)piperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-etil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid (**1aa**); (E)-2-(2-etoksi-5-((4-(2-hidroksietil)piperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-etil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid oksim (**1ab**); (E)-2-(2-etoksi-5-((4-(2-hidroksietil)piperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-etil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid O-metiloksim (**1ac**);

(E)-2-(2-etoksi-5-((4-(2-hidroksietil)piperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-etil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid O-(2-hidroksietil) oksim (**1ad**);
 2-(4-((4-etoksi-3-(6-formil-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)fenil)sulfonil)piperazine-1-il) nitrat etilik (**1ae**);
 (E)-2-(4-((4-etoksi-3-(6-((hidroksiimino)metil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)fenil)sulfonil)piperazine-1-il) nitrat etilik (**1af**);
 2-(4-((4-etoksi-3-(5-etil-6-formil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)fenil)sulfonil)piperazine-1-il)nitrat etilik (**1ag**);
 (E)-2-(4-((4-etoksi-3-(5-etil-6-((hidroksiimino)metil)-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)fenil)sulfonil)piperazine-1-il) nitrat etilik (**1ah**);
 20 (E)-2-(4-((4-etoksi-3-(6-((metoksimino)metil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)fenil)sulfonil)piperazine-1-il) nitrat etilik (**1ai**);
 (E)-2-(4-((4-etoksi-3-(6-((2-hidroksietoksi)imino)metil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)fenil)sulfonil)piperazine-1-il) nitrat etilik (**1ak**);
 (E)-2-(2-etoksi-5-((4-(2-hidroksietil)piperidine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid oksim (**1al**);
 (E)-2-(1-((4-etoksi-3-(6-((hidroksimino)metil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)fenil)sulfonil)piperidine-4-il)etilnitrat (**1am**);
 (E)-2-(2-etoksi-5-((4-(3-hidroksipropil)piperazine-1-il)sulfonil)fenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid oksim (**1an**);
 (E)-3-(4-((4-etoksi-3-(6-((hidroksimino)metil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)fenil)sulfonil)piperazine-1-il)nitrat propili (**1ao**); dhe
 (Z)-2-(1-((3-(6-((hidroksimino)metil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)-4-propoksifenil)sulfonil)piperidine-4-il) nitrat etilik (**1aq**).

9. Përbërja sipas pretendimit 1 ose kripa, tretësi ose hidrati i saj farmaceutikisht të pranueshëm, ku përbërja në fjalë është zgjedhur nga (E)-2-(5-((4-(2-hidroksietil)piperidine-1-il)sulfonil)-2-propoksifenil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-karbaldehid oksim (**1r**); dhe (E)-2-(1-((3-(6-((hidroksiimino)metil)-5-metil-4-okso-7-propil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-il)-4-propoksifenil)sulfonil)piperidine-4-il) nitrat etilik (**1v**).

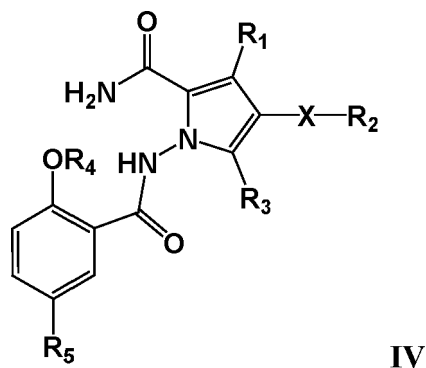
10. Një kompozim farmaceutik që përfshin të pakten një nga përbërjet e formules I të çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ose një kripe, tretës ose hidrat i saj farmaceutikisht të pranueshëm, dhe një ekscipient, adjuvant ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

11. Përbërja e formules I e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ose një kripe, solvat ose hidrat i saj farmaceutikisht të pranueshëm, për përdorim si medikament.

12. Përbërja e formules I e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 10, ose një kripe, tretës ose hidrat i saj farmaceutikisht të pranueshëm, për përdorim në një metodë të trajtimit ose parandalimit të një sëmundjeje, ku sëmundja në fjalë zgjidhet nga shërimi i plagëve, shërimi kronik i plagëve, këmba diabetike, ulçera diabetike e këmbës, ulçera e këmbës, sëmundja e Raynaud-it, mosfunksioni erektil mashkullor, mosfunksioni seksual femëror, humbja e flokëve, plakja e lëkurës, plakja vaskulare, hipertensioni i arteries pulmonare; angina e qëndrueshme, angina e paqëndrueshme dhe variante (Prinzmetal); hipertension, hipertension pulmonar, sëmundje pulmonare obstruktive kronike, dështim kongjestiv të zemrës, insuficiencë renale, ateroskleroza, kushte të zvogëlimit të hapjes së enëve të gjakut, sëmundje vaskulare periferike, çrregullime vaskulare, skleroza sistemike (SSc), skleroza roderma, morfea, sëmundjet inflamatore, goditja në tru, bronkiti, astma kronike, astma alergjike, riniti alergjik, neuropatia diabetike, fibroza pulmonare idiopatike (IPF), sëmundja e peyronik, glaukoma ose një sëmundje e karakterizuar

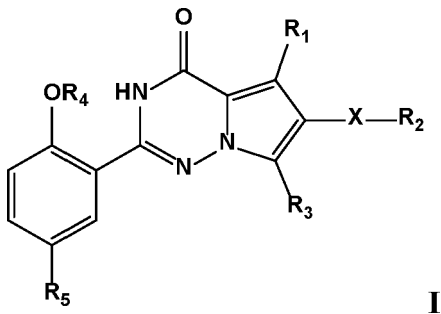
nga çrregullime të lëvizshmërisë së zorrëve, sindroma e zorrës së irrituar, fibroza e mëlçisë, sëmundja e Alzheimerit dhe dështimi kronik i zemrës, ku në mënyrë të preferuar sëmundja në fjalë është zgjidhur nga shërimi i plagëve, shërimi kronik i plagëve, këmba diabetike, ulçera diabetike e këmbës, ulçera e këmbës, neuropatia diabetike, sëmundjet vaskulare periferike, çrregullimet vaskulare, sëmundja e Raynaud-it, skleroza sistematike (SSc), skleroderma, hipertensioni i arteries pulmonare, mosfunksionimi erektil mashkullor, dhe ku përsëri më tej sëmundja në fjalë në mënyrë të preferuar është zgjidhur nga shërimi i plagëve, plaga kronike, këmba diabetike, ulçera diabetike e këmbës, ulçera e këmbës dhe neuropatia diabetike.

13. Një përbërje e formulës IV



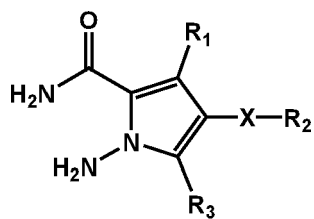
ku X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ janë përcaktuar si për përbërjen e formulës I në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 9.

14. Një prçes për përgatitjen e një përbërjeje të formulës I të çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9,

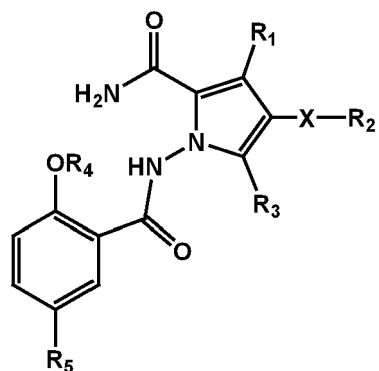
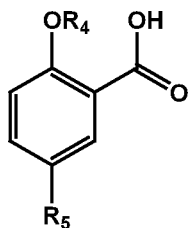


ku proçesi në fjalë përfshin:

(a) bashkëveprimi i një përbërjeje të formulës II me një derivat të acidit benzoik të formulës III në një tretës aprotik ose një protik për të gjeneruar një përbërje të formulës IV



II

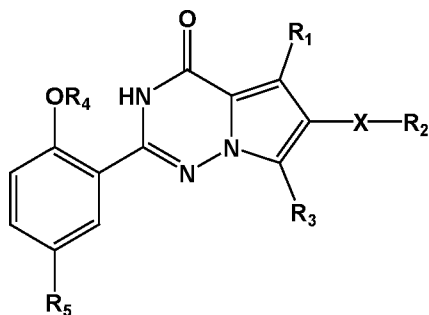


IV

(b) ciklizimi i përbërjes në fjalë të formulës IV për të dhënë përbërjen e formulës I,

ku X, R₁, R₂, R₃, R₄ dhe R₅ janë përcaktuar si për përbërjen e formulës I në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 9.

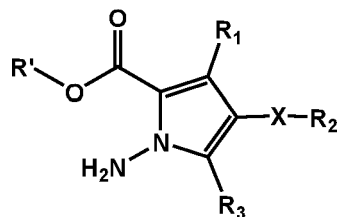
15. Një proces për përgatitjen e një përbërje të formulës I të çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 9,



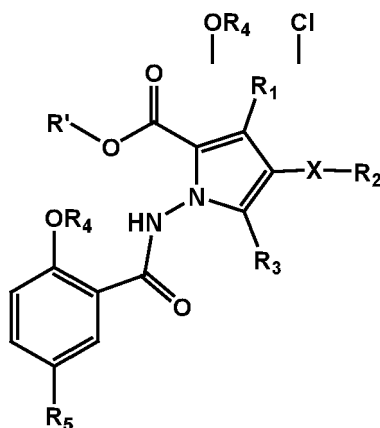
I

ku procesi në fjalë përfshin

(a) bashkëveprimi i një përbërjeje të formulës VI me një derivat të klorurit benzoil të formulës VIA për të gjeneruar një përbërje të formulës VII

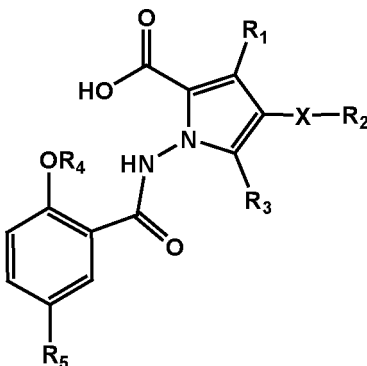


VI



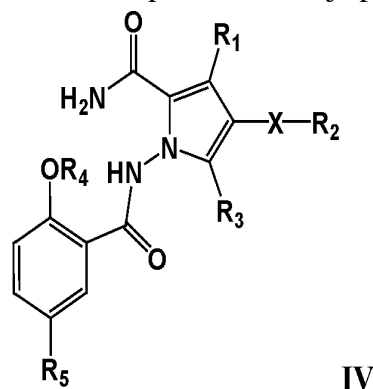
VII

(b) hidroliza e përbërjes esterike të formulës VII në një derivat acid të formulës VIII



VIII

(c) aminimi i përbërjes në fjalë të formulës VIII për të dhënë një përbërje të formulës IV



(d) ciklizimi i përbërjes në fjalë të formulës IV për të dhënë përbërjen e formulës I,

ku X, R₁, R₂, R₃, R₄ dhe R₅ janë përcaktuar si për përbërjen e formulës I në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 9; dhe ku R' ë

(11) **10921**

(97) EP3394093 / 26/01/2022

(96) 16826843.1 / 23/12/2016

(22) 12/04/2022

(21) AL/P/ 2022/201

(54) **METODAT E PËRDORIMIT TË LIGANDIT OX40 QË KODON POLINUKLEOTIDE**

26/05/2022

(30) 201562387168 P 23/12/2015 US and 201662290413 P 02/02/2016 US

(71) Modernatx, Inc.

200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, US

(72) FREDERICK, Joshua (53 Monument Ave, Charlestown, MA 02129) ;BAI, Ailin (63 Faxon Street, Newton, MA 02458)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një formulim lipid nanogrimcash i një mARN që kodon një polipeptid OX40L për përdorim në një metodë të reduktimit ose uljes së një mase të një tumori, frenimit të rritjes së një tumori, ose në një metodë të trajtimit të kancerit,

ku mARN përfshin një ose më shumë vend(e) lidhëse të mikroARN (miARN) në një 3'UTR, ku vendi lidhës i mikroARN është një vend lidhës i miR-122.

2. Formulimi i mARN për përdorim i pretendimit 1, ku vendi lidhës i miARN lidhet te miR-122-3p ose miR-122-5p.

3. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 ose 2, ku vendi lidhës i miARN përfshin një sekuençë nukleotide të paktën 80%, të paktën 85%, të paktën 90%, të paktën 95%, ose 100% identike me SEQ ID NO: 24 dhe vendi lidhës i miARN lidhet te miR-122.

4. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku vendi lidhës i miARN përfshin një sekuençë nukleotide të paktën 80%, të paktën 85%, të paktën 90%, të paktën 95%, ose 100% identike me SEQ ID NO: 26 dhe vendi lidhës i miARN lidhet te miR-122.

5. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku futja e vendit lidhës së miARN në mARN nuk ndërhyjnë me translacionin e polipeptidit funksional OX40L në mungesën e miARN korresponduese (p.sh., miR122); dhe në praninë e miARN (p.sh., miR122), futja e vendit lidhës së miARN në mARN dhe lidhja e vendit lidhës së miARN te miARN korresponduese janë të afta të degradojnë polinukleotidin ose parandalimin e translacionit të mARN.

6. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku 3' UTR është një 3' UTR sintetik ose një 3' UTR natyral.

7. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku polipeptidi OX40L përfshin një sekuençë amino acide të paktën 50%, të paktën 60%, të paktën 70%, të paktën 80%, të paktën 85%, të paktën 90%, të paktën 95%, të paktën 99%, ose 100% identike me një sekuençë amino acide të zgjedhur nga SEQ ID NOs: 1-3, ku sekuenca amino acide është e aftë të lidhet te një receptor OX40, në mënyrë opsionale ku sekuenca amino acide ka një ose më shumë zëvendësime konservative, ku zëvendësimet konservative nuk ndikojnë te lidhja e polipeptidit OX40L te një receptor OX40.

8. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku mARN përfshin një sekuençë të paktën 50%, të paktën 60%, të paktën 70%, të paktën 80%, të paktën 85%, të paktën 90%, të paktën 95%, të paktën 99%, ose 100% identike me një sekuençë të acidit nukleik të zgjedhur nga SEQ ID NOs: 4-21.

9. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku mARN përfshin një sekuençë të paktën 60%, të paktën 70%, të paktën 80%, të paktën 90%, të paktën 95%, të paktën 96%, të paktën 97%, të paktën 98%, të paktën 99% ose 100% identike me sekuençën e vendosur si SEQ ID NO: 65, ku proteina e koduar nga mARN është e aftë të lidhet te receptori OX40 tip-i egër.

10. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku mARN është modifikuar në mënyrë kimike.

11. Formulimi i mARN për përdorim i pretendimit 10, ku mARN e modifikuar ka një modifikim kimik uniform të të gjithë ose ndonjë prej tipeve të njëjta të nukleozideve, në mënyrë opsionale ku mARN është modifikuar plotësisht për një modifikim të veçantë, në mënyrë opsionale ku të gjitha uridinat janë zëvendësuar nga një analog uridine, në mënyrë opsionale ku mARN e modifikuar është modifikuar plotësisht me N1-metilpseudouridine (m1ψ) dhe/ose 5-metilcitozinë.

12. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku mARN është formuluar për shpërndarje intratumorale dhe në mënyrë opsionale është administruar në mënyrë intratumorale.

13. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku metoda më tej përfshin administrimin e një antagonisti PD-1, një antagonisti PD-L1, dhe/ose një antagonisti CTLA-4, në mënyrë opsionale ku

I) antagonisti PD-1 është një antittrup ose një pjesë antigjen-lidhëse e tij që lidhet në mënyrë specifike te PD-1, në mënyrë opsionale antagonisti PD-1 një antittrup monoklonal, në mënyrë opsionale antagonisti PD-1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab, dhe ndonjë kombinim i tyre,

II) antagonisti PD-L1 është një antittrup ose një pjesë antigjen-lidhëse e tij që lidhet në mënyrë specifike te PD-L1, në mënyrë opsionale një antittrup monoklonal, në mënyrë opsionale antagonisti PD-L1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Durvalumab, Avelumab, MEDI473, BMS-936559, Atezolizumab, dhe ndonjë kombinim i tyre, dhe/ose

III) antagonisti CTLA-4 është një antittrup ose një pjesë antigjen-lidhëse e tij që lidhet në mënyrë specifike te CTLA-4, në mënyrë opsionale antagonisti CTLA-4 është një antittrup monoklonal, në mënyrë opsionale antagonisti CTLA-4 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Ipilimumab, Tremelimumab, dhe ndonjë kombinim i tyre.

14. Formulimi i mARN për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku në metodë qelizat T janë aktivizuar, në mënyrë opsionale ku qelizat T të aktivizuara reduktojnë ose ulin masën e tumorit ose frenojnë rritjen e tumorit.

(11) **10922**

(97) EP3742699 / 09/03/2022

(96) 20175383.7 / 19/05/2020

(22) 12/04/2022

(21) AL/P/ 2022/202

(54) **METODË PËR AUTENTIKIMIN E FORTË TË NJË INDIVIDIT**

26/05/2022

(30) 1905521 24/05/2019 FR

(71) Idemia Identity & Security France

2 Place Samuel de Champlain, 92400 Courbevoie, FR

(72) BAHLOUL, Sébastien (c/o Idemia Identity & Security France 2 place Samuel de Champlain, 92400 COURBEVOIE)

(74) KRENAR LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për autentikimin e fortë një individit të implementuar nga një server (2) dhe një pajisje kliente (3) që janë të lidhura;

pajisja kliente (3) me një të dhënë biometrike kandidate të individit dhe një imazh të përftuar nga një dokument identiteti (1) që përfaqëson të paktën një fotografi të individit në fjalë dhe një të dhënë leximi optik të dukshme në dokumentin e identitetit në fjalë (1), dhe serveri (2) me një gjurmë kriptografike të një vargëzimi të parë të dhënave të leximit optik në fjalë të dokumentit të identitetit në fjalë (1) dhe një të dhënë të parë rastësore, të quajtur gjurmë kriptografike;

metoda në të cilën përcaktohet se përfshin zbatimin me mjete procesimi të dhënash (21, 31) të serverit (2) dhe/ose të pajisjes kliente (3) të hapave të;

(b) Ekstraktimit, përmes analizës së imazhit të përftuar në fjalë të dokumentit të identitetit në fjalë (1), të:

○ përfaqësuesit të informacionit kandidat të paraqitjes së fotografisë në fjalë siç paraqitet në imazhin e përftuar;

○ të dhënave të leximit optik në fjalë siç paraqiten në imazhin e përftuar;

(c) Llogaritjes së një të dhëne të parë të deshifruar nga aplikimi i një procesi deshifrimi ndaj përfaqësuesit të informacionit kandidat në fjalë të paraqitjes së fotografisë në fjalë dhe ndaj një të dhëne të parë të shifruar, të atillë që të dhënat e para të shifruara të përputhen me të dhënat e para rastësore nëse përfaqësuesi i informacionit kandidat në fjalë të paraqitjes së fotografisë në fjalë përkon me një përfaqësues informacioni referencë të paraqitjes së fotografisë në fjalë;

(d) Verifikimit që:

- një gjurmë kriptografike e një vargëzimi të parë të të dhënave të ekstraktuara të leximit optik dhe të të dhënave të deshifruara të përkojë me gjurmën e parë kriptografike në fjalë që posedon serveri (2); dhe
- një e dhënë biometrike referencë të përkojë me të dhënat biometrike kandidate të individit.

2. Metoda sipas pretendimit 1, që përfshin një hap (a) të përfutimit të mëparshëm të imazhit në fjalë të dokumentit të identitetit në fjalë (1) që përfaqëson të paktën një fotografi të një individi dhe një të dhënë leximi optik të dukshme në dokumentin e identitetit në fjalë (1) me mjete përfutimi optik (30) të pajisjes kliente (3) dhe që gjeneron të dhënat biometrike kandidate nga një tipar biometrik i ofruar me mjete përfutimi biometrik.

3. Metoda sipas pretendimit 2, ku mjetet e përfutimit biometrik (30) të pajisjes kliente (3), pajisja kliente (3) duke qenë pajisje elektronike personale për individin në fjalë, një terminal i caktuar celular ose kartë tipi me procesor

4. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 3, ku serveri (2) ose pajisja (3) ka një shifrim të të dhënave biometrike referencë të individit në fjalë me një gjurmë kriptografike të një vargëzimi të dytë të të dhënave të leximit optik të dokumentit të identitetit (1) dhe të të dhënave të para rastësore, të ndryshme nga vargëzimi i parë; ku hapi (c) përfshin deshifrimin e të paktën një të dhëne biometrike referencë të individit në fjalë, t'i shifruar nëpërmjet gjurmës kriptografike të një vargëzimi të dytë të të dhënave të ekstraktuara të leximit optik dhe të të dhënave të para të deshifruara.

5. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 3, ku serveri (2) ka një gjurmë kriptografike të krijuar duke përdorur një të dhënë të dytë rastësore, të quajtur gjurmë e tretë kriptografike; hapi (c) që përfshin llogaritjen me mjete procesimi të dhënash (21, 31) të serverit (2) ose të pajisjes kliente (3) të një të dhëne të dytë të deshifruar nga zbatimi i një procesi deshifrimi ndaj të dhënave biometrike kandidate në fjalë dhe drejt një të dhëne të dytë të shifruar, të atillë që e dhëna e dytë e deshifruar të përputhet me të dhënë e dytë rastësore nëse të dhënat biometrike të kandidatit në fjalë përkojnë me të dhënat biometrike referencë; hapi i verifikimit në fjalë (d) se të dhënat biometrike referencë dhe të dhënat biometrike kandidate të individit përkojnë duke përfshirë verifikimin se një gjurmë kriptografike e krijuar nga të dhënat e dyta të deshifruara në të njëjtën mënyrë si gjurma e tretë kriptografike krijohet nga të dhënat e dyta rastësore me gjurmën e tretë kriptografike në fjalë që posedon serveri (2).

6. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 5, ku hapi (a) përfshin marrjen nga serveri (2) të imazhit të përfutur të dokumentit të identitetit në fjalë (1) dhe të të dhënave biometrike kandidate nga pajisja kliente (3), ku hapat (b) deri (d) zbatohen nga mjetet e procesimit të të dhënave (21) të serverit (2).

7. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 5, ku hapat (b) dhe (c) zbatohen me mjetet e procesimit të të dhënave (31) të pajisjes kliente (3), hapi (c) duke përfshirë llogaritjen e gjurmës kriptografike të një vargëzimi të parë të të dhënave të ekstraktuara të leximit optik dhe të të dhënave të para të deshifruara, si dhe gjenerimin e një prove me zero njohuri të llogaritjes së gjurmës kriptografike në fjalë duke përdorur vargëzimin e parë të të dhënave të ekstraktuara të leximit optik dhe të të dhënave të para të deshifruara; verifikimin e hapit (d) se gjurma kriptografike e një vargëzimi të parë të të dhënave të ekstraktuara të leximit optik dhe të të dhënave të deshifruara përkon me gjurmën e parë kriptografike që përfshin verifikimin se:

- prova me zero njohuri e llogaritjes së gjurmës kriptografike në fjalë nga vargëzimi i parë i të dhënave të ekstraktuara të leximit optik dhe të të dhënave të para të deshifruara është e vlefshme, dhe
- gjurma kriptografike e marrë përkon me gjurmën e parë kriptografike në fjalë që posedon serveri (2).

8. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 7, ku hapat (b) dhe (c) zbatohen nga mjete procesimi të dhënash (31) të pajisjes kliente (3), hapi (c) duke përfshirë krijimin e një prove me zero njohuri të faktit se të dhënat biometrike referencë dhe të dhënat biometrike kandidate të individit përkojnë; verifikimi në fjalë i hapit (d) se të dhënat biometrike referencë dhe të dhënat biometrike kandidate të individit përkojnë duke përfshirë verifikimin me mjetet e procesimit të të dhënave (21) të serverit (2) se është e vlefshme prova me zero njohuri e faktit se të dhënat biometrike referencë përkojnë me të dhënat biometrike kandidate të individit.

9. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 8, që përbën një hap të mëparshëm (a0) të një regjistrimi të dhënash të dokumentit të identitetit në fjalë (1) që përfshin nënhapat e:

- (A) Marrjes së fotografisë të individit në fjalë të dukshëm në dokumentin e identitetit në fjalë (1) dhe të të dhënave të leximit optik të dokumentit të identitetit (1);
- (B) Ekstraktimit përmes analizës së fotografisë në fjalë të përfaqësuesit të informacionit referencë të paraqitjes së fotografisë në fjalë;

(C) Gjenerimit të të dhënave të para rastësore; duke llogaritur të dhënat e para të shifruara përmes aplikimit të një procesi shifrimi ndaj përfaqësuesit të informacionit referencë në fjalë të paraqitjes së fotografisë në fjalë dhe të të dhënave të para rastësore në fjalë, dhe të gjurmës së parë kriptografike.

10. Metoda sipas pretendimeve 5 dhe 9 në kombinim, ku gjatë hapit (a0), nënhapi (A) ose nënhapi (B) përfshin marrjen e të dhënave biometrike referencë në fjalë; dhe nënhapi (C) përfshin më tej gjenerimin e të dhënave të dyta rastësore dhe llogaritjen e të dhënave të dyta të shifruara duke aplikuar procesin e shifrimit në fjalë ndaj të dhënave biometrike referencë në fjalë dhe ndaj të dhënave të dyta rastësore në fjalë, dhe të gjurmës së tretë kriptografike.

11. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 10, që përfshin një hap (e) regjistrimi të një autentikuesi, veçanërisht nga aleanca Fast IDentity Online, FIDO

12. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 11, ku përfaqësuesi i informacionit referencë të një paraqitjeje të pritshme të fotografisë në fjalë është një e dhënë sigurie tipi vule fotografike digjitale.

13. Një grup autentikimi të fortë që përfshin një server (2) dhe një pajisje kliente (3) që lidhen, **në të cilin përcaktohet se** pajisja kliente (3) dhe/ose serveri (2) përfshijnë mjete procesimi të dhënash (21, 31) konfiguruar për të:

- Ekstraktuar, përmes analizës së një imazh të përftuar të dokumenti identiteti (1), që përfaqëson të paktën një fotografi të një individi dhe një të dhënë leximi optik të dukshëm në dokumentin e identitetit në fjalë (1):

- përfaqësuesit të informacionit kandidat të paraqitjes së fotografisë në fjalë siç paraqitet në imazhin e përftuar;

- të dhënave të leximit optik në fjalë siç paraqiten në imazhin e përftuar;

- Llogaritur një të dhënë të parë të deshifruar nga aplikimi i një procesi deshifrimi ndaj përfaqësuesit të informacionit kandidat në fjalë të paraqitjes së fotografisë në fjalë dhe ndaj të dhënave të para të shifruara, të atillë që të dhënat e para të shifruara të përputhen me një të dhënë të parë rastësore nëse përfaqësuesi i informacionit kandidat në fjalë të paraqitjes së fotografisë në fjalë përkon me një përfaqësues informacioni referencë të paraqitjes së fotografisë në fjalë, serveri (2) duke pasur një gjurmë kriptografike të një vargëzimi të parë të të dhënave të leximit optik në fjalë të dokumentit të identitetit në fjalë (1); dhe të dhënat e para rastësore, të quajtura gjurma e parë kriptografike;

- verifikuar se:

- një gjurmë kriptografike e një vargëzimi të parë të të dhënave të ekstraktuara të leximit optik dhe të të dhënave të deshifruara të përkojë me gjurmën e parë kriptografike në fjalë që posedon serveri (2); dhe
- një e dhënë biometrike referencë të përkojë me të dhënat biometrike kandidate të individit.

14. Një program kompjuterik që përfshin udhëzimet në kod për ekzekutimin e një metode sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 12 për autentikimin e fortë të një individi, kur metoda në fjalë ekzekutohet në një kompjuter.

15. Një mjet ruajtës i lexueshëm nga një pajisje kompjuterike në të cilën një produkt program kompjuterik përfshin udhëzimet në kod për ekzekutimin e një metode sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 12 për autentikimin e fortë të individit.

(11) **10927**

(97) EP3426251 / 20/04/2022

(96) 17764092.7 / 09/03/2017

(22) 26/04/2022

(21) AL/P/ 2022/216

(54) **METODAT E TRAJTIMIT TË DEPRESIONIT DUKE PËRDORUR ANTAGONISTËT RECEPTOR OREKSIN-2**

27/05/2022

(30) 201662306487 P 10/03/2016 US

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

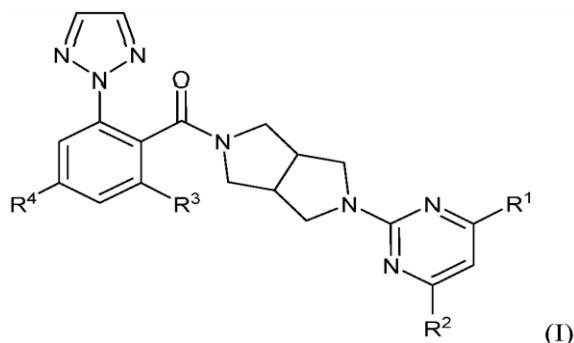
(72) KENT, Justine, M. (1125 Trenton-harbourton Road, Titusville,NJ 08560); DREVETS, Wayne, C. (1125 Trenton-harbourton Road, Titusville,NJ 08560) ;DE BOER, Peter (Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse)

(74) Gentjan Hasa

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

(57)

1. Një përbërje e formules (I) për përdorim në një metodë për trajtimin e depresionit, metoda përfshin administrimin te një subjekt që ka nevojë për trajtim të tillë të një sasive efektive të një përbërje të formulës (I):



ku:

R^1 është C_{1-4} alkil;

R^2 është C_{1-4} alkil;

R^3 është H ose halogjen; dhe

R^4 është H ose C_{1-4} alkoksi;

ose një kripë ose hidrat i saj farmaceutikisht të pranueshëm, ku përbërja merret para gjumit.

2. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1 ku subjekti nuk vuan nga ose nuk është diagnostikuar me një çrregullim të pagjumësisë.
3. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, wherein R^3 është halogjen, sipas dëshirës fluor.
4. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku R^4 është H.
5. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku R^4 është C_{1-4} alkoksi, sipas dëshirës metoksi.
6. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku R^3 është H.
7. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku R^1 është CH_3 .
8. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku R^2 është CH_3 .
9. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja është [5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-heksahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluor-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanon ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.
10. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja është [5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-yl)-heksahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluor-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanon.
11. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja është [5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-heksahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluor-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-hidroklorur metanoni.
12. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja është (5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)heksahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoksi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanon ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.
13. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja është (5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)heksahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoksi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanon.
14. Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja merret natën.

- 15.** Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja merret çdo ditë.
- 16.** Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja merret nga goja.
- 17.** Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku sasia efektive është nga 10 në 40 mg.
- 18.** Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, ku depresioni përfshin çrregullimin depresiv të madh, depresionin e lidhur me sëmundjen bipolare ose depresionin rezistent ndaj trajtimit, sipas dëshirës ku depresioni është çrregullimi depresiv i madh ose depresioni rezistent ndaj trajtimit.
- 19.** Përbërja e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 1, akoma përfshin administrimin e një antidepressivi të dytë, sipas dëshirës ku antidepressivi i dytë në fjalë është një frenues selektiv i thithjes së serotoninës, serotoninë dhe frenues i thithjes së noradrenalinës, ose kombinim i tyre.
- 20.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 9, ku subjekti nuk vuan nga ose nuk është diagnostikuar me një çrregullim të pagjumësisë.
- 21.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 9 ose 20, ku përbërja merret natën.
- 22.** Përbërja për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve 9, 20 ose 21, ku depresioni është çrregullimi depresiv i madh.
- 23.** Përbërja për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve 9 ose nga 20-22, më tej përfshin administrimin e një antidepressivi të dytë.
- 24.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23, ku antidepressivi i dytë është një frenues selektiv i thithjes së serotoninës, serotoninë dhe frenues i thithjes së noradrenalinës, ose kombinim i tyre.
- 25.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23 ose 24, ku sasia efektive e përbërjes është nga 10 në 40 mg.
- 26.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23 ose 24, ku sasia efektive e përbërjes është 20 mg.
- 27.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 25 ose 26, ku përbërja administrohet një herë në ditë.

APLIKIME PER PATENTA KOMBETARE

(22) 25/09/2020

(21) AL/P/ 2020/651

(54) **Emulsion -xhel me përbërës natyral për krijimin e ondulacioneve në flokë, stilimin e kacurrelave, me efekt anti-elektrizim specifikisht për flokë kacurrel.**

(30)

(71) BRUNILDA MYFTARI

Rr.Bardhyl, pll.16, shk.2, Ap 21 TIRANË, AL

(72) BRUNILDA MYFTARI (Rr.Bardhyl, pll.16, shk.2, Ap 21 TIRANË)

(55)

(57)

1. Një kompozim kozmetik natyral që përbëhet nga Fara Lini 0.0300 kg, Ujë 0.5000 kg, Vaj Kokosi 0.0150 kg, Trietanolaminë 0.0030 kg.

2. Formulimi në pretendimin 1 është një emulsion-xhel.

3. Formulimi në pretendimin 1 dhe 2 rekomandohet për përdorim të jashtëm.

4. Formulimi në pretendimin 3 përdoret në flokë kryesisht kaçurrel.

5. Formulimi në pretendimin 1 -4 lufton efektin frizz (elektrizimin) e flokëve.

6. Formulimi i pretendimeve 1-5 mbron flokët nga ataku i agjentëve atmosferikë dhe smogu në sajë të pranisë së njëkohshme të xhelit të farave të linit dhe vajit të kokosit.

7. Formulimi në pretendimin 1-2 përgatitet në disa faza: i) 0.03 kg fara lini dhe 0.5 kg ujë përzihen në temperaturë 40-50°C deri në përfundimin e xhelit. Masa filtrohet në të nxehtë. ii) Shtohet pjesë-pjesë, duke e trituruar 0.003 kg trietanolaminë dhe 0.015 kg vaj kokosi të ngrohur më parë në të njëjtën temperaturë. iii) Triturimi vazhdon deri në homogjenizim dhe së fundi ambalazhohet.

8. Formulimi në pretendimin 1 mund të përgatitet edhe me lëndë ndihmëse konservuese si Benzoat natriumi 0.0005 kg dhe sorbat kaliumi 0.0005 kg.

9. Formulimi në pretendimin 1 dhe 8 përgatitet si vijon: i) 0.03 kg fara lini dhe 0.4 kg ujë përzihen në temperaturë 40-50°C deri në përfundimin e xhelit. Masa filtrohet në të nxehtë. ii) Përgatitet tretësira konservuese për të cilën merren 0.1 kg ujë i purifikuar ngrohet në 40-50°C dhe në të tretet 0.0005 kg benzoat natriumi e më pas 0.0005 kg sorbat kaliumi. Përzihen mirë deri në përfundimin e një tretësire transparente e pa grimca të ngurta, e cila shtohet më pas tek masa e xhelit. iii) Shtohet pjesë-pjesë, duke e trituruar 0.003 kg trietanolaminë dhe 0.015 kg vaj kokosi të ngrohur më parë në të njëjtën temperaturë. iv) Triturimi vazhdon deri në homogjenizim dhe së fundi ambalazhohet.

10. Formulimi në pretendimin 1 rekomandohet të ambalazhohet në sasi të vogla.

TRANSFERIMI I PRONËSISË

(11) 10928

(21) AL/P/ 2021/694

(54) PAJISJE FRYRËSE PËR FRYRJEN E COPAVE TË BRUMIT DHE MËNYRA, NË MËNYRË TË VECANTË PËR VËNIEN NË PUNË TË KËSAJ PAJISJEJE FRYRËSE

(97) EP3740076 / 23/06/2021

(73) Reichenbach, Albert

Bäingser Weg 45, 58675 Hemer, DE

(74) Krenar LOLOÇI

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

NDRYSHIMI I ADRESES SË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 4831

(21) AL/T/ 2000/441

(54)

(97) /

(73) DAVIDE CAMPARI-MILANO N.V.

HERENGRACHT 420, (1017BZ), AMSTERDAM, THE NETHERLANDS, NL

(74)

KORRIGJIME(grant)

(11) **10639**

(97) EP3539551 / 06/10/2021

(96) 19158126.3 / 28/12/2012

(22) 11/10/2021

(21) AL/P/ 2021/737

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

21/02/2022

(30) 201161581391 P 29/12/2011 US

(71) Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

222 Berkeley Street, 12 floor, Boston, MA 02116, US

(72) TARTAGLIA, Louis, A. (32 Manor House Road, Newton, MA 02459) ;HENDERSON, Bart (48

Prentiss Lane, Belmont, MA 02478)

(74) Arben Kryeziu

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

(57)