



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË  
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



# BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 12/2023  
Tiranë më, 18 Prill 2023

<b>Kodet e përdorura në gazette.....</b>	<b>3</b>
INID Codes used in gazette	
<b>Kodet e shteteve.....</b>	<b>4</b>
States codes	
<b>Patenta të lëshuara.....</b>	<b>9</b>
Granted Patents	
<b>Transferim i pronësisë .....</b>	<b>60</b>
Change of Ownership	
<b>Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....</b>	<b>62</b>
Change of address	
<b>Patenta të skaduara për mospagesën e ripërtëritjes.....</b>	<b>65</b>
Lapsed patents	
<b>Modele përdorimi të lëshuar.....</b>	<b>67</b>
Granted Utility Models	
<b>Aplikime kombëtare për patentë.....</b>	<b>73</b>
National patent applications	

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
- (92) Numri dhe data e autorizimit të hedhjes së produktit në treg
- (95) Produkti i identifikuar në autorizimin e hedhjes së tij në treg
- (96) Numri dhe data ndërkombëtare e aplikimit
- (97) Numri dhe data Nderkombëtare e publikimit

**Kodet e shteteve**

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

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

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

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

# **PATENTA TË LËSHUARA**



(11) 11293

(97) EP3953330 / 12/10/2022

(96) 21758144.6 / 06/08/2021

(22) 28/10/2022

(21) AL/P/ 2022/521

**(54) PËRBËRJET QË PËRMBAJNË NITRIL TË DOBISHME SI AGJENTË ANTIVIRAL PËR TRAJTIMIN E NJË INFEKSIONI TË KORONAVIRUS**

21/03/2023

(30) 202063073982 P 03/09/2020 US; 202163143435 P 29/01/2021 US; 202163170158 P 02/04/2021 US and 202163194241 P 28/05/2021 US

(71) Pfizer Inc.

235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US

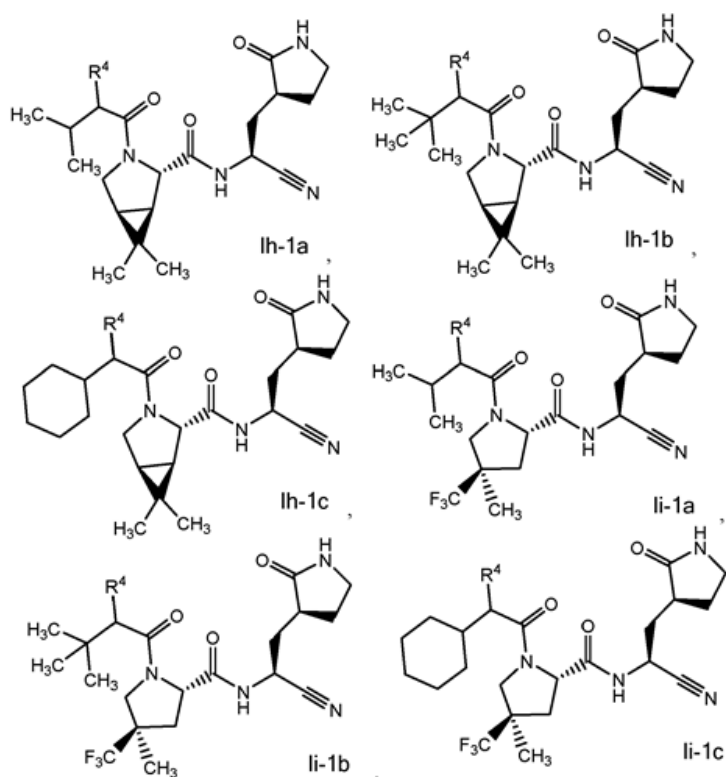
(72) PETTERSSON, Martin Youngjin (, Littleton, Massachusetts 01460); VERHOEST, Patrick Robert (, Cambridge, Massachusetts 02139); OWEN, Dafydd Rhys (, Cambridge, Massachusetts 02139); YANG, Xiaojing (, Groton, Connecticut 06340); REESE, Matthew Richard (, Groton, Connecticut 06340); SAMMONS, Matthew Forrest (, Cambridge, Massachusetts 02139); TUTTLE, Jamison Bryce (, Cambridge, Massachusetts 02139); WEI, Liuqing (, Groton, Connecticut 06340); YANG, Qingyi (, Cambridge, Massachusetts 02139)

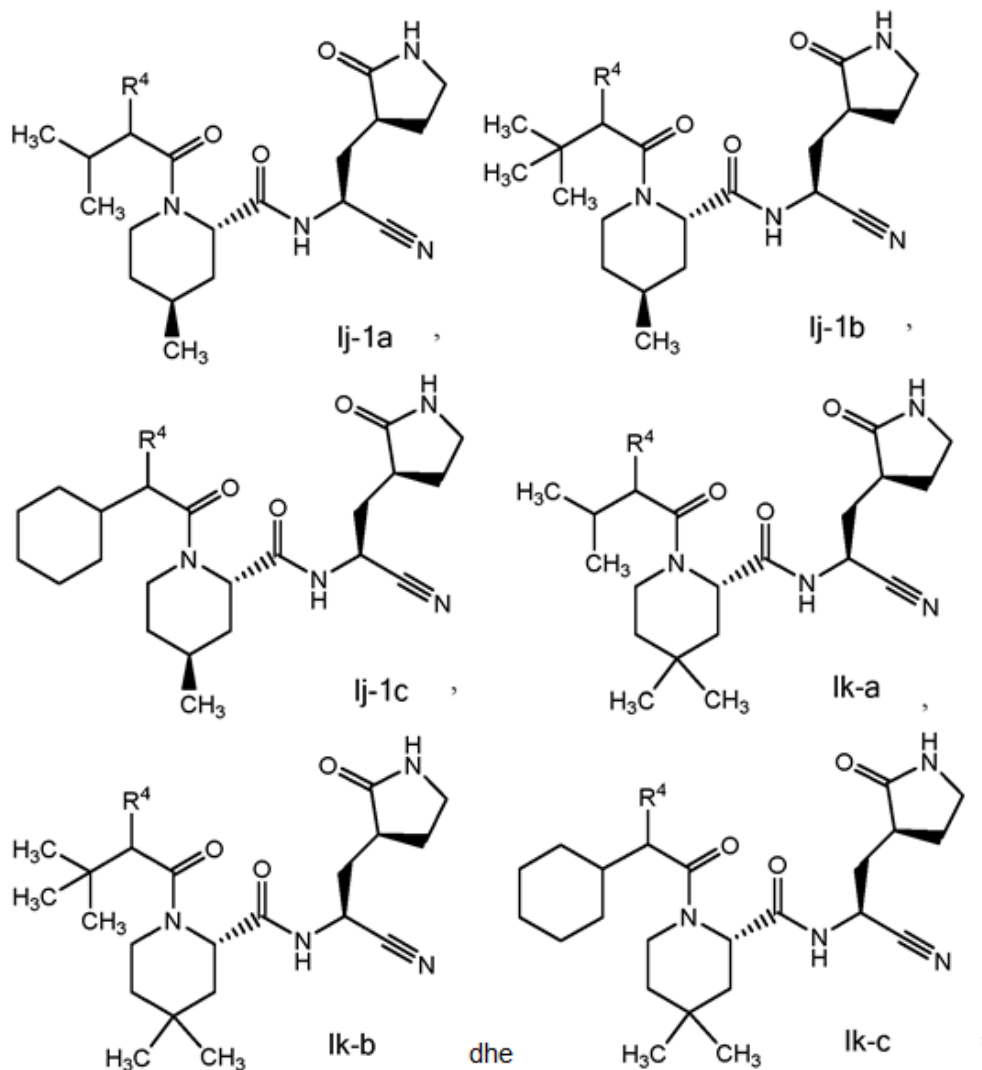
(74) Gazmir Isakaj

Mihal Grameno; Nd. Njësia administrative Nr.2, Tiranë 2 ; 0000 Tiranë

(57)

1. Një përbërje e cilëso prej formulave Ih-1a, Ih-1b, Ih-1c, Ii-1a, Ii-1b, Ii-1c, Ij-1a, Ij-1b, Ij-1c, Ik-a, Ik-b dhe Ik-c:





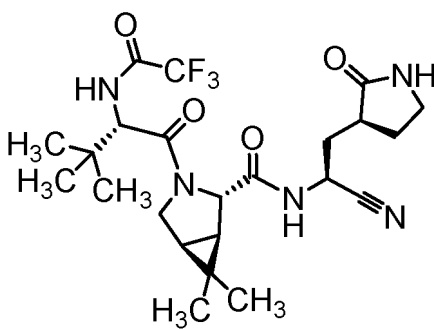
ku R<sup>4</sup> është zgjedhur nga grupi që përbëhet prej (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil)amino zëvendësuar jodetyrimisht me një deri në pesë fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil-C(O)NH- zëvendësuar jodetyrimisht me një deri në pesë fluor, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil-S(O)<sub>2</sub>NH- zëvendësuar jodetyrimisht me një deri në pesë fluor;

ose një solvat apo hidrat i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes, solvatit apo hidratit të përmendur.

2. Përbërja e pretendimit 1 ku R<sup>4</sup> është zgjedhur nga grupi që përbëhet prej CF<sub>3</sub>C(O)NH-, CF<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>NH-, CH<sub>3</sub>C(O)NH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH- dhe CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH-; ose një solvat apo hidrat i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes, solvatit apo hidratit të përmendur.

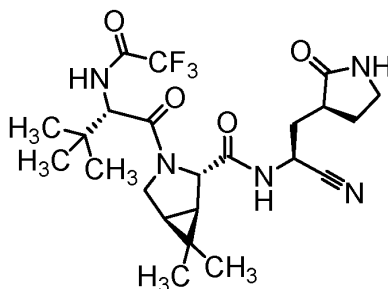
3. Përbërja e pretendimit 2 ku R<sup>4</sup> është CF<sub>3</sub>C(O)NH- ose CF<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>NH-; ose një solvat apo hidrat i saj.

4. Përbërja e pretendimit 1 e cila është (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oksopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiklo[3.1.0]heksane-2-karboksamid që ka strukturën



ose një solvat ose hidrat i saj.

5. Përbërja e pretendimit 4 e cila është (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oksopirrolidin-3-il)etil)-6,6-dimetil-3-(3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil)-3-azabicyclo[3.1.0]heksane-2-karboksamid që ka strukturën



6. Përbërja e pretendimit 4 e cila është (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oksopirrolidin-3-il)etil)-6,6-dimetil-3-(3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil)-3-azabicyclo[3.1.0]heksane-2-karboksamid kristalore.

7. Përbërja e pretendimit 6 e cila është (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oksopirrolidin-3-il)etil)-6,6-dimetil-3-(3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil)-3-azabicyclo[3.1.0]heksane-2-karboksamid, Forma e Ngurtë 1, karakterizuar nga një model difraksioni të rrezeve-X në pluhur (burimi i rrezatimit Cu, K- $\alpha$  mesatare) që përmban kulmet 7.6, 9.8, 11.4, 11.9, 12.7, 15.7, 15.8, 17.3, 17.8, 18.3, 18.9, 19.7, 19.9, 20.5, 21.0, 21.7, 22.2, 22.5, 23.1, 23.6, 24.7, 25.3, 27.0, 27.2, 27.9, 28.1, 29.5, 32.6, 35.7 dhe 37.0 °2-theta +/- 0.2°.

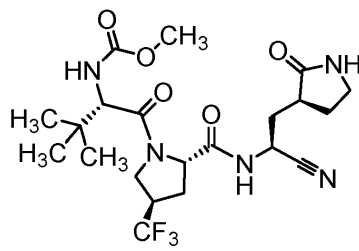
8. Përbërja e pretendimit 6 e cila është (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oksopirrolidin-3-il)etil)-6,6-dimetil-3-(3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil)-3-azabicyclo[3.1.0]heksane-2-karboksamid, Forma e Ngurtë 4, karakterizuar nga një model difraksioni të rrezeve-X në pluhur (burimi i rrezatimit Cu, K- $\alpha$  mesatare) që përmban kulmet 7.6, 9.8, 10.8, 11.2, 11.4, 11.4, 11.7, 12.0, 12.3, 12.7, 13.7, 14.9, 15.1, 15.9, 17.5, 18.0, 18.2, 18.5, 18.8, 20.0, 20.4, 20.7, 21.1, 21.6, 21.8, 22.3, 23.1, 23.4, 24.2, 24.9, 25.2, 26.1, 27.0, 27.2, 28.1, 28.9, 29.4, 29.5, 29.8, 30.0, 30.6, 30.8, 31.3, 31.8, 32.5, 32.8, 33.2, 34.4, 35.5, 35.6, 35.6, 36.0, 36.4, 37.1, 38.7, 39.4, 39.5 dhe 39.8 °2-theta +/-0.2°.

9. Përbërja e pretendimit 4 e cila është (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oksopirrolidin-3-il)etil)-6,6-dimetil-3-(3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil)-3-azabicyclo[3.1.0]heksane-2-karboksamid amorfe.

10. Përbërja e pretendimit 4 e cila është (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oksopirrolidin-3-il)etil)-6,6-dimetil-3-(3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil)-3-azabicyclo[3.1.0]heksane-2-karboksamid, solvat i metil tert-butil eter.

11. Përbërja e pretendimit 10 ku përbërja është kristalore.

12. Përbërja N-(metoksikarbonil)-3-metil-L-valil-(4R)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oksopirrolidin-3-il)etil)4-(trifluorometil)-L-prolinamid që ka strukturën



ose një solvat apo hidrat i saj.

13. Përbërja e pretendimit 12 e cila është N-(metoksikarbonil)-3-metil-L-valil-(4R)-N-((1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oksopirrolidin-3-il]etil)-4-(trifluorometil)-L-prolinamid.

14. Një kompozim farmaceutik që përmban një përbërje të pretendimit 4 ose një solvat apo hidrat të saj së bashku me një bartës farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Një kompozim farmaceutik që përmban një përbërje të pretendimit 12 ose një solvat apo hidrat të saj së bashku me një bartës farmaceutikisht të pranueshëm.

16. Një përbërje sipas cilido prej pretendimeve 4 deri në 11 për përdorim në një metodë të trajtimit të një infeksioni koronavirus në një pacient.

17. Një përbërje për përdorim në një metodë të trajtimit, siç pretendohet në pretendimin 16, ku infeksioni i koronavirusit është COVID-19.

18. Një përbërje për përdorim në një metodë të trajtimit, siç pretendohet në pretendimin 17, ku ritonavir bashkë-administrohet tek një pacient.

19. Një përbërje për përdorim në një metodë të trajtimit, siç pretendohet në pretendimin 18, ku përbërja e cilido prej pretendimeve 4 deri në 11 dhe ritonavir administrohen tek pacienti nga goja.

20. Një përbërje për përdorim në një metodë të trajtimit, siç pretendohet në pretendimin 19, ku administrohen rreth 10 mg deri në rreth 1500 mg në ditë të përbërjes të cilido prej pretendimeve 4 deri në 11 dhe rreth 10 mg deri në rreth 1000 mg në ditë ritonavir.

21. Një përbërje e pretendimit 12 ose 13 për përdorim në një metodë të trajtimit të një infeksioni koronavirus në një pacient.

22. Një përbërje për përdorim në një metodë të trajtimit, siç pretendohet në pretendimin 21, ku infeksioni i koronavirusit është COVID-19.

(11) **11325**

(97) EP3339865 / 24/08/2022

(96) 17203178.3 / 11/01/2011

(22) 21/11/2022

(21) AL/P/ 2022/553

(54) **ANALIZA PËR ANTITRUPA TË VIRUSIT JC**

30/03/2023

(30) 294048 P 11/01/2010 US and 316193 P 22/03/2010 US

(71) Biogen MA Inc.

225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, US

(72) RUSHE, Mia, Marie (30 Henry Street, Everett, MA 02149); SUBRAMANYAM, Meena (3 Corey Avenue, Stoneham, MA 02180); GORELIK, Leonid (216 Parke Avenue, Quincy, MA 02171) ;SIMON, Kenneth, J. (454 Windsor Street, Cambridge, MA 02141)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë in vitro e identifikimit të një subjekti si në një rrezik të rritur për Leukoencefalopatinë Progressive Multifokale (PML), ku subjekti është identifikuar si në një rrezik të rritur për PML nëse një mostër biologjike e marrë nga subjekti është pozitive për antritropin JCV, ku niveli i antitropit JCV është përcaktuar nga:

(a) kontakti i një mostre biologjike të marrë nga një subjekt me grimca të ngjashme me virusin shumë të pastra (HPVLPs), që përbëhet kryesisht prej proteinës VP1 të Virusit JC (JCV), në tretësirë nën kushte të përshtatshme për lidhjen e një antitropi JCV në mostër të një HPVLP, në këtë mënyrë duke siguruar një mostër të para-inkubuar;

(b) kontakti i mostrës së para-inkubuar me HPVLPs, që përbëhet kryesisht prej proteinës VP1 të JCV, të imobilizuar në një substrat të ngurtë nën kushte të përshtatshme për lidhjen e një antitropi JCV në mostër të një HPVLP;

(c) zbulimi i nivelit të antitropit JCV në mostrën e para-inkubuar që lidhet të HPVLPs e imobilizuar;

(d) kontakti i një pjese të mostrës biologjike që ishte inkubuar në tretësirë pa HPVLPs nën të njëjtat kushte të përdorura për hapin (b), dhe zbulimin e nivelit të antitropit JCV që lidhet të HPVLP e imobilizuar, dhe

(e) krahasimin e niveleve të zbuluara të antitropit JCV në mostrën e para-inkubuar të hapave (a) deri në (c) të nivelit të antitropit JCV të zbuluar në mostrën e hapit (d); ku një rënie në nivelin e zbuluar të antitropit JCV në mostrën e para-inkubuar krahasuar me mostrën e marrë nga subjekti që ishte inkubuar në tretësirë pa HPVLPs tregon që mostra është pozitive për antritropin JCV, dhe një ndryshim në nivelin e zbuluar të antitropit JCV poshtë një përqindje të specifikuar tregon që nuk është i pranishëm antitropi specifik JCV në mostër,

ku HPVLPs janë të kompozuar prej më shumë se 5, të paktën 50, 150 ose 360 VP1 polipeptide; ku metoda më tej përfshin përcaktimin e nivelit të antitropave anti-JCV në subjekt në një mostër nga një datë pasuese të mostrës fillestare, krahasimin e nivelit të antitropave anti-JCV në mostër nga data pasuese e nivelit në mostër nga mostra fillestare; dhe përcaktimin nëse subjekti është rrezik të rritur për PML në datën pasuese krahasuar me kohën e mostrës fillestare.

2. Metoda e pretendimit 1, ku kontakti i mostrës biologjike me HPVLPs në tretësirë është për një periudhë kohore të zgjedhur nga 30 minuta, një orë, ose gjithë natën në 4°C.

3. Metoda e secilit prej pretendimeve 1 ose 2, ku përqindja e specifikuar është 40%.

4. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku analiza siguron një normë false negative prej 3% ose më pak për zbulimin e antitropave JCV në mostrën biologjike të marrë nga subjekti.

5. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku analiza siguron një normë false negative prej 1% ose më pak për zbulimin e antitropave JCV në mostrën biologjike të marrë nga subjekti.

6. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku HPVLPs përmbajnë më shumë se 1, të paktën 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 ose 72 VP1 pentamere.

7. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku:

(i) një HPVLP më tej përfshin të paktën një prej një JCV VP2, ose një JCV VP3; ose

(ii) VP1 në një HPVLP është një VP1 rekombinant; ose

(iii) të paktën një VP1 në HPVLP është një mutant VP1.

8. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku mostra biologjike është serum.

9. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku mostra biologjike është nga një subjekt që përshkruan një imunomodulator ose një subjekt që konsideron marrjen e një imunomodulatori, ku imunomodulatori është zgjedhur nga një terapi anti-VLA-4, një terapi anti-CD20, një terapi anti-CD11a, ose mofetil mikofenolat.

10. Metoda e pretendimit 9, ku subjekti:

(a) nuk i është administruar më parë imunomodulatori, ose

(b) ka pranuar më parë një ose më shumë doza të imunomodulatorit.

11. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku një subjekt që ka një mostër biologjike të përcaktuar që të mos ketë antitropa JCV në një testim fillestar është ri-testuar të paktën çdo vit për praninë e antitropave JCV pas testimit fillestar.
12. Metoda e ose pretendimeve 9 ose 10, ku imunomodulatori është natalizumab.
13. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku subjekti ka sklerozë të shumëfishtë (MS) ose sëmundjen Crohn (CD).

(11) **11326**

(97) EP3597650 / 07/09/2022

(96) 19194956.9 / 14/07/2011

(22) 22/11/2022

(21) AL/P/ 2022/554

(54) **FRENUESIT E ALDOZE REDUKTAZËS DHE PËRDORIMI I TYRE**

30/03/2023

(30) 36509810 P 15/07/2010 US

(71) The Trustees of Columbia University in the City of New York

412 Low Memorial Library 535 West 116th Street, New York, NY 10027, US

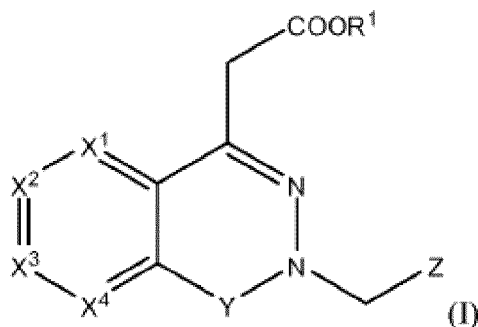
(72) WASMUTH, Andrew (530 84th Street, Brooklyn, NY 11209); LANDRY, Donald W. (29 Claremont Avenue, New York, NY 10027); DENG, Shi, Xian (34 Ogden Avenue, White Plains, NY 10605); RAMASAMY, Ravichandran (19 Kensington Road, Ardsley, NY 10502); SCHMIDT, Ann Marie (242 Haven Road, Franklin Lakes, NY 07417); MYLARI, Banavara, L. (27 Harvest Glen, East Lyme CT, NY 06333)

(74) Krenar LOLOÇI

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

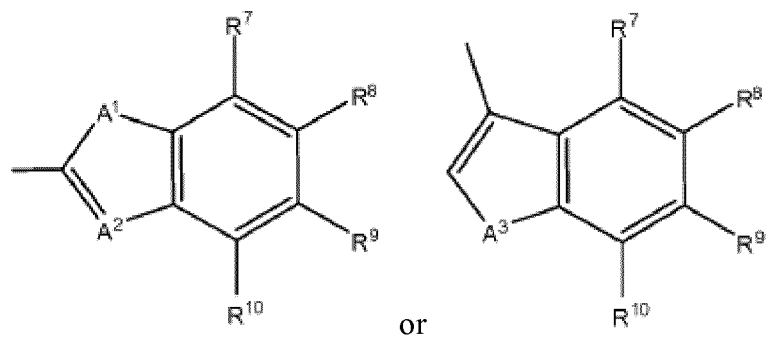
(57)

1. Një frenues i aldoze reduktazës për përdorim në trajtimin e një çrregullimi kardiovaskular ose komplikacioneve që vijnë nga diabeti, ku frenuesi i aldoze reduktazës është një përbërje e formulës (I) ose një kripe ose tretës i saj farmaceutikisht i pranueshëm,



ku R<sup>1</sup> është H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-hidroksialkil, ose (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminoalkil;

$X^1$  është N ose  $CR^3$ ;  
 $X^2$  është N ose  $CR^4$ ;  
 $X^3$  është N ose  $CR^5$ ;  
 $X^4$  është N ose  $CR^6$ ; me kusht që dy ose tre nga  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  ose  $X^4$  të jenë N;  
Y është një lidhje, C=O, C=S, C=NH, ose C=N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil;  
Z është



$A^1$  është  $NR^{11}$ , O, S ose  $CH_2$ ;

$A^2$  është N ose CH;

$A^3$  është  $NR^{11}$ , O, ose S;

$R^3$  deri në  $R^{10}$  janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, ciano, acil, haloalkil, haloalkoksi, haloalkiltio, trifluor-oacetil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkiltio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilsulfinil, ose (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilsulfonil; ose dy nga  $R^3$  deri në  $R^6$  ose dy nga  $R^7$  deri në  $R^{10}$  të marra së bashku janë (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilenedioksi; dhe

$R^{11}$  është hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, ose C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil.

2. Frenuesi për përdorim i pretendimit 1, ku  $R^1$  është hidrogjen ose (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkil;

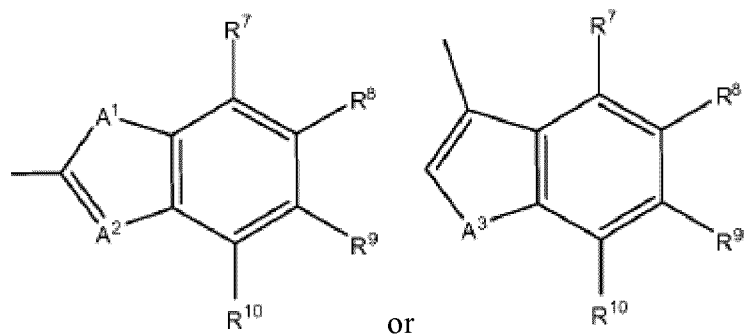
$X^1$  dhe  $X^4$  janë N;

$X^2$  është  $CR^4$ ;

$X^3$  është  $CR^5$ ;

Y është C=O;

Z është



$A^1$  është  $NR^{11}$ , O, ose S;

$A^2$  është N;

$A^3$  është O, ose S;

$R^4$  dhe  $R^5$  janë hidrogjen;

$R^7$  deri në  $R^{10}$  janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, ciano, acil, haloalkil, haloalkoksi, haloalkiltio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkiltio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilsulfinil, ose (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilsulfonil; dhe

$R^{11}$  është hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, ose C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil.

3. Frenuesi për përdorim i pretendimit 2, ku  $R^1$  është hidrogjen ose tert-butil;

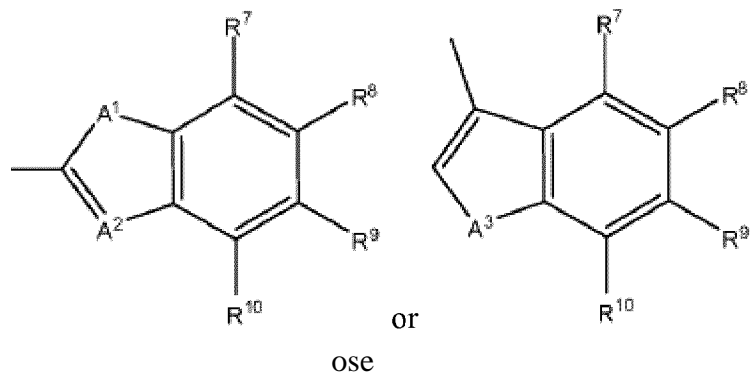
$X^1$  dhe  $X^4$  janë N;

$X^2$  është CR<sup>4</sup>;

$X^3$  është CR<sup>5</sup>;

Y është C=O;

Z është



$A^1$  është NR<sup>11</sup>, O ose S;

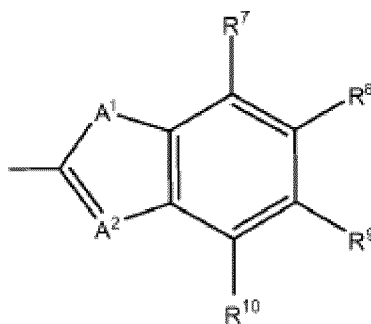
$A^2$  është N;

$A^3$  është O ose S;

$R^4$  dhe  $R^5$  janë hidrogjen;

$R^7$  deri në  $R^{10}$  janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen ose haloalkil; dhe  $R^{11}$  është hidrogjen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil, ose C(O)O-tert-butil.

4. Frenuesi për përdorim i pretendimit 1, ku Z është



5. Frenuesi për përdorim i pretendimit 4, ku  $R^1$  është hidrogjen ose (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkil;

$X^1$  dhe  $X^4$  janë N;

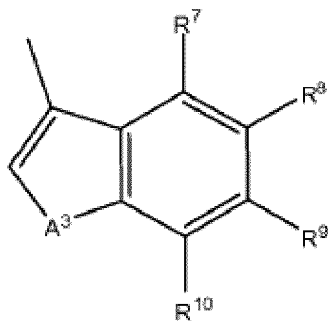


$X^2$  është  $CR^4$ ;  
 $X^3$  është  $CR^5$ ;  
 $Y$  është  $C=O$ ;  
 $A^1$  është  $NR^{11}$ ,  $O$ , ose  $S$ ;  
 $A^2$  është  $N$ ;  
 $R^4$  dhe  $R^5$  janë hidrogjen;  
 $R^7$  deri në  $R^{10}$  janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, ciano, acil, haloalkil, haloalkoksi, haloalkiltio,  $(C_1-C_4)$ -alkil,  $(C_1-C_4)$ -alkoksi,  $(C_1-C_4)$ -aktio,  $(C_1-C_4)$ -alkilsulfinil, ose  $(C_1-C_4)$ -alkilsulfonyl; dhe  
 $R^{11}$  është hidrogjen,  $C_1-C_4$  alkil, ose  $C(O)O-(C_1-C_4)$ -alkil.

6. Frenuesi për përdorim i pretendimit 5 ku  $R^1$  është hidrogjen ose tert-butil;

$X^1$  dhe  $X^4$  janë  $N$ ;  
 $X^2$  është  $CR^4$ ;  
 $X^3$  është  $CR^5$ ;  
 $Y$  është  $C=O$ ;  
 $A^1$  është  $NR^{11}$ ,  $O$  ose  $S$ ;  
 $A^2$  është  $N$ ;  
 $R^4$  dhe  $R^5$  janë hidrogjen;  
 $R^7$  deri  $R^{10}$  janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen ose haloalkil; dhe  
 $R^{11}$  është hidrogjen,  $(C_1-C_4)$ -alkil, ose  $C(O)O$ -tert-butil.

7. Frenuesi për përdorim i pretendimit 1, ku  $Z$  është



8. Frenuesi për përdorim i pretendimit 7, ku  $R^1$  është hidrogjen ose  $(C_1-C_6)$ -alkil;

$X^1$  dhe  $X^4$  janë  $N$ ;  
 $X^2$  është  $CR^4$ ;  
 $X^3$  është  $CR^5$ ;  
 $Y$  është  $C=O$ ;  
 $A^3$  është  $NR^{11}$ ,  $O$ , ose  $S$ ;  
 $R^4$  dhe  $R^5$  janë hidrogjen;  
 $R^7$  deri në  $R^{10}$  janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, ciano, acil, haloalkil, haloalkoksi, haloalkiltio,  $(C_1-C_4)$ -alkil,  $(C_1-C_4)$ -alkoksi,  $(C_1-C_4)$ -aktio,  $(C_1-C_4)$ -alkilsulfinil, ose  $(C_1-C_4)$ -alkilsulfonyl; dhe  
 $R^{11}$  është hidrogjen,  $C_1-C_4$  alkil, ose  $C(O)O-(C_1-C_4)$ -alkil.

9. Frenuesi për përdorim i pretendimit 8, ku R<sup>1</sup> është hidrogjen ose tert-butil;

X<sup>1</sup> dhe X<sup>4</sup> janë N;

X<sup>2</sup> është CR<sup>4</sup>;

X<sup>3</sup> është CR<sup>5</sup>;

Y është C=O;

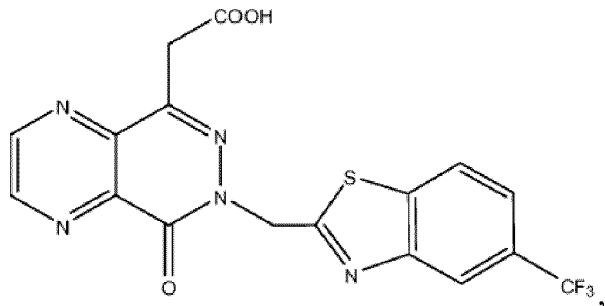
A<sup>3</sup> është NR<sup>11</sup>, O ose S;

R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup> janë hidrogjen;

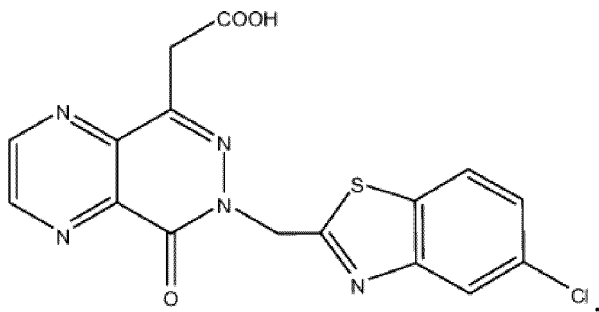
R<sup>7</sup> deri R<sup>10</sup> janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen ose haloalkil; dhe

R<sup>11</sup> është hidrogjen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil, ose C(O)O-tert-butil.

10. Frenuesi për përdorim i pretendimit 1, ku frenuesi i aldoze reduktazës është



ose nje kripe e saj farmaceutikisht e pranueshme; ose  
ku është frenuesi i aldoze reduktazës është



ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

11. Frenuesi për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1-10, për përdorim në trajtimin e një çrregullimi kardiovaskular.

12. Frenuesi për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1-10, për përdorim në trajtimin e një ndërlikimi që vjen nga diabeti.

13. Frenuesi për përdorim i pretendimit 12, ku ndërlikimi që vjen nga diabeti është nefropatia diabetike.

14. Frenuesi për përdorim i pretendimit 12, ku ndërlikimi që vjen nga diabeti është neuropatia diabetike.

15. Frenuesi për përdorim i pretendimit 12, ku ndërlikimi që vjen nga diabeti është retinopatia diabetike.

(11) **11329**

(97) EP3820873 / 23/11/2022

(96) 19745925.8 / 11/07/2019

(22) 25/11/2022

(21) AL/P/ 2022/563

(54) **DEGRADUESA PËRZGJEDHËS TË RECEPTORIT TË ESTROGJENIT**

30/03/2023

(30) 201862697100 P 11/07/2018 US

(71) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

(72) BASTIAN, Jolie Anne (c/o ELI LILLY AND COMPANY P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana

46206-6288); COHEN, Jeffrey Daniel (c/o ELI LILLY AND COMPANY P.O. Box 6288, Indianapolis,

Indiana 46206-6288); RUBIO, Almudena (c/o ELI LILLY AND COMPANY P.O. Box 6288,

Indianapolis, Indiana 46206-6288); SALL, Daniel Jon (c/o ELI LILLY AND COMPANY P.O. Box 6288,

Indianapolis, Indiana 46206-6288); MCMAHON, Jennifer Anne (c/o ELI LILLY AND COMPANY P.O.

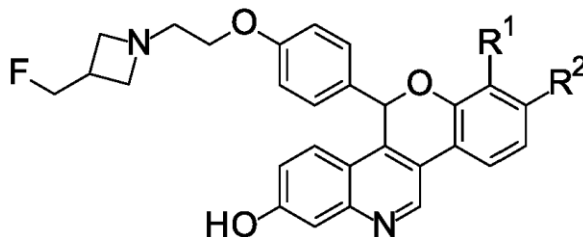
Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

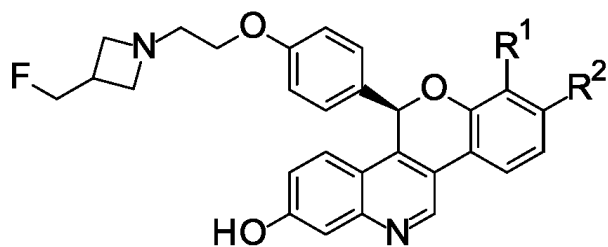
(57)

1. Një komponim i formulës:



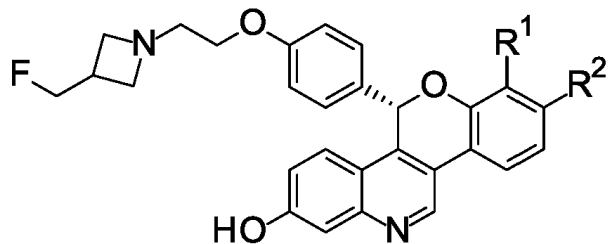
ku ose  $R^1$  ose  $R^2$  janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga Cl, F,  $-CF_3$  ose  $-CH_3$ , dhe tjetri është hidrogjen, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

2. Komponimi sipas Pretendimit 1, ku komponimi është



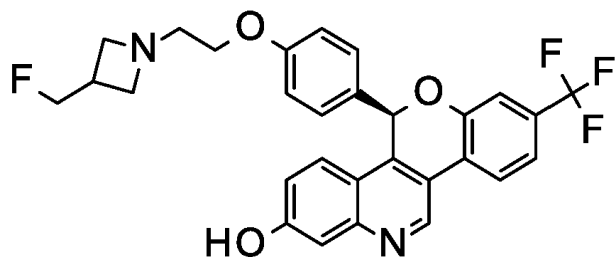
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

3. Komponimi sipas Pretendimit 1, ku komponimi është



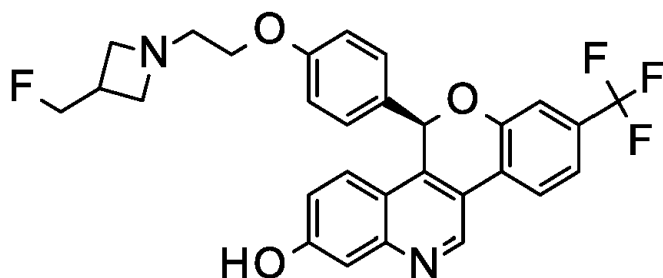
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

4. Komponimi sipas Pretendimit 2, ku komponimi është

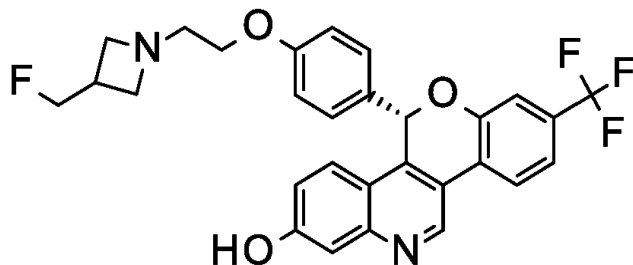


ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

5. Komponimi sipas Pretendimit 4, ku komponimi është

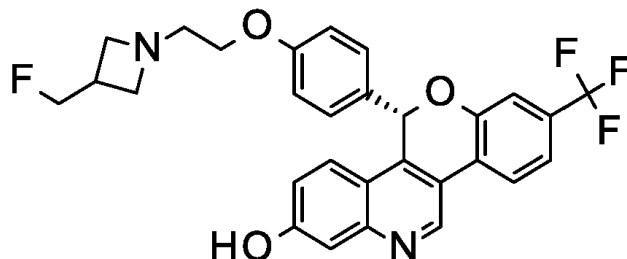


6. Komponimi sipas Pretendimit 3, ku komponimi është



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

7. Komponimi sipas Pretendimit 4 ose 6, ku kripa farmaceutikisht e pranueshme është një kripë e acidit benzensulfonik.
8. Komponimi sipas Pretendimit 4 ose 6, ku kripa farmaceutikisht e pranueshme është një kripë e acidit 4-metilbensensulfonik.
9. Komponimi sipas Pretendimit 6, ku komponimi është



10. Një përbërje farmaceutike që përmban komponimin ose kripën e tij farmaceutikisht të pranueshme sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 9 në kombinim me një mbushës, mbartës, ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm.
11. Përbërja farmaceutike sipas Pretendimit 10, e cila përmban një ose më shumë agjentë të tjerë terapeutikë.
12. Një komponim ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme ose një përbërje farmaceutike sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 11 për tu përdorur në terapi.
13. Një komponim ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 9 për tu përdorur në trajtimin e kancerit të gjirit, kancerit të vezoreve, kancerit të endometrit, kancerit të prostatës, kancerit të mitrës, kancerit gastrik, ose kancerit të mushkërisë.
14. Komponimi ose kripa e tij për tu përdorur sipas Pretendimit 13 në trajtimin e kancerit të gjirit ER-pozitiv.
15. Komponimi ose kripa e tij për tu përdorur sipas Pretendimit 13 në trajtimin e kancerit gastrik ER-pozitiv.
16. Komponimi ose kripa e tij për tu përdorur sipas Pretendimit 13 në trajtimin e kancerit të mushkërisë ER-pozitiv.

(11) **11330**

(97) EP3807022 / 31/08/2022

(96) 19710773.3 / 01/02/2019

(22) 30/11/2022

(21) AL/P/ 2022/564

(54) **RRJETË TELI GJASHTËKËNDOR, PROCESI DHE PAJISJA PËR PRODHIMIN E RRJETËS ME TEL GJASHTËKËNDOR**

31/03/2023

(30) 42594918 14/06/2018 PL

(71) Odziomek, Ryszard

Ul. Sobieskiego 16b m.9, 31-136 Kraków, PL

(72) Odziomek, Ryszard (Ul. Sobieskiego 16b m.9, 31-136 Kraków)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Rrjetë teli gjashtëkëndor (7) për përdorim në veçanti për mbrojtjen e pendëve të dheut, me rrjetën e telit të përbërë prej telave çeliku të gërshetuara në gërshetime me të paktën 1,5 palosje që të formohen hoje në të cilat përpjesëtimi i gjerësisë (A) me gjatësinë (B) është më pak se 0,75, ku gjerësia (A) e një hualli përcaktohet si distanca midis dy anëve të gërshetimit, dhe gjatësia (B) e një hualli përcaktohet si distanca midis dy këndeve ku takohen dy anët pa gërshetime, rrjeta e telit gjashtëkëndor në të cilën telat (1) përbëhen prej çeliku me përmbajtje të lartë karboni me fortësi në këputje në rangun 1.500-1.900 MPa.
2. Rrjeta e telit sipas pretendimit 1, në të cilën telat (1) përbëhen prej çeliku me përmbajtje karboni nga 0,71 % në 1 %.
3. Rrjeta e telit sipas pretendimit 1 ose 2, në të cilën telat (1) vijnë me veshje antikorrozive, preferohet veshje zink-alumini në sasi min. 150 g/m<sup>2</sup>.
4. Rrjeta e telit sipas pretendimit 1 ose 2, në të cilën telat (1) përbëhen prej inoksi.
5. Një pajisje për prodhimin e rrjetës së telit gjashtëkëndor (7), pajisja që përfshin një grup tubash (5) për kalimin e telave (1) nga të cilat çdo i dyti është përdredhur në formë spirale, një grup boshti (6) dhe një cilindër (8) ku hyn rrjeta e telit (7), cilindri (8) vjen me elemente penguese (21), ku secili bosht (6) përshtatet për të përçuar një tel (1) që kalon përmes tij dhe ushqehet nga një tub bashkëpunues (5) dhe për t'u kthyer para-mbrapa si dhe duke u rrotulluar me 540 gradë me alternim me kthimet, në mënyrë që telat (1) që largohen nga boshtet (6) të gërshetohen me gërshetime prej të paktën 1,5 palosje duke formuar rrjetën e telit (7) për t'u marrë në vijim nga cilindri (8), në të cilin midis çdo tubi (5) përçues të telit me përdredhje spirale (1) dhe boshtit bashkëpunues (6) ndodhet një udhëzues drejtimi (10, 10'), me një vrimë hyrëse (13, 15) që bashkëpunon me tubin (5) dhe një vrimë dalëse (12, 20) që bashkëpunon me boshtin (6), dhe në të elementet penguese në fjalë (21) vendosen në cilindër (8) në mënyrë të atillë që rrjeta e prodhuar e telit (7) të ketë hoje në të cilat përpjesëtimi i gjerësisë (A) me gjatësinë (B) të jetë më pak se 0,75, ku gjerësia (A) e huallit përcaktohet si distanca midis dy anëve të gërshetimeve dhe gjatësia (B) e huallit përcaktohet si distanca midis dy këndeve ku takohen dy anët pa gërshetime.
6. Pajisja sipas pretendimit 5, në të cilën udhëzuesi drejtues (10) përbën një mur (11) në formën e një koni të cunguar, ana më e vogël e të cilit përbën një vrimë qendrore dalëse (12) që bashkëpunon me boshtin (6), dhe ana më e madhe e të cilit përbën një vrimë qendrore hyrëse (13) që bashkëpunon me daljen e tubit (5).
7. Pajisja sipas pretendimit 6, në të cilën ana e brendshme murit (11) në formën e një koni të cunguar jepet me një vjaskë udhëzuese (22) për të asistuar me drejtimin e telit (1).
8. Pajisja sipas pretendimit 5, në të cilën udhëzuesi drejtues (10') përfshin një cilindër të zgavërt (14) me një anë hyrëse dhe një anë dalëse, dhe jepet me një mur hyrës (17) në formën e një koni të cunguar, ana më e madhe e të cilit është e drejtuar me anën e hyrjes së cilindrit të zgavërt (14) dhe përfshin vrimën e hyrjes (15) që bashkëpunon me daljen e tubit (5), ndërsa ana më e vogël e të cilit përfshin vrimën hyrëse (18) që shpie te cilindri i zgavërt (14), i cili jepet në vijim me një mur dalës (19) në formën e një koni të cunguar, ana më e madhe e të cilit përfshin një anë dalëse të cilindrit të zgavërt (14), ndërsa ana më e vogël e të cilit përfshin vrimën qendrore dalëse (20) që bashkëpunon me boshtin (6).
9. Pajisja sipas pretendimit 8, në të cilën ana e brendshme murit hyrës në fjalë (17) në formën e një koni të cunguar jepet me një vjaskë udhëzuese (22) për të asistuar me drejtimin e telit.
10. Pajisja sipas pretendimit 5 ose 6, ose 7, ose 8, ose 9, në të cilën udhëzuesi drejtues (10, 10') përbëhet prej një materiali plastik.
11. Një proces për prodhimin e rrjetës së telit gjashtëkëndor (7), në një pajisje që përfshin një grup tubash (5) për kalimin e telave (1) nga të cilat çdo i dyti është përdredhur në formë spirale, një grup boshti (6) dhe një cilindër (8) ku hyn rrjeta e telit (7), cilindri (8) vjen me elemente penguese (21), dhe ku secili bosht (6) përshtatet për të përçuar një tel (1) që kalon përmes tij dhe teli (1) ushqehet nga një tub bashkëpunues (5) dhe boshti (6) për t'u kthyer para-mbrapa si dhe duke u rrotulluar me 540 gradë me alternim me kthimet, në mënyrë që telat fqinje (1) që largohen nga boshtet (6) të gërshetohen me gërshetime prej të paktën 1,5 palosje për të formuar rrjetën e telit (7) për t'u marrë në vijim nga cilindri (8), në të cilin përdoren tela (1) të përbërë prej çeliku me përmbajtje të lartë karboni me fortësi në këputje në rangun e 1500-1.900 MPa dhe në të telat (1) që përdridhen në formë spirale në tuba (5) drejtohen përpara se të ushqehen në boshte (6), ku rrjeta e prodhuar e telit (7) ka hoje në cilat përpjesëtimi i gjerësisë (A) me gjatësinë (B) të jetë më pak se 0,75, ku gjerësia (A) e huallit përcaktohet si distanca midis dy

anëve të gërshetimeve dhe gjatësia (B) e huallit përcaktohet si distanca midis dy këndeve ku takohen dy anët pa gërshetime.

12.Procesi sipas pretendimit 11, në të cilin përdoren tela (1) të përbërë prej çeliku me përmbajtje karboni nga 0,71 % në 1 %.

13.Procesi sipas pretendimit 11 ose 12, në të cilin telat (1) jepen me veshje antikorrozive, preferohet veshje zink-alumini në sasi min. 150 g/m<sup>2</sup>.

14.Procesi sipas pretendimit 11 ose 12, në të cilin përdoren tela (1) prej inoksi.

(11) **11331**

(97) EP3464285 / 21/09/2022

(96) 17729694.4 / 01/06/2017

(22) 30/11/2022

(21) AL/P/ 2022/565

(54) **PROCESI PËR PËRGATITJEN E N-(5-(3-(7-(3-FLUOROFENIL)-3H-IMIDAZO[4,5-C]PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL--5-IL)PIRIDIN-3-IL)-3-METILBUTANAMID**

31/03/2023

(30) 201662344170 P 31/05/2016 US and 201662418657 P 07/11/2016 US

(71) BioSplice Therapeutics, Inc.

9360 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121, US

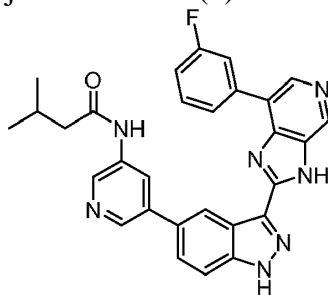
(72) KC, Sunil Kumar (10504 Clasico Court, San Diego CA 92127)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

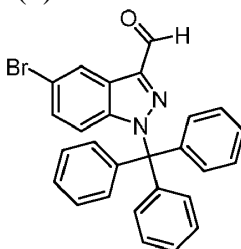
1. Një proces për përgatitjen e një përbërje të Formulës (1)



(1)

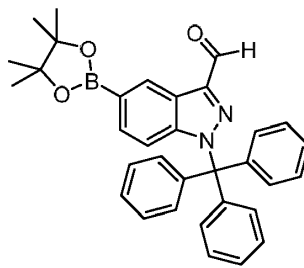
ose një kripë të saj, procesi që përfshin:

(a) reaktionin e një përbërje të Formulës (8)



(8)

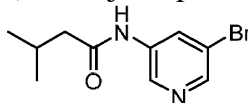
ose një kripë të saj, me bis(pinakolato)diboron dhe Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> për të prodhuar një përbërje të Formulës (9)



(9)

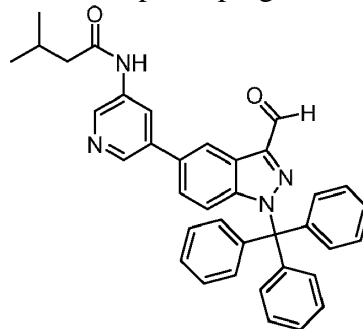
ose një kripë të saj;

(b) reaktionin e përbërjes së Formulës (9), ose një kripë të saj, me një përbërje të Formulës (10)



(10)

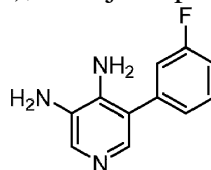
ose një kripë të saj, me Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> dhe K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> për të përgatitur një përbërje të Formulës (11)



(11)

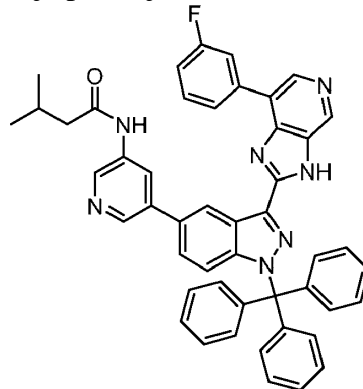
ose një kripë të saj,

(c) reaktionin e përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me një përbërje të Formulës (6)



(6)

ose një kripë të saj, për të përgatitur një përbërje të Formulës (12)



(12)

ose një kripë të saj; dhe

(d) mosmbrojtjes së përbërjes së Formulës (12), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (1), ose një kripë të saj, ku mosmbrojtja e përbërjes së Formulës (12) për të përgatitur



- përbërjen e Formulës (1) përfshin reaksionin e përbërjes së Formulës (12) me acid trifluoroacetik të pastër (TFA).
- Procesi i pretendimit 1, ku raporti i ekuivalentëve molarë të Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ndaj përbërjes së Formulës (8), ose një kripë të saj, është rreth 0.01:1 deri në rreth 0.1:1, në mënyrë të preferuar rreth 0.03:1.
  - Procesi i pretendimit 1, ku raporti i ekuivalentëve molarë të Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ndaj përbërjes së Formulës (9), ose një kripë të saj, është rreth 0.01:1 deri në rreth 0.1:1, në mënyrë të preferuar rreth 0.03:1.
  - Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku raporti i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ndaj përbërjes së Formulës (10), ose një kripë të saj, është rreth 3:1.
  - Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku reaksionin e përbërjes së Formulës (9), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (10), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (11), ose një kripë të saj, është kryer në praninë e 1,4-dioksan.
  - Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku reaksionin e përbërjes së Formulës (9), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (10), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (11), ose një kripë të saj, është kryer nën një atmosferë inerte, në mënyrë të preferuar nën një atmosferë N<sub>2</sub>.
  - Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku reaksionin e përbërjes së Formulës (9), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (10), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (11), ose një kripë të saj, është kryer në një temperaturë prej rreth 80°C deri në rreth 100°C për një kohë prej rreth 1 orë deri në rreth 5 orë, në mënyrë të preferuar në një temperaturë prej rreth 85°C deri në rreth 95°C për një kohë prej rreth 2 orë deri në rreth 3 orë.
  - Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-7, më tej që përfshin precipitimin e përbërjes së Formulës (11) në ujë përpara reaksionit të përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (6), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (12), ose një kripë të saj.
  - Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-8, më tej që përfshin përgatitjen e një kripe të përbërjes së Formulës (11) përpara reaksionit të përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (6), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (12), ose një kripë të saj, në mënyrë të preferuar një kripë oksalat të përbërjes së Formulës (11).
  - Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-9, më tej që përfshin përgatitjen e një forme të lirë bazë të përbërjes së Formulës (11) përpara reaksionit të përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (6), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (12), ose një kripë të saj.
  - Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-10, më tej që përfshin precipitimin e përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, në një tretës organik jo-polar përpara reaksionit të përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (6), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (12), ose një kripë të saj, në mënyrë të preferuar tretësi organik jo-polar është n-heptan.
  - Procesi i pretendimit 1, më tej që përfshin një ose më shumë prej:
    - precipitimin e përbërjes së Formulës (11) në ujë;
    - përgatitjen e një kripe të përbërjes së Formulës (11) nga përbërja e precipituar e Formulës (11);
    - përgatitjen e një forme të lirë bazë të përbërjes së Formulës (11) nga kripa e përbërjes së Formulës (11); dhe
    - precipitimin e formës së lirë bazë të përbërjes së Formulës (11) në një tretës organik jopolar, përpara reaksionit të përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (6), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (12), ose një kripë të saj.
  - Procesi i pretendimit 1, më tej që përfshin një ose më shumë prej:
    - precipitimin e përbërjes së Formulës (11) në ujë;
    - përgatitjen e një kripe oksalat të përbërjes së Formulës (11) nga përbërja e precipituar e Formulës (11);
    - përgatitjen e një forme të lirë bazë të përbërjes së Formulës (11) nga kripa e përbërjes së Formulës (11); dhe
    - precipitimin e formës së lirë bazë të përbërjes së Formulës (11) në n-heptan, përpara reaksionit të përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (6), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (12), ose një kripë të saj.

14. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-13, ku reaksionin e përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (6), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (12), ose një kripë të saj, është kryer në praninë e  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , në mënyrë të preferuar  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  të copëtuar.
15. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-14, ku reaksionin e përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (6), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (12), ose një kripë të saj, është kryer në praninë e *N*-metil-2-pirrolidon.
16. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-15, ku reaksionin e përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (6), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (12), ose një kripë të saj, është kryer nën një atmosferë inerte, në mënyrë të preferuar një atmosferë  $\text{N}_2$ .
17. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-16, ku reaksionin e përbërjes së Formulës (11), ose një kripë të saj, me përbërjen e Formulës (6), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (12), ose një kripë të saj, është kryer në një temperaturë prej rreth  $100^\circ\text{C}$  deri në rreth  $120^\circ\text{C}$  për një kohë prej rreth 5 orë deri në rreth 10 orë, në mënyrë të preferuar në një temperaturë prej rreth  $110^\circ\text{C}$  deri në rreth  $115^\circ\text{C}$  për një kohë prej rreth 7 orë deri në rreth 9 orë.
18. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-17, më tej që përfshin përgatitjen e një kripe të përbërjes së Formulës (12) përpara mosmbrojtjes së përbërjes së Formulës (12), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (1), ose një kripë të saj, në mënyrë të preferuar një kripë oksalat e përbërjes së Formulës (12).
19. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-18, më tej që përfshin përgatitjen e një forme të lirë bazë të përbërjes së Formulës (12) përpara mosmbrojtjes së përbërjes së Formulës (12), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (1), ose një kripë të saj.
20. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-19, më tej që përfshin precipitimin e përbërjes së Formulës (12), ose një kripë të saj, në një tretës organik jopolar përpara mosmbrojtjes së përbërjes së Formulës (12), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (1), ose një kripë të saj, në mënyrë të preferuar tretësi organik jo-polar është *n*-heptan.
21. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-20, më tej që përfshin një ose më shumë prej:
- (a) përgatitjen e një kripe të përbërjes së Formulës (12);
  - (b) përgatitjen e një forme të lirë bazë të përbërjes së Formulës (12) nga kripa e përbërjes së Formulës (12); dhe
  - (c) precipitimin e formës së lirë bazë të përbërjes së Formulës (12) në një tretës organik jopolar, përpara mosmbrojtjes së përbërjes së Formulës (12), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (1), ose një kripë të saj.
22. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-21, më tej që përfshin një ose më shumë prej:
- (a) përgatitjen e një kripe oksalat të përbërjes së Formulës (12);
  - (b) përgatitjen e një forme të lirë bazë të përbërjes së Formulës (12) nga kripa oksalat e përbërjes së Formulës (12); dhe
  - (c) precipitimin e formës së lirë bazë të përbërjes së Formulës (12) në *n*-heptan, përpara mosmbrojtjes së përbërjes së Formulës (12), ose një kripë të saj, për të përgatitur përbërjen e Formulës (1), ose një kripë të saj.
23. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-22, ku raporti i ekuivalentëve të masës së TFA ndaj përbërjes së Formulës (12), ose një kripë të saj, është rreth 2:1 deri në rreth 16:1, në mënyrë të preferuar rreth 8:1.
24. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-23, ku mosmbrojtja e përbërjes së Formulës (12), ose një kripë të saj, është kryer në një temperaturë prej rreth  $15^\circ\text{C}$  deri në rreth  $25^\circ\text{C}$  për një kohë prej rreth 2 orë deri në rreth 7 orë, në mënyrë të preferuar rreth 5 orë, më shumë në mënyrë të preferuar rreth 3 orë.
25. Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 1-24, ku mosmbrojtja e përbërjes së Formulës (12), ose një kripë të saj, përfshin:
- formimin e një përzierje të parë të përbërjes së Formulës (12) me acid trifluoroacetik të pastër (TFA);
  - shtimin e ujit të përzierja e parë në një temperaturë prej rreth  $0^\circ\text{C}$  deri në rreth  $10^\circ\text{C}$  për të formuar një përzierje të dytë;

ripërzierjen e përzierjes së dytë për një kohë prej rreth 0.5 orë deri në rreth 1 orë në një temperaturë prej rreth 0°C deri në rreth 10°C;

filtrimin e përzierjes së dytë për të siguruar një filtrat;

shtimin e ujit te filtrati në një temperaturë prej rreth 0°C deri në rreth 10°C për të formuar një përzierje të tretë.

ripërzierjen e përzierjes së tretë në një temperaturë prej rreth 5°C deri në rreth 15°C për një kohë prej rreth 1 orë deri në rreth 2 orë; dhe

filtrimin e përzierjes së tretë për të siguruar një mbetje të ngurtë të parë.

26. Procesi i pretendimit 25, më tej që përfshin:

shtimin e etanolit te mbetja e ngurtë e parë për të formuar një përzierje të katërt;

ripërzierjen e përzierjes së katërt në një temperaturë prej rreth 25°C deri në rreth 35°C për një kohë prej rreth 2 orë deri në rreth 4 orë;

filtrimin e përzierjes së katërt për të siguruar një mbetje të ngurtë të dytë;

shtimin e ujit te mbetja e ngurtë e dytë për të formuar një përzierje të pestë;

ripërzierjen e përzierjes së pestë në një temperaturë prej rreth 20°C deri në rreth 30°C për një kohë prej rreth 0.5 orë deri në rreth 1.5 orë;

shtimin e një baze te përzierja e pestë për të formuar një përzierje të gjashtë;

ripërzierjen e përzierjes së gjashtë në një temperaturë prej rreth 20°C deri në rreth 30°C për një kohë prej rreth 5 orë deri në rreth 7 orë;

filtrimin e përzierjes së gjashtë për të siguruar një mbetje të ngurtë të tretë;

shtimin e ujit te mbetja e ngurtë e tretë për të formuar një përzierje të shtatë;

ripërzierjen e përzierjes së shtatë në një temperaturë prej rreth 20°C deri në rreth 30°C për një kohë prej rreth 5 orë deri në rreth 8 orë;

filtrimin e përzierjes së shtatë për të siguruar një mbetje të ngurtë të katërt;

shtimin e ujit te mbetja e ngurtë e katërt për të siguruar një përzierje të tetë;

ripërzierjen e përzierjes së tetë;

filtrimin e përzierjes së tetë për të siguruar një mbetje të ngurtë të pestë;

shtimin e izopropanolit te mbetja e ngurtë e pestë për të formuar një përzierje të nëntë;

ripërzierjen e përzierjes së nëntë në një temperaturë prej rreth 20°C deri në rreth 30°C për një kohë prej rreth 1 orë deri në rreth 3 orë; dhe

filtrimin e përzierjes së nëntë për të siguruar një mbetje të ngurtë të gjashtë.

(11) **11292**

(97) EP3583120 / 05/10/2022

(96) 18708025.4 / 15/02/2018

(22) 12/12/2022

(21) AL/P/ 2022/590

(54) **POLIPEPTIDE TË KRIJUARA PËR T'U LIDHUR TE RECEPTORI I TRANSFERRINËS**

29/03/2023

(30) 201762460692 P 17/02/2017 US; 201762543658 P 10/08/2017 US and 201762583314 P 08/11/2017 US

(71) Denali Therapeutics Inc.

161 Oyster Point Boulevard, South San Francisco, California 94080, US

(72) CHEN, Xiaocheng (c/o Denali Therapeutics Inc., 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco

California 94080); DENNIS, Mark S. (c/o Denali Therapeutics Inc., 161 Oyster Point Blvd., South San

Francisco California 94080); KARIOLIS, Mihalis (c/o Denali Therapeutics Inc., 161 Oyster Point Blvd.,

South San Francisco California 94080); SILVERMAN, Adam P. (c/o Denali Therapeutics Inc., 161

Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080); SRIVASTAVA, Ankita (c/o Denali

Therapeutics Inc., 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080); WATTS, Ryan J. (c/o Denali Therapeutics Inc., 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080); WELLS, Robert C. (c/o Denali Therapeutics Inc., 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080); ZUCHERO, Joy Yu (c/o Denali Therapeutics Inc., 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një rajon Fc që përfshin një domen CH3 të modifikuar që lidhet te një proteinë 1 e receptorit të transferrinës njerëzore (TfR1) dhe është i aftë për t'u transportuar përmes barrierës gjak-tru (BBB).

2. Rajoni Fc i pretendimit 1, që konkuron për t'u lidhur te një TfR1 njerëzor me çdo njërin prej SEQ ID NOS:4-46, 236-299, 302, dhe 347-553.

3. Rajoni Fc i pretendimit 1 ose 2, ku domeni CH3 i modifikuar lidhet te domeni apikal i TfR1 njerëzor.

4. Rajoni Fc i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku domeni CH3 i modifikuar lidhet te një epitop që përfshin amino acidin 208 e TfR1 njerëzor që ka sekuencën e SEQ ID NO:235.

5. Rajoni Fc i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku domeni CH3 i modifikuar lidhet te TfR1 njerëzor pa frenuar lidhjen e transferrinës te TfR1 njerëzor.

6. Rajoni Fc i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku domeni CH3 i modifikuar është bashkuar te një Fab.

7. Rajoni Fc i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku rajoni Fc është bashkuar te një rajon i ndryshueshëm i antitritit ose te një polipeptid terapeutik.

8. Rajoni Fc i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku një grup i amino acideve në një domen CH3 është zëvendësuar për të prodhuar domenin CH3 të modifikuar.

9. Rajoni Fc i pretendimit 8, ku grupi i amino acideve inkludon mbetje të ekspozuara ndaj tretësve në domenin CH3.

10. Rajoni Fc i pretendimit 8 ose 9, ku domeni CH3 i modifikuar përfshin pesë, gjashtë, shtatë, tetë, ose nëntë zëvendësime në një grup pozicionesh të amino acideve që përfshin 157, 159, 160, 161, 162, 163, 186, 189, dhe 194; dhe ku zëvendësimet dhe pozicionet janë përcaktuar duke i'u referuar aminoacideve 114-220 të SEQ ID NO:1.

11. Rajoni Fc i pretendimit 10, ku domeni CH3 i modifikuar më tej përfshin një, dy, tre, ose katër zëvendësime te pozicionet që përfshijnë 153, 164, 165, dhe 188; dhe ku zëvendësimet dhe pozicionet janë përcaktuar duke i'u referuar aminoacideve 114-220 të SEQ ID NO:1.

12. Rajoni Fc i pretendimit 11, ku domeni CH3 i modifikuar përfshin të paktën një zëvendësim të zgjedhur nga të mëposhtmit: pozicioni 153 është Trp, Leu, ose Glu; pozicioni 157 është Tyr ose Phe; pozicioni 159 është Thr; pozicioni 160 është Glu; pozicioni 161 është Trp; pozicioni 162 është Ser, Ala, Val, ose Asn; pozicioni 163 është Ser ose Asn; pozicioni 186 është Thr ose Ser; pozicioni 188 është Glu ose Ser; pozicioni 189 është Glu; dhe pozicioni 194 është Phe.

13. Një polinukleotid që përfshin një sekuencë të acidit nukleik që kodon rajonin Fc të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ose një vektor ose një qelizë bartëse që përfshin polinukleotidin.

14. Një metodë për prodhimin e një rajoni Fc që përfshin një domen CH3 të modifikuar, që përfshin kultivimin e një qelize bartëse në kushtet në të cilat rajoni Fc i koduar nga polinukleotidi i pretendimit 13 është shprehur.

15. Një metodë për rritjen e lidhjes së një rajoni Fc që përfshin një domen CH3 të modifikuar që përfshin një vend lidhës jo vendas te një TfR1 njerëzor, metoda që përfshin:

(a) futjen e një ose më shumë zëvendësimeve te një ose më shumë pozicione brenda 10 Å të vendit lidhës jo të lindur; dhe

(b) testimin e domenit CH3 të modifikuar për lidhjen e TfR1 njerëzor,

në mënyrë opsionale ku vendi lidhës jo i lindur përfshin zëvendësime te një ose më shumë prej pozicioneve të mëposhtme: 157, 159, 160, 161, 162, 163, 186, 189, dhe 194; dhe ku zëvendësimet dhe pozicionet janë përcaktuar duke i'u referuar aminoacideve 114-220 të SEQ ID NO:1.

16. Një metodë për krijimin e një domeni CH3 të një rajoni Fc për t'u lidhur te një Tfr1 njerëzor, metoda që përfshin:

(a) modifikimin e një polinukleotidi që kodon domenin CH3 te një copëz sipërfaqësore të ekspozuar në tretës;

(b) shprehjen e një polipeptidi që përfshin domenin CH3 të modifikuar; dhe

(c) përcaktimin nëse domeni CH3 i modifikuar lidhet te Tfr1 njerëzor.

17. Një polipeptid që përfshin rajonin Fc të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12 për përdorim në një metodë për trajtimin e një çrregullimi neurologjik në një subjekt, ku polipeptidi është i aftë për të shpërndarë një agjent terapeutik përmes BBB për të trajtuar çrregullimin neurologjik, në mënyrë opsionale ku polipeptidi është konjuguar te agjenti terapeutik.

18. Një polipeptid që përfshin rajonin Fc të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12 për përdorim në një metodë për trajtimin e një çrregullimi neurologjik në një subjekt, ku polipeptidi transporton një agjent terapeutik përmes BBB për të trajtuar çrregullimin neurologjik.

19. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 18, ku agjenti terapeutik përfshin një rajon të ndryshueshëm të antitropit ose një polipeptid terapeutik.

20. Një kompozim që përfshin rajonin Fc të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12 për përdorim në një metodë për transcitozën e një kompozimi përmes BBB për terapi, metoda që përfshin kontaktimin e BBB me kompozimin.

(11) **11327**

(97) EP3452053 / 14/12/2022

(96) 17793523.6 / 05/05/2017

(22) 16/12/2022

(21) AL/P/ 2022/600

(54) **METODA E TRAJTIMIT TË KANCERIT UROTELIAL TË TRAKTIT TË POSHTËM**

30/03/2023

(30) 201762443614 P 06/01/2017 US

(71) TARIS Biomedical LLC

113 Hartwell Avenue, Lexington, Massachusetts 02421, US

(72) LARRIVÉE-ELKINS, Cheryl (300 Central Street

Framingham MA 01701); GIESING, Dennis (4421 SW Gull Point Drive

Lee's Summit MO 64082); CUTIE, Christopher (116 Shade Street

Lexington MA 02421); SARMA, Purnanand (100 Carriage Way

Carlisle MA 01741); SEARCY, Christopher (250 First Ave. Apt. 805

Charlestown MA 02129); AGARWAL, Vikas (C/o Taris Biomedical LLC

113 Hartwell Avenue

Lexington MA 02421)

(74) Gentjan Hasa

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

(57)

1. Një antimetabolit për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit invaziv të muskujve të fshikëzës në një individ përfshin administrimin te një individ të një sasive efektive të antimetabolitit, ku antimetaboliti dërgohet te fshikëza lokalisht, ku antimetaboliti është gemcitabin, dhe ku gemcitabina dërgohet në mënyrë të vazhduar në fshikëzën e individit nga 24 orë deri në 6 javë.

2. Antimetaboliti për përdorim sipas pretendimit 1, ku metoda më tej përfshin administrimin te një individ të një sasive efektive të një agjenti të dytë.

3. Antimetaboliti për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku gemcitabina dërgohet në mënyrë të vazhduar në fshikëzën e individit nga 24 orë në deri tre javë.

4. Antimetaboliti për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku gemcitabina dërgohet në mënyrë të vazhduar në fshikëzën e individit për 7 ditë.
5. Antimetaboliti për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku gemcitabina dërgohet në mënyrë të vazhduar në fshikëzën e individit për 3 javë.
6. Antimetaboliti për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku metoda përfshin një periudhë të parë të dhënies së gemcitabinës dhe një periudhë të dytë të dhënies së gemcitabinës.
7. Antimetaboliti për përdorim sipas pretendimit 6, ku:
  - (i) periudha e parë dhe e dytë e dhënies së gemcitabinës janë secila nga 7 ditë; ose
  - (ii) periudha e parë dhe e dytë e dhënies së gemcitabinës janë secila nga 3 javë; dhe/ose
  - (iii) periudha e parë dhe e dytë e dhënies së gemcitabinës janë të ndara nga një periudhë pushim prej 14 ditësh.
8. Antimetaboliti për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-7, ku antimetaboliti jepet në një fazë të parë të dërgimit me një përqindje të parë të dhënies të ndjekur nga një fazë e dytë e dërgimit me një përqindje të dytë dhënies.
9. Antimetaboliti për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-8, ku antimetaboliti jepet me një dozë nga rreth 1 mg në ditë në rreth 300 mg në ditë.
10. Antimetaboliti për përdorim sipas pretendimit 2, ose ndonjë pretendim i varur prej tij, ku agjenti i dytë është një agjent imunomodulues.
11. Antimetaboliti për përdorim sipas pretendimit 10, ku:
  - (a) agjenti imunomodulues është një frenues i pikës së kontrollit imunitar, sipas dëshirës ku frenuesi i pikës së kontrollit imunitar është një frenues i një proteine të pikës së kontrollit imunitar të zgjedhur nga PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, B- dhe atenuator i limfociteve-T (BTLA), Receptori frenues vrasës (KIR), GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, fosfatidilserina, CD27, TNF- $\alpha$ , CD33, Siglec-5, Siglec-7, Siglec-9, dhe Siglec- 11; ose
  - (b) agjenti imunomodulues është një agonist i një molekule imunologjike kostimuluese, sipas dëshirës ku molekula imunologjike kostimuluese është zgjedhur nga grupi i përbër prej CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, IL-10, TGF-beta, receptori TOR, proteina GITR e lidhur me TNFR e nxitur nga glukokortikoidet.
12. Antimetaboliti për përdorim sipas pretendimit 2, ku agjenti i dytë është një agjent i dytë kimioterapeutik, sipas dëshirës ku agjent i dytë kimioterapeutik është zgjedhur nga grupi i përbër prej paclitaxel, docetaxel dhe oxaliplatin.
13. Antimetaboliti për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-12, ku kanceri invaziv i muskujve të fshikëzës është kanceri i fshikëzës i avancuar lokalisht ose kancer i fshikëzës metastatik.
14. Antimetaboliti për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-13, ku metoda më tej përmban përcaktimin e raportit gemcitabin/metabolit në urinë, ku një raport nën një vlerë kufi është tregues i trajtimit efektiv.

(11) **11317**

(97) EP3849968 / 21/12/2022

(96) 19779240.1 / 12/09/2019

(22) 28/12/2022

(21) AL/P/ 2022/616

(54) **KARBOKSAMIDET 1H-INDAZOLE SI FRENUESE TË PROTEIN KINAZËS QË NDËRVEPRON ME RECEPTORIN (RIPK1)**

28/03/2023

(30) 201862730602 P 13/09/2018 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US

(72) MACOR, John E. (55 Commanders Drive Washington Crossing, Pennsylvania 18977); LUO, Guanglin (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543); DZIERBA, Carolyn Diane (c/o Bristol-Myers Squibb Company 100 Binney Street Cambridge, Massachusetts 02142); Junqing GUO (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); CHEN, Jie (c/o Bristol-Myers Squibb Company 100 Binney Street Cambridge, Massachusetts 02142); HART, Amy C. (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road

Princeton, New Jersey 08543); PITTS, William J. (1 Gladiola Circle Newtown, Pennsylvania 18940)

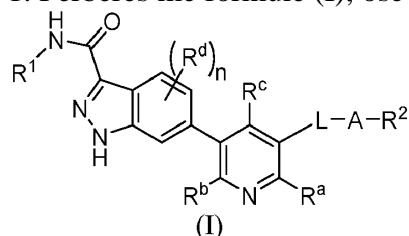
;SIT, Sing-Yuen (46 Harkins Lane Meriden, Connecticut 06450)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Përbërës me formulë (I), ose kripë e tyre, ku



R<sup>a</sup> është H, Cl, F ose C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi ose C<sub>1-4</sub> deuterioalkoksi;

R<sup>b</sup> është H, C<sub>1-3</sub> alkil, ose C<sub>1-3</sub> alkoksi; dhe

R<sup>c</sup> është H, ose C<sub>1-4</sub> alkil;

R<sup>d</sup> është në mënyrë të pavarur H, halo ose C<sub>1-3</sub> alkil;

R<sup>e</sup>, është në mënyrë të pavarur në çdo shfaqje, H, C<sub>1-4</sub> alkil, ose C<sub>1-4</sub> deuterioalkil;

R<sup>1</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> deuterioalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-piperidinil, C<sub>0-3</sub> alkil-pirrolidinil, C<sub>0-3</sub> alkil-morfolinil, ku alkili, cikloalkili, piperidinili, pirrolidinili ose morfolinili zëvendësohen në mënyrë të pavarur me 0-2 prej =O, halo, OH, C<sub>1-3</sub> alkil, C<sub>1-3</sub> deuterioalkil, ose NR<sup>1e</sup><sub>2</sub>;

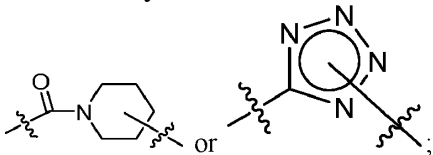
R<sup>1e</sup>, është në mënyrë të pavarur në çdo shfaqje, H, C<sub>1-4</sub> alkil, ose C<sub>1-4</sub> deuterioalkil;

L është -C(O)NR<sup>e</sup>-; dhe

A është A<sup>1</sup> ose -A<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-, ku A<sup>1</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C<sub>1-6</sub> deuterioalkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C<sub>1-6</sub> haloalkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-10</sub> cikloalkil-C<sub>0-3</sub>-alkil, C<sub>0-3</sub>-alkil-imidazolil, C<sub>0-3</sub>-alkil-pirrolidinil, C<sub>0-3</sub>-alkil-tetrahidropiranil, C<sub>0-3</sub>-alkil-piridinil, ku pirrolidinili zëvendësohet me 0-2 R<sup>8</sup>;

L<sup>1</sup> është -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>NH-, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -NR<sup>e</sup>-C(O)-, -NR<sup>e</sup>-C(O)O-, -NR<sup>e</sup>-C(O)NR<sup>e</sup>-, -SO<sub>2</sub>-, ose -NH-R<sup>e</sup>-;

ose në mënyrë alternative, -L-A- është



R<sup>2</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>0-3</sub>alkil-C<sub>6-10</sub> aril, C<sub>0-3</sub>alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, ose një C<sub>0-3</sub> alkil heterocikël 3 deri në 6 anëtarësh me 1-4 heteroatome të përpërzgjedhur nga N, S dhe O, ku ndonjë nga grupet aril, cikloalkil ose heterocikël zëvendësohet me 0-3 R<sup>2a</sup>;

R<sup>2a</sup> është halo, CN, =O, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, hidroksi-C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>1-6</sub> deuterioalkil, C<sub>1-6</sub> deuterioalkoksi, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> haloalkoksi, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>0-3</sub> alkil, C<sub>3-6</sub> halocikloalkil, C<sub>3-6</sub> cikloalkoksi, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>6-10</sub> aril, fenil-C<sub>1-3</sub> alkoksi-, C<sub>3-6</sub>

cikloalkil-C<sub>1-3</sub> deuterioalkoksi-, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>1-3</sub> haloalkoksi-, C<sub>1-6</sub> alkoksi-C<sub>1-3</sub> alkil-, C<sub>3-6</sub> cikloalkoksi-C<sub>1-3</sub> alkil-, C<sub>6-10</sub> aril-O-, fenil C<sub>1-4</sub> alkil-SO<sub>2</sub>-, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-SO<sub>2</sub>-, C<sub>6-10</sub> aril-S-, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>CO-, NHR<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, R<sup>5</sup>-C(O)-, R<sup>5</sup>-OC(O)-, R<sup>5</sup>-C(O)O-, R<sup>6</sup>-NH-C(O)O-, R<sup>7</sup>-OC(O)NH-, R<sup>6</sup>-NH-C(O)NR<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>NH-, R<sup>5</sup>-NHSO<sub>2</sub>-, heterocikël, heterocikël-O-, ose heterocikël-C<sub>0-6</sub> alkil-, ku çdo heterocikël është në mënyrë të pavarur një unazë 4-6 anëtarëshe me 1-2 heteroatome të përzgjedhur nga N, S dhe O, dhe ku çdo alkil, cikloalkil, fenil ose heterocikël zëvendësohet me 0-3 R<sup>2b</sup>;

R<sup>2b</sup>, në çdo shfaqje, është në mënyrë të pavarur halo, OH, C<sub>1-3</sub> alkil, C<sub>1-3</sub> alkoksi, hidroksi-C<sub>1-3</sub> alkoksi, hidroksi-C<sub>1-3</sub> alkil, C=O, C<sub>1-3</sub> haloalkil, ose C<sub>1-3</sub> haloalkoksi;

R<sup>5</sup> është, në mënyrë të pavarur në çdo shfaqje, H, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-fenil ose C<sub>1-6</sub> haloalkil;

R<sup>6</sup> është, në mënyrë të pavarur në çdo shfaqje, H, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-fenil;

R<sup>7</sup> është, në mënyrë të pavarur në çdo shfaqje, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-fenil;

R<sup>8</sup> është, në mënyrë të pavarur në çdo shfaqje, H, halo, C=O, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>3-6</sub> cikloalkil, fenil, një heterocikël 3 deri në 6 anëtarësh, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>CO, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)O-R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC(O)-R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC(O)-NH-R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)-OR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NH-R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHSO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, ku çdo heterocikël është në mënyrë të pavarur një unazë 4-6 anëtarëshe me 1-2 heteroatome të përzgjedhur nga N, S dhe O; dhe n është 0, 1 ose 2.

2. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose kripë e tij, ku

R<sup>d</sup> është në mënyrë të pavarur H ose F;

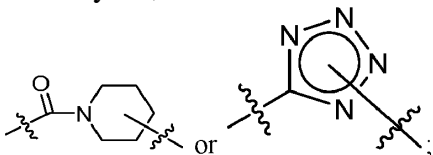
R<sup>1</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> deuterioalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-piperidinil, C<sub>0-3</sub> alkil-pirrolidinil, C<sub>0-3</sub> alkil-morfolinil, ku alkili, cikloalkili, piperidinili, pirrolidinili ose morfolinili zëvendësohen në mënyrë të pavarur me 0-2 prej =O, halo, OH, C<sub>1-3</sub> alkil, ose C<sub>1-3</sub> deuterioalkil;

L është -C(O)NR<sup>e</sup>-; dhe

A është A<sup>1</sup> ose -A<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-, ku A<sup>1</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C<sub>1-6</sub> deuterioalkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C<sub>1-6</sub> haloalkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-10</sub> cikloalkil-C<sub>0-3</sub>-alkil, C<sub>0-3</sub>-alkil-imidazolil, C<sub>0-3</sub>-alkil-pirrolidinil, C<sub>0-3</sub>-alkil-tetrahidropirani, C<sub>0-3</sub>-alkil-piridinil, ku pirrolidinili zëvendësohet me 0-2 R<sup>8</sup>;

L<sup>1</sup> është -O-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>e</sup>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -C(O)O-, -NR<sup>e</sup>-C(O)-, -SO<sub>2</sub>-, ose -N-R<sup>e</sup>-;

ose ndryshe, -L-A- është --



R<sup>2</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>0-3</sub>alkil-fenil, C<sub>0-3</sub>alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, ose një C<sub>0-3</sub> alkil-heterocikël 3 deri në 6 anëtarësh me 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, S dhe O, ku çdo grup fenil ose heterociklik zëvendësohet me 0-3 R<sup>2a</sup>;

R<sup>2a</sup> është halo, CN, =O, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, hidroksi-C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>1-6</sub> deuterioalkil, C<sub>1-6</sub> deuterioalkoksi, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> haloalkoksi, C<sub>1-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>0-3</sub> alkil, C<sub>3-6</sub> halocikloalkil, C<sub>3-6</sub> cikloalkoksi, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>1-3</sub> alkoksi-, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>1-3</sub> deuterioalkoksi-, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>1-3</sub> haloalkoksi-, C<sub>1-6</sub> alkoksi-C<sub>1-3</sub> alkil-, C<sub>3-6</sub> cikloalkoksi-C<sub>1-3</sub> alkil-, fenil-O-, C<sub>1-4</sub> alkil-SO<sub>2</sub>-, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-SO<sub>2</sub>-, C<sub>6-10</sub> aril-S-, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>CO-, NHR<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, R<sup>5</sup>-C(O)-, R<sup>6</sup>-NH-C(O)O-, R<sup>7</sup>-OC(O)NH-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>NH-, heterocikël-, heterocikël-O-, heterocikël-CH<sub>2</sub>-, ku çdo heterocikël është në mënyrë të pavarur një unazë 4-6 anëtarëshe me 1-2 heteroatome të përzgjedhur nga N, S dhe O, dhe ku çdo alkil, cikloalkil, fenil ose heterocikël zëvendësohet me 0-3 R<sup>2b</sup>;



R<sup>2b</sup>, në çdo shfaqje, është në mënyrë të pavarur C<sub>1-3</sub> alkil, C<sub>1-3</sub> alkoksi, hidroksi-C<sub>1-3</sub> alkoksi, halo, C=O, C<sub>1-3</sub> haloalkil, ose C<sub>1-3</sub> haloalkoksi;

R<sup>5</sup> është, në mënyrë të pavarur në çdo shfaqje, H, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-fenil;

R<sup>6</sup> është, në mënyrë të pavarur në çdo shfaqje, H, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-fenil;

R<sup>7</sup> është, në mënyrë të pavarur në çdo shfaqje, H, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-fenil;

R<sup>8</sup> është F, =O ose C<sub>1-3</sub> alkil dhe

n është 0, 1 ose 2.

3. Një përbërës sipas pretendimeve 1-2, ose kripë e tij, ku

A<sup>1</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C<sub>1-6</sub> deutoalkil i zëvendësuar me 0-1 OH, ose C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil; dhe

L<sup>1</sup> është -O-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>e</sup>-, ose -SO<sub>2</sub>NH-.

4. Një përbërës sipas pretendimit 1-3, ose kripë e tij, ku

R<sup>a</sup> është H, C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi ose C<sub>1-4</sub> deutoalkoksi;

R<sup>b</sup> është H, ose C<sub>1-3</sub> alkil; dhe

R<sup>c</sup> është H.

5. Një përbërës sipas pretendimit 4, ose kripë e tij, ku

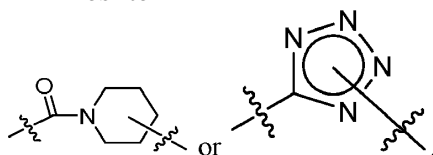
R<sup>1</sup> është C<sub>1-3</sub> alkil, C<sub>1-3</sub> deutoalkil, ose C<sub>0-1</sub> alkil-ciklopropil;

R<sup>2</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil, fenil, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, ose një (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocikël -3 deri në 6 anëtarësh, ku heterocikli përzgjidhet nga morfolinil, tetrahidro-2H-pirani, ose piroidinil, ku çdo grup fenil ose heterocikël zëvendësohet me 0-3 R<sup>2a</sup>; dhe

R<sup>2a</sup> është F, Cl, CN, =O, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>1-6</sub> deutoalkil, C<sub>1-3</sub> deutoalkoksi, C<sub>1-2</sub> haloalkil, C<sub>1-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>0-3</sub> alkil, C<sub>3-6</sub> cikloalkoksi, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>1-3</sub> alkoksi-, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>1-3</sub> deutoalkoksi-, C<sub>3-6</sub> cikloalkoksi-C<sub>1-3</sub> alkil-, fenil, C<sub>1-4</sub> alkil-SO<sub>2</sub>-, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-SO<sub>2</sub>-, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>CO-, NHR<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, R<sup>5</sup>-C(O)-, R<sup>6</sup>-OC(O)-NH-, R<sup>7</sup>-NHC(O)-O-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperizinil, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-morfolinil, ku çdo alkil, cikloalkil, fenil ose heterocikël zëvendësohet me 0-3 R<sup>2b</sup>.

6. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose kripë e tij, ku

-L-A- është --



7. Një përbërës sipas pretendimit 6, ose kripë e tij, ku

R<sup>a</sup> është H, Cl, F ose C<sub>1-4</sub> alkil, C<sub>1-4</sub> alkoksi ose C<sub>1-4</sub> deutoalkoksi;

R<sup>b</sup> është H, C<sub>1-3</sub> alkil, ose C<sub>1-3</sub> alkoksi; dhe

R<sup>c</sup> është H, ose C<sub>1-4</sub> alkil;

R<sup>1</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> deutoalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, C<sub>0-3</sub> alkil-piperidinil, C<sub>0-3</sub> alkil-pirrolidinil, C<sub>0-3</sub> alkil-morfolinil, ku alkili, cikloalkili, piperidinili, pirrolidinili ose morfolinili zëvendësohen në mënyrë të pavarur me 0-2 prej =O, halo, OH, C<sub>1-3</sub> alkil, C<sub>1-3</sub> deutoalkil, ose N(R<sup>1c</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> është C<sub>0-3</sub>alkil-fenil, C<sub>0-3</sub>alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil, ose një C<sub>0-3</sub> alkil heterocikël -3 deri në 6 anëtarësh, ku heterocikli përzgjidhet nga morfolinil, tetrahidro-2H-pirani, ose piroidinil, ku secili nga grupet fenil ose heterociklik zëvendësohet me 0-3 R<sup>2a</sup>; dhe

R<sup>2a</sup> është F, Cl, CN, =O, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>1-6</sub> deutoalkil, C<sub>1-3</sub> deutoalkoksi, C<sub>1-2</sub> haloalkil, C<sub>1-3</sub> alkil-C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>0-3</sub> alkil, C<sub>3-6</sub> cikloalkoksi, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>1-3</sub> alkoksi-, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-C<sub>1-3</sub> deutoalkoksi-, C<sub>3-6</sub> cikloalkoksi-C<sub>1-3</sub> alkil-, fenil C<sub>1-4</sub> alkil-SO<sub>2</sub>-, C<sub>3-6</sub> cikloalkil-SO<sub>2</sub>-, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>CO-, NR<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, R<sup>5</sup>-C(O)-, R<sup>6</sup>-OC(O)-NH-, R<sup>7</sup>-NHC(O)-O-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>NH-,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperizinil, ose -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-morfolinil, ku çdo alkil, cikloalkil, fenil ose heterocikël zëvendësohet me 0-3 R<sup>2b</sup>.

8. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose kripë e tij, ku përbërja përzgjidhet nga
- N-[(1,1,2,2,2-deuteroetil]-6-(5-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]}(2,2,2-deutero)etil}karbamoi]-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;
- (R)-N-(etil-d<sub>3</sub>)-6-(6-(metoksi-d<sub>3</sub>)-5-((1-(2-(trifluormetoksi)fenil)etil) karbamoi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;
- (R)-6-(6-(metoksi-d<sub>3</sub>)-5-((1-(3-(trifluormetil)fenil)etil)karbamoi)piridin-3-il)-N-(metil-d<sub>3</sub>)-1H-indazol-3-karboksamid;
- (R)-6-(5-((1-(2-fluor-5-(trifluormetil)fenil)etil-2,2,2-d<sub>3</sub>)karbamoi)-6-(metoksi-d<sub>3</sub>)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- (S)-6-(5-((1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)etil)karbamoi)-6-(metoksi-d<sub>3</sub>)piridin-3-il)-N-(metil-d<sub>3</sub>)-1H-indazol-3-karboksamid;
- (R)-6-(5-((1-(2-fluor-5-(trifluormetil)fenil)etil)karbamoi)-6-(metoksi-d<sub>3</sub>)piridin-3-il)-N-(metil-d<sub>3</sub>)-1H-indazol-3-karboksamid;
- (R)-6-(6-(metoksi-d<sub>3</sub>)-5-((1-(2-(trifluormetoksi)fenil)etil)karbamoi)piridin-3-il)-N-(metil-d<sub>3</sub>)-1H-indazol-3-karboksamid;
- (R)-6-(6-(metoksi-d<sub>3</sub>)-5-((1-(3-(trifluormetoksi) fenil)etil)karbamoi)piridin-3-il)-N-(metil-d<sub>3</sub>)-1H-indazol-3-karboksamid;
- (R)-6-(5-((1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)etil-2,2,2-d<sub>3</sub>)karbamoi)-6-(metoksi-d<sub>3</sub>)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- (S)-6-(5-((1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)etil-2,2,2-d<sub>3</sub>)karbamoi)-6-(metoksi-d<sub>3</sub>)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- (R)-6-(6-(metoksi-d<sub>3</sub>)-5-((1-(3-(trifluormetoksi)fenil)etil-2,2,2-d<sub>3</sub>)karbamoi)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- 6-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-difluorciklobutankarbonil)-4-fluorpirrolidin-3-il)karbamoi)-6-metoksi d<sub>3</sub>-piridin-3-il)-N-metil d<sub>3</sub> -1H-indazol-3-karboksamid;
- (R)-N-ciklopropil-6-(6-metoksi d<sub>3</sub>-5-((1-(2-(trifluormetoksi)fenil)etil)karbamoi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;
- (R)-6-(6-metoksi d<sub>3</sub>-5-((1-(3-(trifluormetoksi)fenil)etil)karbamoi)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- 6-(6-metoksi d<sub>3</sub>-5-((1-(2-(trifluormetoksi)fenil)etil)karbamoi)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- 6-(6-metoksi D<sub>3</sub>-5-((2-(trifluormetoksi)benzil D<sub>2</sub>) karbamoi)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- 6-(6-metoksi-5-((3-pivalamidocikloheksil)karbamoi) piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- 6-(6-metoksi-5-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- 6-(5-(2-(1-(4-fluorfenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-6-metoksipiridin-3-il)-N-(metil-d<sub>3</sub>)-1H-indazol-3-karboksamid;
- 6-[5-(2-benzil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- 6-{6-metoksi-5-[(3-fenilcikloheksil)karbamoi]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- (rac)-N-izopropil-6-(6-metoksi d<sub>3</sub>-5-((1-(2-(trifluormetoksi)fenil)etil)karbamoi)piridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;
- N-(4-(dimetil d<sub>6</sub>-amino)cikloheksil)-6-(6-metoksi d<sub>3</sub>-5-((1-(3-(trifluormetoksi)fenil)etil)karbamoi)piridin-3-il)-1H-indazol -3-karboksamid;
- 4-fluor-6-[6-metoksi-5-({1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil} karbamoi)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;
- 6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1S)-1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoi}piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid ;

tert-butil 3-{[2-(deutero)metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il]formamido}propanoat;  
6-(5-{{(3S)-3-(4-klorofenil)-3-hidroksipropil]karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
tert-butil 3-{[2-(deutero)metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il]formamido}-2,2-dimetilpropanoat;  
tert-butil (3R)-3-{[2-(deutero)metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il]formamido}butanoat;  
6-(5-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil]karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil]karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[2-(trifluormetil)fenil]etil]karbamoil}piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[3-(trifluormetil)fenil]etil]karbamoil}piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1S)-1-[3-(trifluormetil)fenil]etil]karbamoil}piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[5-({1-[5-fluor-2-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil)-6-(deutero)metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-({6-metoksi-5-[(3-fenilbutil)karbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid);  
6-(5-{{3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)propil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{3-(3,4-difluorfenil)-3-hidroksipropil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{3-(4-fluorfenil)butil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[5-({[2-(3-fluorfenil)ciklopropil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[5-({[(1S,2S)-2-(4-fluorfenil)ciklopropil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[5-({[(1S,2S)-2-(4-fluorfenil)ciklopropil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{(1R,2S)-2-fenilciklopropil]karbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{(1S,2R)-2-fenilciklopropil]karbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{2-(fenilsulfamoil)etil]karbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[5-({[2-(3-fluorfenil)ciklopropil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid, cis,;  
6-[5-({[2-(3-fluorfenil)ciklopropil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid, cis,;  
6-[5-({[4-fluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[(1S,2R)-2-fenilciklopropil]metil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({(1R,2S)-2-fenilciklopropil}metil)karbamoil]piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[2-(morfolin-4-il)fenil]metil)karbamoil]piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-{5-({[2-[(dimetilamino)metil]fenil}metil)karbamoil]-6-metoksipiridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-{6-metoksi-5-[(3-fenoksipropil)karbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-{5-[(2-hidroksi-3-fenoksipropil)karbamoil]-6-metoksipiridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-{5-({[2-[4-(hidroksimetil)piperidin-1-il]fenil}metil)karbamoil]-6-metoksipiridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{[2-metoksifenil]metil}karbamoil})piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[2-(2-metilpropoksi)fenil]metil)karbamoil]piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{[3-(tert-butoksi)propil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{[3-(oksan-2-iloksi)propil]karbamoil})piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{[3-(cikloheksiloksi)propil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{[3-(4-fluorfenoksi)propil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{[3-(2-metilpropoksi)propil]karbamoil})piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{[3-(5-kloropiridin-2-il)-3-hidroksiopropil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{[2-metanesulfonyl]fenil}metil}karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{[(1S,3R)-3-fenilciklopentil]karbamoil})piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[1-(fenoksimetil)ciklopropil]metil)karbamoil]piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[2-(propan-1-sulfonyl)fenil]metil)karbamoil]piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[5-({[(1R,2R)-2-(4-fluorfenil)ciklopropil]metil)karbamoil]-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid, trans ;  
6-[5-({[1-(4-fluorfenil)ciklopropil]metil)karbamoil]-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-{6-metoksi-5-({[1-[2-(trifluormetoksi)fenil]ciklopropil}metil)karbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
tert-butyl N-[2-({[2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)metil]fenil}karbamate;  
tert-butyl 3-({[2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)propanoate;  
6-[6-metoksi-5-({[2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]metil)karbamoil]piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[2-metoksi-5-(trifluormetil)fenil]metil)karbamoil]piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
tert-butyl N-[(1R,2S)-2-({[2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)metil]cikloheksil] karbamate;

6-[5-({[2-(difluormetoksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{(2-feniloksan-3-il)metil}karbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[2-(propan-2-sulfonil)fenil]metil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{(2,2-dimetilcikloheksil)metil}karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{(2-etilfenil)metil}karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{(2-tert-butiloksan-3-il)metil}karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{(2-cianofenil)metil}karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[5-({[2-(ciklopropilsulfamoil)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[5-({[2-(ciklobutilmetoksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{[3-(2,2,2-trifluoretoksi)cikloheksil]karbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
etil3-({2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)-2,2-dimetilpropanoat;  
6-(5-{{[3,5-difluor-2-metoksifenil]metil}karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
tert-butil 3-({2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)-2,2-dimetilpropanoat;  
6-{5-[2-{{(4-fluorfenil)metil}karbamoil}-2,2-dimeteil}karbamoil]-6-metoksipiridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid ;  
6-[6-metoksi-5-({[3-(trifluormetoksi)fenil]metil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
-[6-metoksi-5-({[2-(propan-2-iloksi)fenil]metil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{(2-metoksipiridin-3-il)metil}karbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-{6-metoksi-5-[3-feniladamantan-1-il]karbamoil}piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[1-(3,3,3-trifluor-2,2-dimetilpropanoil)pirrolidin-2-il]metil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{[3-(morfolin-4-karbonil)cikloheksil]karbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(6-metoksi-5-{{[3-(pirrolidin-1-karbonil)cikloheksil]karbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({1-[3-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[3-(trifluormetil)fenil]metil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{{[2,2-difluor-3-(propan-2-iloksi)propil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[5-({[4-fluor-3-(trifluormetil)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({1-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[3-(ciklopropilmetoksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[3-(ciklopentiloksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({[2-(trifluormetil)fenil]metil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({1-[2-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[2-(ciklopentilmetoksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({[3-(propan-2-iloksi)fenil]metil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[2-(ciklobutilmetoksi)piridin-3-il]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[2-(cikloheksiloksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[2-fluor-3-(trifluormetil)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[3-(ciklobutilmetoksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-({[2,2-dimetilciklopentil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[3-(ciklobutilmetoksi)piridin-2-il]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-{6-metoksi-5-[3-fenoksicikloheksil]karbamoil}piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[2-fluor-3-(trifluormetoksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-({[3-(dimetilkarbamoil)cikloheksil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-({[3-(dietilkarbamoil)cikloheksil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[3-[etil(metil)karbamoil]cikloheksil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[3-[(ciklopropilmetil)(propil)karbamoil]cikloheksil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[3-[(ciklobutilmetil)(etil)karbamoil]cikloheksil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[3-[(ciklopropil(metil)karbamoil]cikloheksil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[3,5-difluor-2-(propan-2-iloksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid ;

6-[5-({[2-fluor-6-(propan-2-iloksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({1-[2-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({[5-fluor-2-(propan-2-iloksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-{6-metoksi-5-[(2-[(3-metilciklopentil)oksi]fenil)metil]karbamoil}piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-{[3-(3,3-difluorazetidine-1-karbonil)cikloheksil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
cikloheksil 1-[(2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)metil]ciklopropan-1-karboksilat;  
6-{5-[(3S)-3-[(4-fluorfenil)metil]piperidin-1-karbonil]-6-metoksipiridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
tert-butil 4-[(2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)butanoat;  
tert-butil (3S)-3-{2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridine-3-amido}pirrolidin-1-karboksilat;  
6-[5-({[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-{5-[(cikloheksilmetil)karbamoil]-6-metoksipiridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
tert-butil (3S)-3-[(2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)butanoat;  
ciklopentil 1-[(2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)metil]ciklopropan-1-karboksilat;  
tert-butil (3R)-3-[(2-metoksi-5-[3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)butanoat;  
6-[5-({3-[ciklopropil(ciklopropilmetil)karbamoil]propil}karbamoil)-6-metoksipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[4-(trifluormetil)piridin-2-il]metil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
tert-butil 3-[(5-[4-fluor-3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]-2-metoksipiridin-3-il}formamido)-2,2-dimetilpropanoat;  
6-(5-{[(3S)-3-(4-klorofenil)-3-hidroksipropil]karbamoil}-6-metoksipiridin-3-il)-4-fluor-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid ;  
tert-butil (3S)-3-[(5-[4-fluor-3-(metilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]-2-metoksipiridin-3-il}formamido)butanoat;  
4-fluor-6-[6-metoksi-5-({1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
oksan-4-il3-[(2-metoksi-5-{3-[(deutero)metilkarbamoil]-1H-indazol-6-il}piridin-3-il)formamido]-2,2-dimetilpropanoat;  
tert-butil 3-[(2-metoksi-5-{3-[(deutero)metilkarbamoil]-1H-indazol-6-il}piridin-3-il)formamido]-2,2-dimetilpropanoat;  
tert-butil 3-[(2-metoksi-5-{3-[(deutero)metilkarbamoil]-1H-indazol-6-il}piridin-3-il)formamido]propanoat;  
6-[6-metoksi-5-({1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil)piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil)piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-[6-metoksi-5-({[2-(trifluormetoksi)fenil]metil}karbamoil)piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;  
N-metil-6-(6-metil-5-[(1S,3R)-3-fenilciklopentil]karbamoil}piridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;  
N-metil-6-[6-metil-5-({1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-metil-6-[6-metil-5-({ 1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil } karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({ [2-(ciklopentiloksi)-5-fluorfenil]metil } karbamoil)-6-metilpiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-2-metil-5-({ 1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil } karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-({ [2,2-dimetilciklopentil]metil } karbamoil)-6-metoksi-2-metilpiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-2-metil-5-({ [3-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[5-({ [2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)-6-metoksi-2-metilpiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[2,6-dimetil-5-({ 1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil } karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[2,6-dimetil-5-({ 1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil } karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[2,6-dimetil-5-({ 1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil } karbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-karboksamid;

tert-butil 3-[(5-{ 3-[(ciklopropilmetil]karbamoil)-1H-indazol-6-il }-2-(deutero)metoksipiridin-3-il)formamido]propanoat;

N-(ciklopropilmetil)-6-[6-(deutero)metoksi-5-({ 1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil } karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-({ [(3S)-3-(4-klorofenil)-3-hidroksipropil]karbamoil }-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-(ciklopropilmetil)-1H-indazol-3-karboksamid;

N-(ciklopropilmetil)-6-[6-(deutero)metoksi-5-({ 1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil } karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-etil-6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1R)-1-ciklopropiletil]-6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-(ciklopropilmetil)-6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-N-[3-(morfolin-4-il)propil]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-butyl-6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-N-propil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-N-[3-(2-oksopirrolidin-1-il)propil]-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoretil)-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-N-(propan-2-il)-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-N-[5-okso-1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-(2-hidroksietil)-6-[6-metoksi-5-({ [2-(trifluormetoksi)fenil]metil } karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;



N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6-metoksi-5-({2-(trifluormetoksi)fenil}metil)karbamoil]piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[4-(dietilamino)cikloheksil]-6-[6-metoksi-5-({2-(trifluormetoksi)fenil}metil)karbamoil]piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[4-(dimetilamino)cikloheksil]-6-[6-metoksi-5-({2-(trifluormetoksi)fenil}metil)karbamoil]piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({2-(trifluormetoksi)fenil}metil)karbamoil]piridin-3-il]-N-(1-metil-5-okso-pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;

N-{4-[di(deutero)metilamino]cikloheksil}-6-[6-metoksi-5-({2-(trifluormetoksi)fenil}metil)karbamoil]piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-metoksi-5-({2-(trifluormetoksi)fenil}metil)karbamoil]piridin-3-il]-N-[(1r,4r)-4-hidroksicikloheksil]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-(5-{{(3R,4S)-1-(3,3-difluorciklobutankarbonil)-4-fluorpirrolidin-3-il}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-{{(3R,4S)-1-(3,3-difluorciklobutankarbonil)-4-fluorpirrolidin-3-il}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-N-(3,3-difluorciklobutil)-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-{{(3R,4S)-1-(3,3-difluorciklobutankarbonil)-4-fluorpirrolidin-3-il}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-{{(3R,4S)-1-(3,3-difluorciklobutankarbonil)-4-fluorpirrolidin-3-il}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-N-(2-fluor-2-metilpropil)-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-(5-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

tert-butil (3S)-3-({5-[3-(ciklopropilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]-2-(deutero)metoksi-piridin-3-il}formamido)butanoat;

tert-butil (3R)-3-({5-[3-(ciklopropilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]-2-(deutero)metoksi-piridin-3-il}formamido)butanoat;

N-ciklopropil-6-[6-(deutero)metoksi-5-({1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-{{(3S)-3-(4-klorofenil)-3-hidroksipropil}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-N-ciklopropil-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-(5-{{(3R,4S)-1-(3,3-difluorciklopentankarbonil)-4-fluorpirrolidin-3-il}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

tert-butil 3-({5-[3-(ciklopropilkarbamoil)-1H-indazol-6-il]-2-(deutero)metoksi-piridin-3-il}formamido)-2,2-dimetilpropanoat;

N-ciklopropil-6-(5-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil}piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid ;

N-ciklopropil-6-(5-{{3-(3,3-difluorpirrolidin-1-karbonil)cikloheksil}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-[6-(deutero)metoksi-5-{{3-(pirrolidin-1-karbonil)cikloheksil}karbamoil}piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[3-(trifluormetoksi)fenil]}(2,2,2-deutero)etil}karbamoil}piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-(5-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]}(2,2,2-deutero)etil}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-(5-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]}(2,2,2-deutero)etil}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-(5-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]}(2,2,2-deutero)etil}karbamoil})-6-(deutero)metoksi-piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-ciklopropil-6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[2-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid ;

N-ciklopropil-6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[3-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid ;

N-ciklopropil-6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1S)-1-[3-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid ;

6-[5-{{1-[5-fluor-2-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1S)-1-[3-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](2,2,2-deutero)etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-deutero)etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[3-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-deutero)etil}karbamoil}piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[2-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1S)-1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil}piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1S)-1-[3-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-deutero)etil}karbamoil}piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-deutero)etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

6-(5-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](2,2,2-deutero)etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[5-{{1-[5-fluor-2-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[3-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1S)-1-[3-(trifluormetil)fenil]etil}karbamoil}piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[3-(trifluormetoksi)fenil]etil}karbamoil}piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6-(deutero)metoksi-5-{{(1R)-1-[3-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-deutero)etil}karbamoil}piridin-3-il]-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-deutero)etil}karbamoil}-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;

N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-[[1R]-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](2,2,2 -deutero)etil]karbamoil)-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;  
N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6-(deutero)metoksi-5-[[1R]-1-[2-(trifluormetil)fenil]etil]karbamoil]piridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;  
N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-[[1S]-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](2,2,2 -deutero)etil]karbamoil)-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;  
6-(5-[[3R]-3-(4-klorofenil)-3-hidroksipropil]karbamoil)-6-(deutero)metoksipiridin-3-il)-N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-1H-indazol-3-karboksamid; dhe  
tert-butil(3S)-3-[[5-(3-[[1,1,2,2,2-deutero)etil]karbamoil)-1H-indazol-6-il]-2-(deutero)metoksipiridin-3-il]formamido}butanoat.

9. Një përbërje farmaceutike që përmban një ose më shumë përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, dhe një bartës farmaceutikisht të pranueshëm.

10. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në terapi.

11. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekimin e një sëmundjeje, ku sëmundja përzgjidhet nga sëmundja inflamatore e zorrëve, koliti ulceroz, sëmundja e Crohn-it, psoriasis, artriti reumatoid (RA) dhe infarkti.

(11) **11319**

(97) EP3512518 / 26/10/2022

(96) 17850245.6 / 12/09/2017

(22) 28/12/2022

(21) AL/P/ 2022/617

(54) **FORMULIME TË BUPRENORFINËS ME ÇLIRIM TË VAZHDUESHËM**

28/03/2023

(30) 201662394168 P 13/09/2016 US

(71) Alar Pharmaceuticals Inc.

Rm. 312, 3F., No. 19, Keyuan Rd, Xitun Dist, Taichung City, 40763, TW

(72) LIN, Tong-Ho (No. 3, Aly. 27, Ln. 30, Sec. 4, Xinyi Rd., Da'an Dist. , Taipei City 106); WEN, Yung-Shun (No. 3, Aly. 27, Ln. 30, Sec. 4, Xinyi Rd., Da'an Dist. , Taipei City 106) ;LIANG, Jui-Wei (No. 3, Aly. 27, Ln. 30, Sec. 4, Xinyi Rd., Da'an Dist. , Taipei City 106)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim farmaceutik i injektueshëm, që përfshin:

një tretësirë të 3-acil-buprenorfinës, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, në një tretës organik biokompatibël, ku kompozimi farmaceutik i injektueshëm shfaq një profil me çlirim të qëndrueshëm që zgjat mbi një javë kur njektohet te një pacient ose një kafshë, ku tretësi organik biokompatibël është zgjedhur nga grupi i përbërë prej N-metil-2-pirrolidon, etil acetat, dhe benzil benzoat.

2. Kompozimi farmaceutik i injektueshëm sipas pretendimit 1, ku grupi acil përfshin një grup alkilkarbonil, një pjesë alkil e grupit alkilkarbonil është një varg i drejtë, varg i degëzuar, që ka 1-20 atome karbon.

3. Kompozimi farmaceutik i injektueshëm sipas pretendimit 1, ku grupi acil përfshin një grup arilkarbonil, ku një pjesë aril e grupit arilkarbonil është një grup aromatik që ka 6-18 karbone.

4. Kompozimi farmaceutik i injektueshëm sipas pretendimit 3, ku 3-acil buprenorfina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, është e pranishme në një përqendrim prej 1-99% w/v.

5. Kompozimi farmaceutik i injektueshëm sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, më tej që përfshin një konservues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej metilparaben, propilparaben dhe benzilalkool.

6. Kompozimi farmaceutik i injektueshëm sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku kompozimi farmaceutik i injektueshëm është formuluar për injektim subkutan, intramuskular ose intradermal.
7. Një kompozim farmaceutik i injektueshëm sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-6 për përdorim në trajtimin e varësisë ndaj opioideve, dhimbjes, ose depresionit, që përfshin administrimin te një subjekt në nevojë të tij të një sasive terapeutikisht efektive të kompozimit farmaceutik të injektueshëm sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-6.
8. Kompozimi farmaceutik i injektueshëm për përdorim sipas pretendimit 7, ku administrimi është një herë në javë ose një herë në dy javë.
9. Kompozimi farmaceutik i injektueshëm për përdorim sipas pretendimit 7, ku administrimi është një herë në muaj, një herë në tre muaj, ose një herë në gjashtë muaj

(11) **11320**

(97) EP3596041 / 02/11/2022

(96) 18715412.5 / 15/03/2018

(22) 28/12/2022

(21) AL/P/ 2022/618

(54) **PËRBËRJA DHE KOMPOZIMET PËR TRANSPORTIN BRENDAQELIZOR TË AGJENTËVE TERAPEUTIKË**

28/03/2023

(30) 201762471937 P 15/03/2017 US and 201762475140 P 22/03/2017 US

(71) ModernaTX, Inc.

200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, US

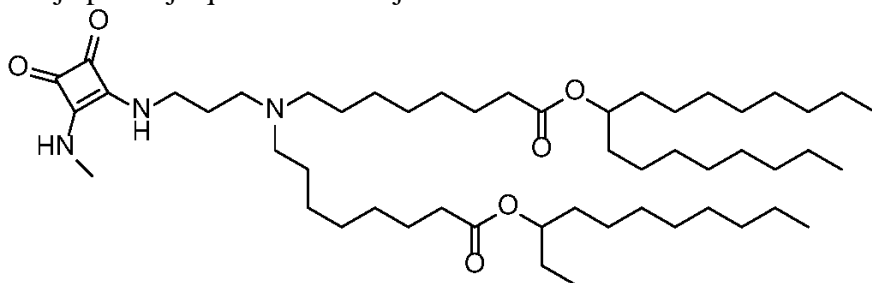
(72) CORNEBISE, Mark (ModernaTX Inc., 200 Technology Square, Cambridge Massachusetts 02139); KUMARASINGHE, Ellalahewage Sathyajith (ModernaTX Inc., 200 Technology Square, Cambridge Massachusetts 02139) ;BENENATO, Kerry E. (ModernaTX Inc., 200 Technology Square, Cambridge Massachusetts 02139)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje që është Përbërja 301:



(Përbërja 301),

ose një kripë ose izomer i saj.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku kripa është një kripë farmaceutikisht e pranueshme.
3. Një kompozim nanogramcash që përfshin një përbërës lipid i cili përfshin përbërjen e pretendimit 1.
4. Kompozimi i nanogramcave i pretendimit 3, ku përbërësi lipid përfshin më tej një fosfolipid.
5. Përbërja e nanogramcave e pretendimit 4, ku fosfolipidi zgjidhet nga grupi që përbëhet nga  
1,2-dilinoil-sn-glicero-3-fosfokoline (DLPC),  
1,2-dimiristoil-sn-glicero-fosfokoline (DMPC),  
1,2-dioloil-sn-glicero-3-fosfokoline (DOPC),

1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfokoline (DPPC),  
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokoline (DSPC),  
1,2-diundekanoil-sn-glicero-fosfokoline (DUPC),  
1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfokoline (POPC),  
1,2-di-O-oktadecenil-sn-glicero-3-fosfokoline (18:0 PC Dieter),  
1-oleoil-2-kolesterilhemisuccinoil-sn-glicero-3-fosfokoline (OChemsPC),  
1-heksadecil-sn-glicero-3-fosfokoline (C16 Lyso PC),  
1,2-dilinolenoil-sn-glicero-3-fosfokoline,  
1,2-diarakidonoil-sn-glicero-3-fosfokoline,  
1,2-didokosaheksaenoil-sn-glicero-3-fosfokoline,  
1,2-dioloil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine (DOPE),  
1,2-difitanoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine (ME 16.0 PE),  
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine,  
1,2-dilinoleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine,  
1,2-dilinolenoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine,  
1,2-diarakidonoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine,  
1,2-didokosaheksaenoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamine,  
1,2-dioloil-sn-glicero-3-fosfo-rac-(1-glicerol) kripë natriumi (DOPG),  
sfingomielina dhe  
përzierjet e tyre;

në mënyrë opsionale ku fosfolipidi është DSPC ose DOPE.

6. Kompozimi i nanogrimcave i pretendimit 4, ku përbërësi lipid përfshin më tej një lipid strukturor.

7. Kompozimi i nanogrimcave i pretendimit 6, ku lipidi strukturor është zgjedhur nga grupi i përbërë nga kolesterol, fekosteroli, sitosteroli, ergosteroli, kampesteroli, stigmasteroli, brasikasteroli, tomatidina, acidi ursolik, alfa-tokoferoli dhe përzierjet e tyre; ku në mënyrë opsionale lipidi strukturor është kolesterol.

8. Kompozimi i nanogrimcave i pretendimit 6, ku përbërësi lipid përfshin më tej një lipid PEG.

9. Kompozimi i nanogrimcave i pretendimit 8, ku lipidi PEG është zgjedhur nga grupi i përbërë nga një fosfatidiletanolamine e modifikuar me PEG, një acid fosfatidik të modifikuar me PEG, një ceramid të modifikuar me PEG, një dialkilamine e modifikuar me PEG, një diacilglicerol i modifikuar me PEG, një dialkilglicerol i modifikuar me PEG dhe përzierjet e tyre.

10. Kompozimi i nanogrimcave i pretendimit 8, ku përbërësi lipid përfshin:

(a) rreth 30 mol % deri në rreth 60 mol % Përbërja në fjalë 301, rreth 0 mol % deri në rreth 30 mol % fosfolipid, rreth 18,5 mol % deri në rreth 48,5 mol % lipid strukturor dhe rreth 0 mol % deri në rreth 10 mol % PEG lipid;

(b) rreth 35 mol % deri në rreth 55 mol % Përbërja në fjalë 301, rreth 5 mol % deri në rreth 25 mol % fosfolipid, rreth 30 mol % deri në rreth 40 mol % lipid strukturor, dhe rreth 0 mol % deri në rreth 10 mol % PEG lipid; ose

(c) rreth 50 mol % Përbërja në fjalë 301, rreth 10 mol % fosfolipid, rreth 38.5 mol % lipid strukturor dhe rreth 1.5 mol % lipid PEG.

11. Kompozimi i nanogrimcave i çdonjërit prej pretendimeve 3-10, që përfshin më tej një agjent terapeutik dhe/ose profilaktik.

12. Kompozimi i nanogrimcave i pretendimit 11, ku agjenti terapeutik dhe/ose profilaktik është:

(a) një acid nukleik;

(b) një acid ribonukleik (ARN);

(c) një acid ribonukleik (ARN) i zgjedhur nga grupi i përbërë nga një ARN e vogël interferuese (siARN), një ARN interferuese asimetrike (aiARN), një mikroARN (miARN), një ARN e substratit Dicer (dsARN), një ARN e vogël e flokëve (shARN), një ARN mesazhere (mARN) dhe përzierjet e tyre;

(d) një ARN mesazhere (mARN);

- (e) një ARN mesazhere (mRNA) e cila përfshin një ose më shumë nga një lak rrjedhës, një nukleozid që përfundon zinxhirin, një sekuencë poliA, një sinjal poliadenilimi dhe/ose një strukturë kapak 5'.
13. Kompozimi i nanogrimcave i pretendimit 12, ku:
- (a) efikasiteti i enkapsulimit të agentit terapeutik dhe/ose profilaktik është të paktën 80% ose të paktën 90%;
  - (b) raporti wt/wt i përbërësit lipid ndaj mRNA është nga rreth 10:1 deri në rreth 60:1, ose është rreth 20:1; ose
  - (c) raporti N:P është nga rreth 2:1 në rreth 30:1, ose është rreth 5.67:1.
14. Një kompozim farmaceutik që përfshin kompozimin e nanogrimcave të çdonjërit prej pretendimeve 3-13 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
15. Kompozimi i nanogrimcave i çdonjërit prej pretendimeve 3-13, për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundjeje ose çrregullimi në një gjitar që ka nevojë për të.

(11) **11321**

(97) EP3573948 / 05/10/2022

(96) 18704352.6 / 24/01/2018

(22) 30/12/2022

(21) AL/P/ 2022/620

(54) **METODA TË PËRGATITJES SË PREJARDHËSVE CITOTOKSIKË TË BENZODIAZEPINËS**

28/03/2023

(30) 201762450270 P 25/01/2017 US

(71) Immunogen, Inc.

830 Winter Street, Waltham, MA 02451, US

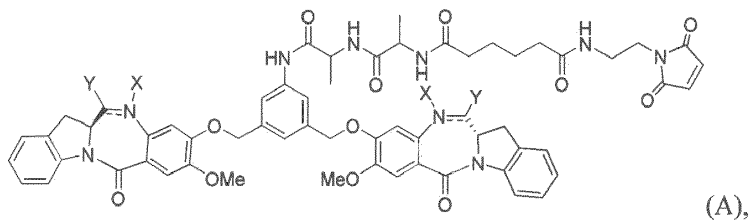
(72) GÉRARD, Baudouin (27 Silk Street, Arlington MA, 02474); SHIZUKA, Manami (253 Payson Road, Belmont, MA 02478 ); MILLER, Michael, Louis (4 Maymont Drive, Framingham, MA 01701 ); SILVA, Richard, A. (587 Greendale Avenue, Needham, MA 02492)

(74) Fatos DEGA

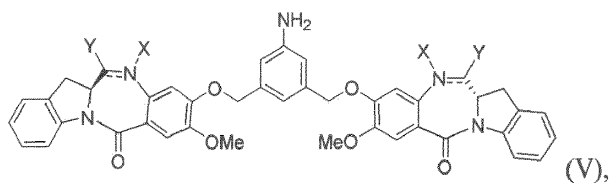
Rr."Nikolla Tupe", N.2, H.4, A.30, Tiranë, Tiranë

(57)

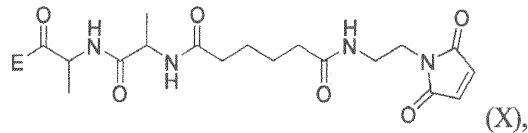
1. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (A):



ose një kripte të saj, që përfshin reaksionin e një përbërje të formulës (V):



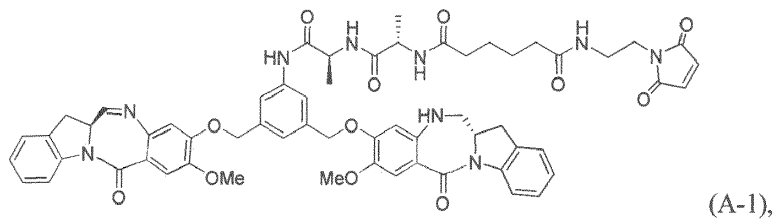
ose një kripte e saj, me një përbërje të formulës (X):



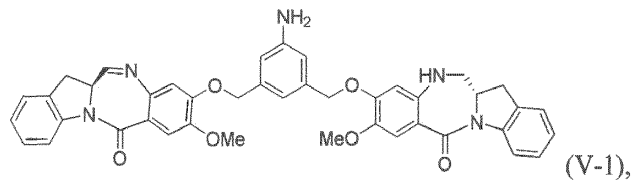
ku:

çdo vijë dyfishe  $\rightleftharpoons$  mes N dhe C në mënyrë të pavarur përfaqëson një lidhje njëfishe ose një lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe X mungon dhe Y është -H, dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X dhe Y janë të dyja -H; dhe E është -OH, halid ose -C(=O)E është një ester i aktivizuar.

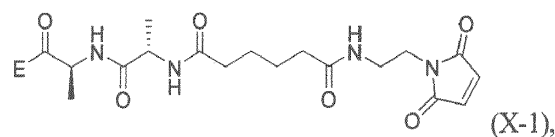
2. Metoda e pretendimit 1, ku përbërja e formulës (A) ose një kripë e saj është përfaqësuar nga formula (A-1):



ose një kripë e saj, dhe metoda përfshin reaksionin e një përbërje të formulës (V-1):

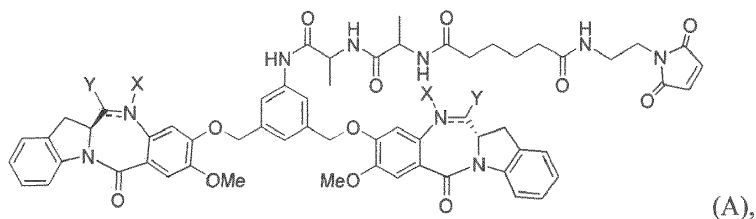


ose një kripë e saj, me një përbërje të formulës (X-1):



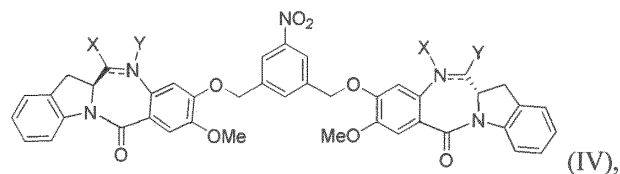
ku E është -OH, halid ose -C(=O)E është një ester i aktivizuar.

3. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (A):

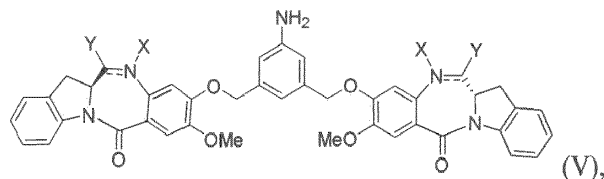


ose një kripë e saj, që përfshin hapat e:

1) reaksionin e një përbërje të formulës (IV):

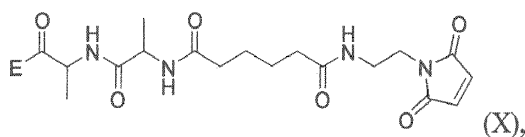


ose një kripë të saj, me një agjent reduktues për të formuar një përbërje të formulës (V):



ose një kripë të saj; dhe

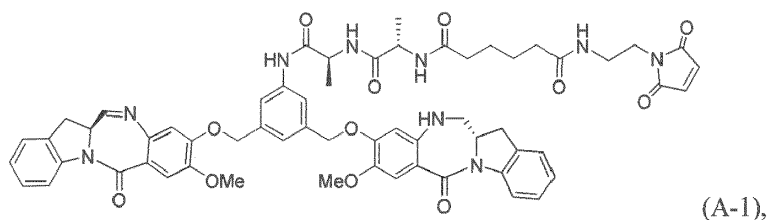
2) reaksionin e përbërjes së formulës (V) ose një kripë të saj, me një përbërje të formulës (X):



ku:

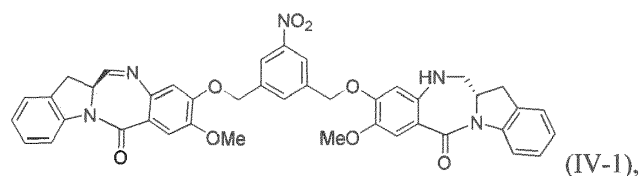
çdo vijë dyfishe == mes N dhe C në mënyrë të pavarur përfaqëson një lidhje njëfishe ose një lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe X mungon dhe Y është -H, dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X dhe Y janë të dyja -H; dhe  
E është -OH, halid ose -C(=O)E është një ester i aktivizuar.

4. Metoda e pretendimit 3, ku përbërja e formulës (A) ose një kripë e saj është përfaqësuar nga formula (A-1):



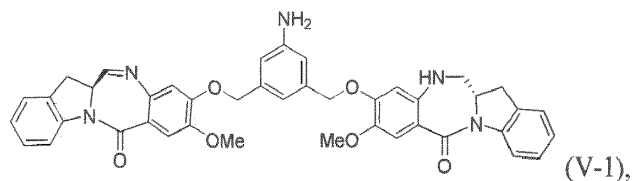
ose një kripë e saj, dhe metoda përfshin hapat e:

1) reaksionin e një përbërje të formulës (IV-1):



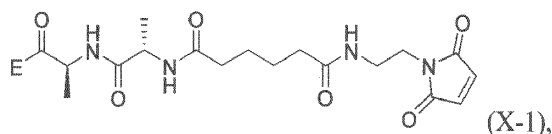
ose një kripë të saj, me një agjent reduktues për të formuar një përbërje të formulës (V-1):





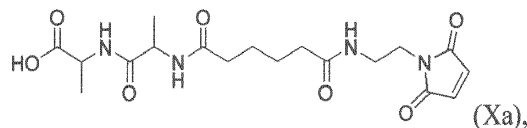
ose një kripe të saj; dhe

2) reaktionin e përbërjes së formulës (V-1) ose një kripe e saj, me një përbërje të formulës (X-1):

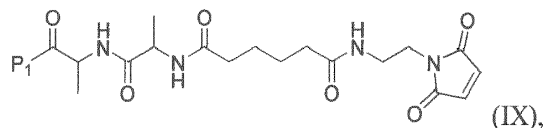


ku E është -OH, halid ose -C(=O)E është një ester i aktivizuar.

5. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (Xa):

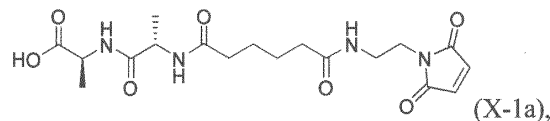


ose një kripe të saj, që përfshin reaktionin e përbërjes së formulës (IX):

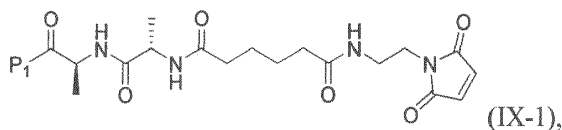


ose një kripe të saj, me një agjent jombrojtës të acidit karboksilik, ku P<sub>1</sub> është një grup mbrojtës i acidit karboksilik.

6. Metoda e pretendimit 5, ku përbërja e formulës (Xa) ose një kripe e saj është përfaqësuar nga formula (X-1a):

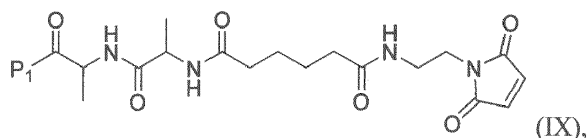


ose një kripe e saj, dhe metoda përfshin reaktionin e përbërjes së formulës (IX-1):

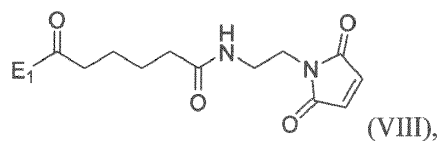


ose një kripe të saj, me një agjent jombrojtës të acidit karboksilik, ku P<sub>1</sub> është një grup mbrojtës i acidit karboksilik.

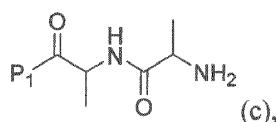
7. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (IX):



ose një kripe të saj, që përfshin reaksionin e një përbërje të formulës (VIII):

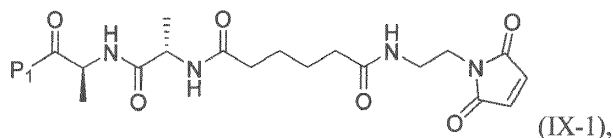


ose një kripë e saj, me një përbërje të formulës (c):

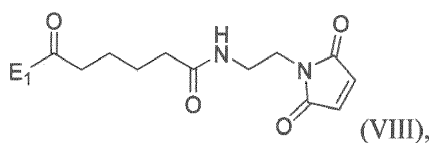


ose një kripe të saj, ku E<sub>1</sub> është -OH, halid ose -C(=O)E<sub>1</sub> është një ester i aktivizuar; dhe P<sub>1</sub> është një grup mbrojtës i acidit karboksilik.

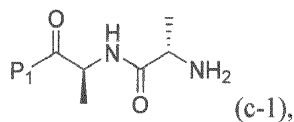
8. Metoda e pretendimit 7, ku përbërja e formulës (IX) ose një kripë e saj është përfaqësuar nga formula (IX-1):



ose një kripë e saj, dhe metoda përfshin reaksionin e një përbërje të formulës (VIII):

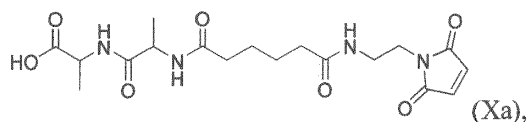


ose një kripë e saj, me një përbërje të formulës (c-1):



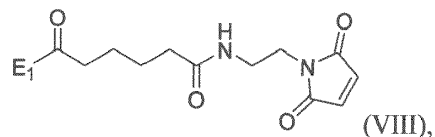
ose një kripe të saj, ku E<sub>1</sub> është -OH, halid ose -C(=O)E<sub>1</sub> është një ester i aktivizuar; dhe P<sub>1</sub> është një grup mbrojtës i acidit karboksilik.

9. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (Xa):

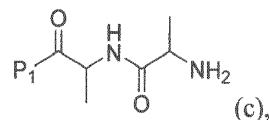


ose një kripë e saj, që përfshin hapat e:

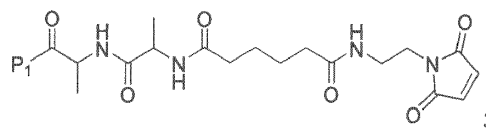
1) reaksionin e një përbërje të formulës (VIII):



ose një kripë e saj, me një përbërje të formulës (c):



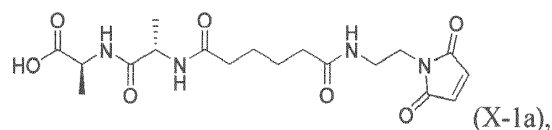
ose një kripë të saj, për të formuar një përbërje të formulës (IX):



dhe

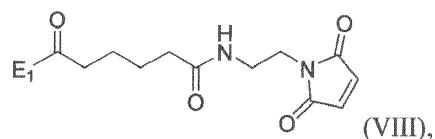
2) reaksionin e përbërjes së formulës (IX) me një agjent jombrojtës të acidit karboksilik, ku E<sub>1</sub> është -OH, halid ose -C(=O)E<sub>1</sub> është një ester i aktivizuar; dhe P<sub>1</sub> është një grup mbrojtës i acidit karboksilik.

10. Metoda e pretendimit 9, ku përbërja e formulës (Xa) ose një kripë e saj është përfaqësuar nga formula (X-1a):

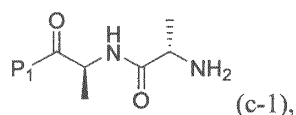


ose një kripë e saj, që përfshin hapat e:

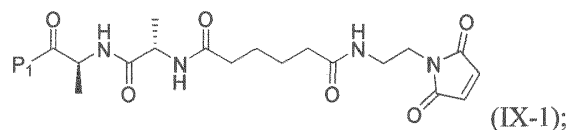
1) reaksionin e një përbërje të formulës (VIII):



ose një kripë e saj, me një përbërje të formulës (c-1):



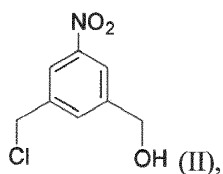
ose një kripë të saj, për të formuar një përbërje të formulës (IX-1):



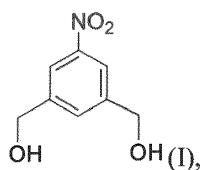
dhe

2) reaksionin e përbërjes së formulës (IX-1) me një agjent jombrojtës të acidit karboksilik, ku E<sub>1</sub> është -OH, halid ose -C(=O)E<sub>1</sub> është një ester i aktivizuar; dhe P<sub>1</sub> është një grup mbrojtës i acidit karboksilik.

11. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (II),

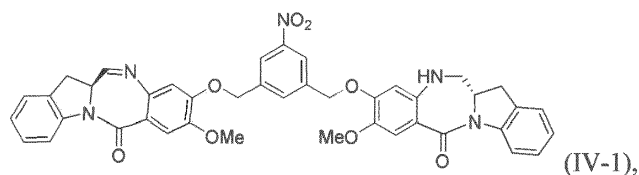


që përfshin reaksionin e një përbërje të formulës (I):



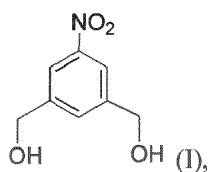
me acid hidroklorik në toluen.

12. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (IV-1):

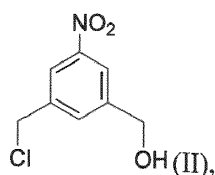


ose një kripë e saj, që përfshin hapat e:

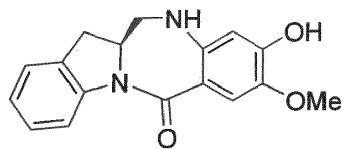
1) reaksionin e një përbërje të formulës (I):



me acid hidroklorik në toluen për të formuar një përbërje të formulës (II):

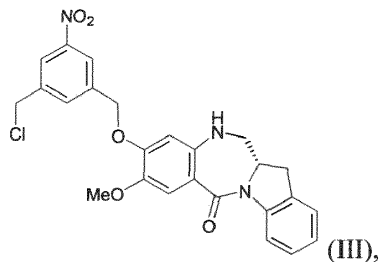


2) reaksionin e përbërjes së formulës (II) me një përbërje monomere të formulës (a),



(a)

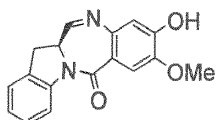
për të formuar një përbërje të formulës (III):



(III),

ose një kripte të saj;

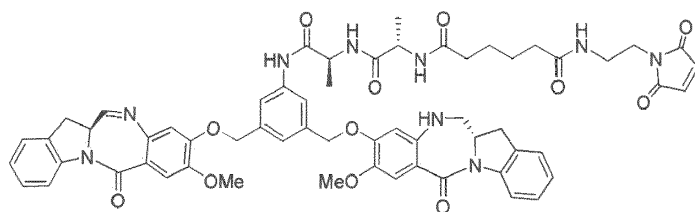
3) reaksionin e përbërjes së formulës (III) ose një kripte të saj me një përbërje monomere të formulës (b):



(b),

për të formuar përbërjen e formulës (IV-1) ose një kripte të saj.

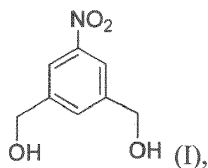
13. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (A-1):



(A-1),

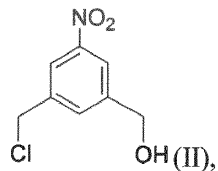
ose një kripte e saj, që përfshin hapat e:

1) reaksionin e një përbërje të formulës (I):

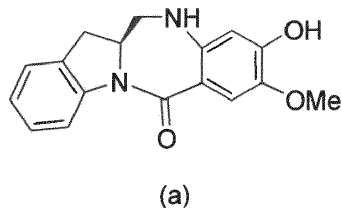


(I),

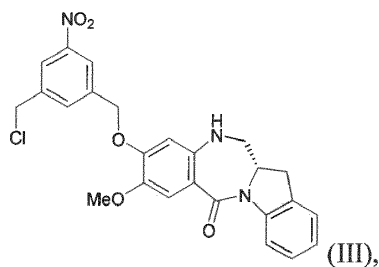
me acid hidroklorik në toluen për të formuar një përbërje të formulës (II):



2) reaksionin e përbërjes së formulës (II) me një përbërje monomere të formulës (a),

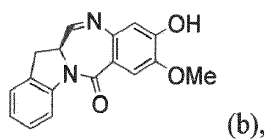


për të formuar një përbërje të formulës (III):

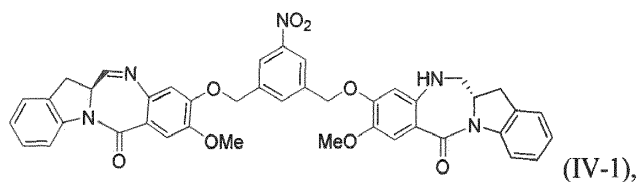


ose një kripte të saj;

3) reaksionin e përbërjes së formulës (III) ose një kripte të saj me një përbërje monomere të formulës (b):

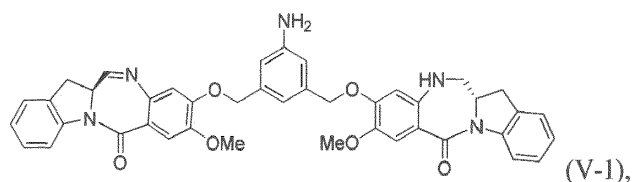


për të formuar një përbërje të formulës (IV-1):



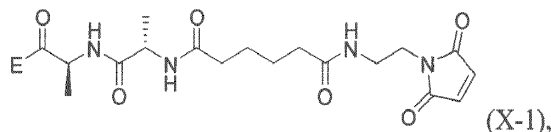
ose një kripte të saj;

4) reaksionin e përbërjes së formulës (IV-1) ose një kripte të saj me një agjent reduktues për të formuar një përbërje të formulës (V-1):



ose një kripte të saj; dhe

5) reaksionin e përbërjes së formulës (V-1) ose një kripte të saj, me një përbërje të formulës (X-1):



për të formuar përbërjen e formulës (A-1) ose një kripte të saj, ku E është -OH, halid ose -C(=O)E është një ester i aktivizuar.

14. Metoda e pretendimit 11, 12 ose 13, ku 30-38 w/w% e acidit hidroklorik në ujë është reaguuar me përbërjen e formulës (I).

15. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 12-14, ku në hapin 2),

përbërja e formulës (II) është reaguuar me përbërjen monomere të formulës (a) në praninë e një agjenti aktivizues të alkoolit, opsionalisht ku agjenti aktivizues i alkoolit është trialkilfosfinë, triarilfosfinë, ose triheteroarilfosfinë, në mënyrë të preferuar tributilfosfinë; dhe opsionalisht ku përbërja e formulës (II) është reaguuar me përbërjen monomere të formulës (a) në praninë e një azodikarboksilati, opsionalisht ku azodikarboksilati është zgjedhur nga grupi i përbërës prej: dietil azodikarboksilati (DEAD), diisopropil azodikarboksilati (DIAD), 1,1'-(azodikarbonil)dipiperidine (ADDP), dhe ditertbutil azodikarboksilati (DTAD).

(11) **11332**

(97) EP3611266 / 09/11/2022

(96) 19168984.3 / 21/08/2006

(22) 20/01/2023

(21) AL/P/ 2023/35

(54) **ARN që përmban nukleoside të modifikuara dhe metodat e përdorimit të tij.**

12/04/2023

(30) 710164 P 23/08/2005 US

(71) The Trustees of the University of Pennsylvania

3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, PA 19104-6283, US

(72) KARIKO, Katalin (1022 Kipling Road, Rydal, PA 19046); WEISSMAN, Drew (218 Lloyd Ln, Wynnewood, PA 19096)

(74) Raimonda KARAPICI

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

(57)

1. Përdorimi i  $\Psi$  ose m $1\Psi$  (1-metilpseudouridine) në një molekulë të sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide për të reduktuar imunogjenicitetin e një molekulë së përmendur të sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide, ku reduktimi në imunogjenicitet i molekulës së përmendur të sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide që përmban  $\Psi$  ose m $1\Psi$  është e zbulueshme të paktën nepermjet metodës që vijon, ku metoda përfshin hapat që vijojnë:

a) kontaktimin e një qelize dentritike miu ose humane me molekulën e sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide që përmban  $\Psi$  ose m $1\Psi$ , dhe, vecmas, kontaktimin e një qelize dentritike miu ose humane me molekulën e sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide që nuk përmban  $\Psi$  ose m $1\Psi$ ; dhe

b) matjen e sasise se IL-12, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\beta$  ose IL-8 te sekretuar si rezultat i kontaktit te qelizës dentritike te miut ose humane me molekulen e sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide qe permban  $\Psi$  ose m1 $\Psi$ , dhe, vecmas, matjen e sasise se IL-12, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\beta$  ose IL-8 te sekretuar si rezultat i kontaktit te qelizës dentritike te miut ose humane me molekulen e sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide qe nuk permban  $\Psi$  ose m1 $\Psi$ ,

ku sasia e IL-12, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\beta$  ose IL-8 e sekretuar nga qeliza dentritike e miut ose humane si rezultat i kontaktit te permendur me molekulen e sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide qe permban  $\Psi$  ose m1 $\Psi$  eshte me e vogel se sasia respektive e IL-12, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\beta$  ose IL-8 te sekretuar si rezultat i kontaktit te qelizës qelizës dentritike te miut ose humane me molekulen e sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide qe nuk permban  $\Psi$  ose m1 $\Psi$ .

2. Perdorimi i pretendimit 1, ku molekula e permendur e sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide qe permban  $\Psi$  ose m1 $\Psi$  perfshin me tej m5C (5-metilcitrine).

3. Perdorimi i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku molekula e permendur e sintetizuar- *in vitro* mARN, oligoribonukleotide ose poliribonukleotide kodon nje protein rikombinante te zgjedhur nga grupi qe konsiston ne: eritropoietin (EPO); nje enzyme te detektueshme e zgjedhur nga luciferaza e xixellonjave, Renilla luciferaza, beta-galaktozidaza bakteriale (IacZ) dhe proteina fluoreshente e gjelber (GFP); nje faktor transkriptimi i zgjedhur nga MYC dhe SRY dhe MCOP; nje faktor rritjeje ose citokine e zgjedhur nga grupi qe perbehet nga faktori i rritjes me prejardhje nga trombocitet (PDGF), faktori i rritjes endoteliale vaskulare (VEGF), faktori transformues i rritjes-beta1 (TGF-beta1), faktori i rritjes i ngjashem me insulinen (IGF), alfa- hormoni stimulues i melanociteve (alfa-MSH); faktori-I i rritjes i ngjashem me insulinen (IGF-I); IL-4; IL-13; dhe IL-10; sintaza e induktueshme e oksidit nitrik (iNOS); nje proteine e goditjes nga nxehtesia; Rregullatori i Percjellshmerise Transmembranore te fibrozës cistike (CFTR); nje enzimë me aktivitet antioksidues te zgjedhur nga katalaza, fosfolipid hidroperoksid glutation peroksidaze, superoksid dismutaze-1 dhe superoksid dismutaze-2; tirozin kinaza e Brutonit; adenozone deaminaza; ekto-nukleozid trifosfat difosfidrolaza; ABCA4; ABCD3; ACADM; AGL; AGT; ALDH4A1; ALPL; AMPD1; APOA2; AVSD1; BRCD2; C1QA; C1QB; C1QG; C8A; C8B; CACNA1S; CCV; CD3Z; CDC2L1; CHML; CHS1; CIAS1; CLCNKB; CMD1A; CMH2; CMM; COL11A1; COL8A2; COL9A2; CPT2; CRB1; CSE; CSF3R; CTPA; CTSK; DBT; DIO1; DISC1; DPYD; EKV; ENO1; ENO1P; EPB41; EPHX1; F13B; F5; FCGR2A; FCGR2B; FCGR3A; FCHL; FH; FMO3; FMO4; FUCA1; FY; GALE; GBA; GFND; GJA8; GJB3; GLC3B; HF1; HMGCL; HPC1; HRD; HRPT2; HSD3B2; HSPG2; KCNQ4; KCS; KIF1B; LAMB3; LAMC2; LGMD1B; LMNA; LOR; MCKD1; MCL1; MPZ; MTHFR; MTR; MUTYH; MYOC; NB; NCF2; NEM1; NPHS2; NPPA; NRAS; NTRK1; OPTA2; PBX1; PCHC; PGD; PHA2A; PHGDH; PKLR; PKP1; PLA2G2A; PLOD; PPOX; PPTO; PRCC; PRG4; PSEN2; PTOS1; REN; RFX5; RHD; RMD1; RPE65; SCCD; SERPINC1; SJS1; SLC19A2; SLC2A1; SPG23; SPTA1; TAL1; TNFSF6; TNNT2; TPM3; TSHB; UMPK; UOX; UROD; USH2A; VMGLOM; VWS; WS2B; ABCB11; ABCG5; ABCG8; ACADL; ACP1; AGXT; AHRH; ALMS1; ALPP; ALS2; APOB; BDE; BDMR; BJS; BMPR2; CHRNA1; CMCWTD; CNGA3; COL3A1; COLAA3; COL4A4; COL6A3; CPS1; CRYGA; CRYGEP1; CYP1B1; CYP27A1; DBI; DES; DYSF; EDAR; EFEMP1; EIF2AK3; ERCC3; FSHR; GINGF; GLC1B; GPD2; GYPC; HADHA; HADHB; HOXD13; HPE2; IGKC; IHH; IRS1; ITGA6; KHK; KYNU; LCT; LHCGR; LSFC; MSH2; MSH6; NEB; NMTC; NPHP1; PAFAH1P1; PAX3; PAX8; PMS1; PNKD; PPH1; PROC; REG1A; SAG; SFTPB; SLC11A1; SLC3A1; SOS1; SPG4; SRD5A2; TCL4; TGFA; TMD; TPO; UGT1A@; UV24; WSS; XDH; ZAP70; ZFH1B; ACAA1; AGS1; AGTR1; AHSB; AMT; ARMET; BBS3; BCHE; BCPM; BTD; CASR; CCR2; CCR5; CDL1; CMT2B; COL7A1; CP; CPO; CRV; CTNNB1; DEM; ETM1; FANCD2; FIH; FOXL2; GBE1; GLB1; GLCLC; GNAI2; GNAT1; GP9; GPX1; HGD; HRG; ITIH1; KNG; LPP; LRS1; MCCC1; MDS1; MHS4; MITF; MLH1; MYL3; MYMY; OPA1; P2RY12; PBXP1; PCCB; POU1F1; PPARG; PROS1; PTHR1; RCA1;



RHO; SCA7; SCLC1; SCN5A; SI; SLC25A20; SLC2A2; TF; TGFBR2; THPO; THRB; TKT; TM4SF1; TRH; UMPS; UQCRC1; USH3A; VHL; WS2A; XPC; ZNF35; ADH1B; ADH1C; AFP; AGA; AIH2; ALB; ASMD; BFHD; CNGA1; CRBM; DCK; DSPP; DTD2; ELONG; ENAM; ETFDH; EVC; F11; FABP2; FGA; FGB; FGFR3; FGG; FSHMD1A; GC; GNPTA; GNRHR; GYP; HCA; HCL2; HD; HTN3; HVBS6; IDUA; IF; JPD; KIT; KLKB1; LQT4; MANBA; MLLT2; MSX1; MTP; NR3C2; PBT; PDE6B; PEE1; PITX2; PKD2; QDPR; SGCB; SLC25A4; SNCA; SOD3; STATH; TAPVR1; TYS; WBS2; WFS1; WHCR; ADAMTS2; ADRB2; AMCN; AP3B1; APC; ARSB; B4GALT7; BHR1; C6; C7; CCAL2; CKN1; CMDJ; CRHBP; CSF1R; DHFR; DIAPH1; DTR; EOS; EPD; ERVR; F12; FBN2; GDNF; GHR; GLRA1; GM2A; HEXB; HSD17B4; ITGA2; KFS; LGMDLA; LOX; LTC4S; MAN2A1; MCC; MCCC2; MSH3; MSX2; NR3C1; PCSK1; PDE6A; PFBI; RASA1; SCZD1; SDHA; SGCD; SLC22A5; SLC26A2; SLC6A3; SM1; SMA@; SMN1; SMN2; SPINK5; TCOF1; TELAB1; TGFBI; ALDH5A1; ARG1; AS; ASSP2; BCKDHB; BF; C2; C4A; CDKN1A; COL10A1; COL11A2; CYP21A2; DYX2; EJM1; ELOVL4; EPM2A; ESR1; EYA4; F13A1; FANCE; GCLC; GJA1; GLYS1; GMPR; GSE; HCR; HFE; HLA-A; HLA-DPB1; HLA-DRA; HPFH; ICS1; IDDM1; IFNGR1; IGAD1; IGF2R; ISCW; LAMA2; LAP; LCA5; LPA; MCDR1; MOCS1; MUT; MYB; NEU1; NKS1; NYS2; OA3; ODDD; OFC0; PARK2; PBCA; PBCRA1; PDB1; PEX3; PEX6; PEX7; PKHD1; PLA2G7; PLG; POLH; PPAC; PSORS1; PUJO; RCD1; RDS; RHAG; RP14; RUNX2; RWS; SCA1; SCZD3; SIASD; SOD2; ST8; TAP1; TAP2; TFAP2B; TNDM; TNF; TPBG; TPMT; TULP1; WISP3; AASS; ABCB1; ABCB4; ACHE; AQP1; ASL; ASNS; AUTS1; BPGM; BRAF; C7orf2; CACNA2D1; CCM1; CD36; CFTR; CHORDOMA; CLCN1; CMH6; CMT2D; COL1A2; CRS; CYMD; DFNA5; DLD; DYT11; EEC1; ELN; ETV1; FKBP6; GCK; GHRHR; GHS; GLI3; GPDS1; GUSB; HLXB9; HOXA13; HPFH2; HRX; IAB; IMMP2L; KCNH2; LAMBI; LEP; MET; NCF1; NM; OGDH; OPN1SW; PEX1; PGAM2; PMS2; PON1; PPP1R3A; PRSS1; PTC; PTPN12; RP10; RP9; SERPINE1; SGCE; SHFM1; SHH; SLC26A3; SLC26A4; SLOS; SMAD1; TBXAS1; TWIST; ZWS1; ACHM3; ADRB3; ANK1; CA1; CA2; CCAL1; CLN8; CMT4A; CNGB3; COH1; CPP; CRH; CYP11B1; CYP11B2; DECR1; DPYS; DURS1; EBS1; ECA1; EGI; EXT1; EYA1; FGFR1; GNRH1; GSR; GULOP; HR; KCNQ3; KFM; KWE; LGCR; LPL; MCPH1; MOS; MYC; NAT1; NAT2; NBS1; PLAT; PLEC1; PRKDC; PXPMP3; RP1; SCZD6; SFTPC; SGM1; SPG5A; STAR; TG; TRPS1; TTPA; VMD1; WRN; ABCA1; ABL1; ABO; ADAMTS13; AK1; ALAD; ALDH1A1; ALDOB; AMBP; AMCD1; ASS; BDMF; BSCL; C5; CDKN2A; CHAC; CLA1; CMD1B; COL5A1; CRAT; DBH; DNAI1; DYS; DYT1; ENG; FANCC; FBP1; FCMD; FRDA; GALT; GLDC; GNE; GSM1; GSN; HSD17B3; HSN1; IBM2; INVS; JBTS1; LALL; LCCS1; LCCS; LGMD2H; LMX1B; MLLT3; MROS; MSSE; NOTCH1; ORM1; PAPP; PIP5K1B; PTCH; PTGS1; RLN1; RLN2; RMRP; ROR2; RPD1; SARDH; SPTLC1; STOM; TDFA; TEK; TMC1; TRIM32; TSC1; TYRP1; XPA; CACNB2; COL17A1; CUBN; CXCL12; CYP17; CYP2C19; CYP2C9; EGR2; EMX2; ERCC6; FGFR2; HK1; HPS1; IL2RA; LGI1; LIPA; MAT1A; MBL2; MKI67; MXI1; NODAL; OAT; OATL3; PAX2; PCBD; PEO1; PHYH; PNLIP; PSAP; PTEN; RBP4; RDPA; RET; SFTPA1; SFTPD; SHFM3; SIAL; THC2; TLX1; TNFRSF6; UFS; UROS; AA; ABCC8; ACAT1; ALX4; AMPD3; ANC; APOAL; APOA4; APOC3; ATM; BSCL2; BWS; CALCA; CAT; CCND1; CD3E; CD3G; CD59; CDKNLC; CLN2; CNTF; CPT1A; CTSC; DDB1; DDB2; DHCR7; DLAT; DRD4; ECB2; ED4; EVR1; EXT2; F2; FSHB; FTH1; G6PT1; G6PT2; GIF; HBB; HBBP1; HBD; HBE1; HBG1; HBG2; HMBS; HND; HOMG2; HRAS; HVBS1; IDDM2; IGER; INS; JBS; KCNJ11; KCNJ1; KCNQ1; LDHA; LRP5; MEN1; MLL; MYBPC3; MYO7A; NNO1; OPG; OPTB1; PAX6; PC; PDX1; PGL2; PGR; PORC; PTH; PTS; PVRL1; PYGM; RAG1; RAG2; ROM1; RRAS2; SAA1; SCA5; SCZD2; SDHD; SERPING1; SMPD1; TCIRG1; TCL2; TECTA; TH; TREH; TSG101; TYR; USH1C; VMD2; VRNI; WT1; WT2; ZNF145; A2M; AAAS; ACADS; ACLS; ACVRL1; ALDH2; AMHR2; AOM; AQP2; ATD; ATP2A2; BDC; CIR; CD4; CDK4; CNA1; COL2A1; CYP27B1; DRPLA; ENUR2; FEOM1; FGF23; FPF; GNB3; GNS; HAL; HBP1; HMGA2; HMN2; HPD; IGF1; KCNA1; KERA; KRAS2; KRT1; KRT2A; KRT3; KRT4; KRT5; KRT6A; KRT6B; KRTHB6; LDHB; LYZ; MGCT; MPE; MVK; MYL2; OAP; PAH; PPKB; PRB3; PTPN11; PXR1; RLS; RSN; SAS; SAX1; SCA2; SCNN1A; SMAL; SPPM; SPSMA; TBX3; TBX5; TCF1; TPI1; TSC3; ULR; VDR; VWF; ATP7B; BRCA2; BRCD1; CLN5; CPB2; ED2; EDNRB; ENUR1; ERCC5; F10; F7; GJB2; GJB6; IPF1; MBS1; MCOR; NYS4; PCCA; RB1; RHOK; SCZD7;

SGCG; SLC10A2; SLC25A15; STARP1; ZNF198; ACHM1; ARVD1; BCH; CTAA1; DAD1; DFNB5; EML1; GALC; GCH1; IBGC1; IGH@; IGHC group; IGHG1; IGHM; IGHR; IV; LTBP2; MJD; MNG1; MPD1; MPS3C; MYH6; MYH7; NP; NPC2; PABPN1; PSEN1; PYGL; RPGRIP1; SERPINA1; SERPINA3; SERPINA6; SLC7A7; SPG3A; SPTB; TCL1A; TGM1; TITF1; TMIP; TRA@; TSHR; USHLA; VP; ACCPN; AHO2; ANCR; B2M; BBS4; BLM; CAPN3; CDAN1; CDAN3; CLN6; CMH3; CYP19; CYP1A1; CYP1A2; DYX1; EPB42; ETFA; EYCL3; FAH; FBN1; FES; HCVS; HEXA; IVD; LCS1; LIPC; MY05A; OCA2; OTSC1; PWCR; RLBP1; SLC12A1; SPG6; TPM1; UBE3A; WMS; ABCC6; ALDOA; APRT; ATP2A1; BBS2; CARD15; CATM; CDH1; CETP; CHST6; CLN3; CREBBP; CTH; CTM; CYBA; CYLD; DHS; DNASE1; DPEP1; ERCC4; FANCA; GALNS; GAN; HAGH; HBA1; HBA2; HBHR; HBQ1; HBZ; HBZP; HP; HSD11B2; IL4R; LIPB; MC1R; MEFV; MHC2TA; MLYCD; MMVP1; PHKB; PHKG2; PKD1; PKDTS; PMM2; PXE; SALL1; SCA4; SCNN1B; SCNN1G; SLC12A3; TAT; TSC2; VDI; WT3; ABR; ACACA; ACADVL; ACE; ALDH3A2; APOH; ASPA; AXIN2; BCL5; BHD; BLMH; BRCA1; CACD; CCA1; CCZS; CHRN1; CHRNE; CMT1A; COL1A1; CORD5; CTNS; EPX; ERBB2; G6PC; GAA; GALK1; GCGR; GFAP; GH1; GH2; GP1BA; GPSC; GUCY2D; ITGA2B; ITGB3; ITGB4; KRT10; KRT12; KRT13; KRT14; KRT14L1; KRT14L2; KRT14L3; KRT16; KRT16L1; KRT16L2; KRT17; KRT9; MAPT; MDB; MDCR; MGI; MHS2; MKS1; MPO; MYO15A; NAGLU; NAPB; NF1; NME1; P4HB; PAFAH1B1; PECAM1; PEX12; PHB; PMP22; PRKAR1A; PRKCA; PRKWNK4; PRP8; PRPF8; PTLAH; RARA; RCV1; RMSA1; RP17; RSS; SCN4A; SERPINF2; SGCA; SGSH; SHBG; SLC2A4; SLC4A1; SLC6A4; SMCR; SOST; SOX9; SSTR2; SYM1; SYNS1; TCF2; THRA; TIMP2; TOC; TOP2A; TP53; TRIM37; VBCH; ATP8B1; BCL2; CNSN; CORD1; CYB5; DCC; F5F8D; FECH; FEO; LAMA3; LCFS2; ADH4; MAFD1; MC2R; MCL; MYP2; NPC1; SPPK; TGFBRE; TGIF; TTR; AD2; AMH; APOC2; APOE; ATHS; BAX; BCKDHA; BCL3; BFIC; C3; CACNA1A; CCO; CEACAM5; COMP; CRX; DBA; DDU; DFNA4; DLL3; DM1; DMWD; E11S; ELA2; EPOR; ERCC2; ETFB; EXT3; EYCL1; FTL; FUT1; FUT2; FUT6; GAMT; GCDH; GPI; GUSM; HB1; HCL1; HHC2; HHC3; ICAM3; INSR; JAK3; KLK3; LDLR; LHB; LIG1; LOH19CR1; LYL1; MAN2B1; MCOLN1; MDRV; MLLT1; NOTCH3; NPHS1; OFC3; OPA3; PEPD; PRPF31; PRTN3; PRX; PSG1; PVR; RYR1; SLC5A5; SLC7A9; STK11; TBXA2R; TGFB1; TNNT3; TYROBP; ADA; AHCY; AVP; CDAN2; CDPD1; CHED1; CHED2; CHRNA4; CST3; EDN3; EEGV1; FTLL1; GDF5; GNAS; GSS; HNF4A; JAG1; KCNQ2; MKKS; NBIA1; PCK1; PI3; PPCD; PPGB; PRNP; THBD; TOP1; AIRE; APP; CBS; COL6A1; COL6A2; CSTB; DCR; DSCR1; FPDMM; HLCS; HPE1; ITGB2; KCNE1; KNO; PRSS7; RUNX1; SOD1; TAM; ADSL; ARSA; BCR; CECR; CHEK2; COMT; CRYBB2; CSF2RB; CTHM; CYP2D6; CYP2D7P1; DGCR; DIA1; EWSR1; GGT1; MGCR; MN1; NAGA; NE2; OGS2; PDGFB; PPARA; PRODH; SCO2; SCZD4; SERPIND1; SLC5A1; SOX10; TCN2; TIMP3; TST; VCF; ABCD1; ACTL1; ADFN; AGMX2; AHDS; AIC; AIED; AIH3; ALAS2; AMCD; AMELX; ANOP1; AR; ARAF1; ARSC2; ARSE; ARTS; ARX; ASAT; ASSP5; ATP7A; ATRX; AVPR2; BFLS; BGN; BTK; BZX; C1HR; CACNA1F; CALB3; CBBM; CCT; CDR1; CFNS; CGF1; CHM; CHR39c; CIDX; CLA2; CLCN5; CLS; CMTX2; CMTX3; CND; COD1; COD2; COL4A5; COL4A6; CPX; CVD1; CYBB; DCX; DFN2; DFN4; DFN6; DHOF; DIAPH2; DKC1; DMD; DSS; DYT3; EBM; EBP; ED1; ELK1; EMD; EVR2; F8; F9; FCP1; FDPSL5; FGD1; FGS1; FMR1; FMR2; G6PD; GABRA3; GATA1; GDI1; GDXY; GJB1; GK; GLA; GPC3; GRPR; GTD; GUST; HMS1; HPRT1; HPT; HTC2; HTR2c; HYR; IDS; IHG1; IL2RG; INDX; IP1; IP2; JMS; KAL1; KFSD; L1CAM; LAMP2; MAA; MAFD2; MAOA; MAOB; MCF2; MCS; MEAX; MECP2; MF4; MGC1; MIC5; MID1; MLLT7; MLS; MRSD; MRX14; MRX1; MRX20; MRX2; MRX3; MRX40; MRXA; MSD; MTM1; MYCL2; MYP1; NDP; NHS; NPHL1; NROB1; NSX; NYS1; NYX; OA1; OASD; OCRL; ODT1; OFD1; OPA2; OPD1; OPEM; OPN1LW; OPN1MW; OTC; P3; PDHA1; PDR; PFC; PFKFB1; PGK1; PGK1P1; PGS; PHEX; PHKA1; PHKA2; PHP; PIGA; PLP1; POF1; POLA; POU3F4; PPMX; PRD; PRPS1; PRPS2; PRS; RCCP2; RENBP; RENS1; RP2; RP6; RPGR; RPS4X; RPS6KA3; RS1; S11; SDYS; SEDL; SERPINA7; SH2D1A; SHFM2; SLC25A5; SMAX2; SRPX; SRS; STS; SYN1; SYP; TAF1; TAZ; TBX22; TDD; TFE3; THAS; THC; TIMM8A; TIM1; TKCR; TNFSF5; UBE1; UBE2A; WAS; WSN; WTS; WWS; XIC; XIST; XK; XM; XS; ZFX; ZIC3; ZNF261; ZNF41; ZNF6; AMELY; ASSP6; AZF1; AZF2; DAZ; GCY; RPS4Y; SMCY; ZFY; ABAT; AEZ; AFA; AFD1; ASAH1; ASD1; ASMT; CCAT;

CECR9; CEPA; CLA3; CLN4; CSF2RA; CTS1; DF; DIH1; DWS; DYT2; DYT4; EBR3; ECT; EEF1A1L14; EYCL2; FANCB; GCSH; GCSL; GIP; GTS; HHG; HMI; HOAC; HOKPP2; HRPT1; HSD3B3; HTC1; HV1S; ICHQ; ICR1; ICR5; IL3RA; KAL2; KMS; KRT18; KSS; LCAT; LHON; LIMM; MANBB; MCPH2; MEB; MELAS; MIC2; MPFD; MS; MSS; MTATP6; MTCO1; MTCO3; MTCYB; MTND1; MTND2; MTND4; MTND5; MTND6; MTRNR1; MTRNR2; MTTE; MTTG; MTTI; MTTK; MTTL1; MTTL2; MTTN; MTTP; MTTT1; NAMSD; OCD1; OPD2; PCK2; PCLD; PCOS1; PFKM; PKD3; PRCA1; PRO1; PROP1; RBS; RFXAP; RP; SHOX; SLC25A6; SPG5B; STO; SUOX; THM; dhe TTD.

## **TRANSFERIMI I PRONËSISË**

( 11) 5656

( 21 ) AL/P/ 2016/30

( 54) MBULESE PER NJE PAJISJE PER QELLIME MJEKESORE

( 97 ) EP2575590 / 16/12/2015

( 73 ) KEYMED (MEDICAL & INDUSTRIAL EQUIPMENT) LIMITED

KeyMed House,Stock Road,Southend-On- Sea,SS2 5QH,, GB

( 74 ) Gentjan Hasa

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

( 11) 8750

( 21 ) AL/P/ 2019/719

( 54) Metoda e prodhimit te një produkti ushqimor të teksturuar dhe vete produkti ushqimor i teksturuar

( 97 ) EP3361880 / 14/08/2019

( 73 ) valio Oy

Meijeritie 6,00370 Helsinki,, FI

( 74 ) Eno DODBIBA

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

**NDRYSHIMI I ADRESËS SË PRONARIT/APLIKANTIT**

( 11) 5656

( 21 ) AL/P/ 2016/30

( 54) MBULESE PER NJE PAJISJE PER QELLIME MJEKESORE

( 97 ) EP2575590 / 16/12/2015

( 73 ) KEYMED (MEDICAL & INDUSTRIAL EQUIPMENT) LIMITED

KeyMed House,Stock Road,Southend-On- Sea,SS2 5QH,, GB

( 74 ) Gentjan Hasa

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

( 11) 9864

( 21 ) AL/P/ 2021/9

( 54) PROCES TRAJTIMI HIDROMETALURGJIK PËR EKSTRAKTIMIN E ELEMENTËVE TË CMUAR, BAZË DHE TË RRALLË

( 97 ) EP3418403 / 18/11/2020

( 73 ) Lifezone Limited

Commerce House,1 Bowring Road, Ramsey, IM8 2LQ,Isle of Man, Ebene, MU

( 74 ) Aleksandra Meçaj

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

**SKADIM I PATENTËS PËR MOSPAGESËN E  
RIPËRTËRITJES**



( 11 ) **5096**

( 97 ) /

( 96 ) /

( 21 ) AL/P/ 2014/372

( 22 ) 18/11/2014

( 54 ) PROJEKTI PËR MOTORRIN ME MAGNET TË PËRHERSHËM -SISTEMI MINERVINI

( 73 ) Michele Minervini

Acquaviva delle fonti BA, Via Seb.Di Chio 12, IT

( 74 ) Oronc Shpori

P.O Box 8308 Tirane, ALBANIA

( 11 ) **6378**

( 97 ) EP2953656 / 09/11/2016

( 96 ) 14708662.3 / 04/02/2014

( 21 ) AL/P/ 2017/75

( 22 ) 06/02/2017

( 54 ) DERIVATET E FOTO-NDËRLIDHURA TË ACIDIT HIALURONIK, PROCESI I GATITJES  
DHE PËRDORIMI I TYRE

( 73 ) Fidia Farmaceutici S.p.A.

Via Ponte della Fabbrica 3/A, 35031 Abano Terme (PD), IT

( 74 ) Ditika HOXHA

Rr." Emin Duraku" , Pall.6/1, Ap.4-02 Tiranë, Shqipëri

## **MODELE PËRDORIMI TË LËSHUAR**

( 11 ) 11

( 97 ) /

( 96 ) /

( 22 ) 30/09/2021

( 21 ) AL/U/ 2021/2

( 54 ) **Disifektant inteligjent i duarve (Smart Hand Clean S.H.C)**

15/09/2022

( 30 )

( 71 ) Artion Beqiraj

Lagjia 18, Rr "Kristo Sotiri", Blloku "Jeta e re", Durrës, AL

( 72 ) NOEL BEQIRAJ (Lagjia 18, Rr "Kristo Sotiri", Blloku "Jeta e re", Durrës)

( 74 ) Artion Beqiraj

Lagjia 18, Rr "Kristo Sotiri", Blloku "Jeta e re", Durrës

( 57 )

### **Abstrakti (Historiku i shpikjes)**

Shpikja adreson domosdoshmërinë e minimizimit të ngarkesës bakteriale në ambjentet e operatorëve ekonomikë, të cilët operojnë në industrinë e perpunimit të produkteve ushqimore, të transporteve publike (tragete, trena, avionë, etj). Gjithashtu shumë e vlefshme për ambjentet publike të frekuentuara nga një numër i lartë personash, si shkolla, laboratorë mjekësorë, spitale, institucione, etj. Duke qene se ulja e ngarkesës bakteriale, nuk është vetëm çështje e lidhur me sigurinë ushqimore, por është edhe çështje kostoje për operatorët, çështje sigurie fizike për punonjësit e tyre, si dhe kushtëzimi në organizimin e punës, sepse dizinfektimet e ambjenteve të mbyllura duhen bërë pa praninë e punonjësve dhe marrin kohë të vlefshme. Përveç sa me lartë, shpikja është një ndihmë posacerisht edhe për ndotjen e ambjenteve të mbyllura, sepse të anulosh ngarkesën bakteriale në një ambient të mbyllur, e shpërndarë kjo nga rrymat e ajrit në çdo cep të tij, është tejet e vështirë dhe kërkon kohë dhe sasi të madhe dizinfektantesh.

Për rrjedhojë ulja e ngarkesës bakteriale që prej jashtë ambjenteve dmth të rrisesh sigurinë ushqimore, të ulësh kostot e higjienizimit, të mos cenosh eficienten e kompanive dhe të garantosh një ambient të higjienizuar. Duke qene se Coronavirus është gjithsesi një mikrob dhe duke konstatuar rritjen e ndjeshmerisë në publik ndaj nevojës së uljes së ngarkesës mikrobike, shpikësi prezanton këtë aplikim si eksperience risi, por edhe me potencial evolucionari përkundërt rrethanave dhe nevojave të ndryshme, edhe nepermjet implementimit të funksioneve shtesë.

### **Pershkrimi dhe Objekti i shpikjes**

Një paisje në inox, e projektuar në mënyrë të atillë dhe me komponente të përshtatshëm, që të qëndrojnë dhe funksionojnë në ambient të hapur dhe që, nepermjet programimit të hapave dhe zgjidhjeve teknike, të higjienizojë shojet e këpucëve dhe duart brënda një sekuence të shkurtër dhe të programuar ciklesh, me kosto shumë të ulët për cikël. Paisja është përshtatshme për zgjerimin e funksioneve të saj edhe me skanimin e trupit, me qëllim higjienizimin, nëpërmjet instalimit të një llampe UVC, të menaxhuar nga software-i i kontrollit. Gjithashtu mund t'i instalohet një skaner i temperaturës trupore, duke e kthyer atë në një stacion polivalent funksionesh për higjienizimin dhe sigurinë shëndetësore të individit dhe publikut. Aplikanti prezanton një model përdorimi i cili, nepermjet zgjidhjeve teknike të avancuara dhe materialeve të sigurta, i certifikuar CE, garanton uljen e ngarkesës mikrobike në mënyrë të matshme dhe me fokus në shpejtësinë e veprimit, uljen e kostove për subjektet përdoruese, diskrecionin kundërt përdoruesit, sigurinë dhe komoditetin në përdorim, mungesën e impaktit negativ në mjedis.

Nga kqyrja e vizatimeve, figura 1, figura 2, figura 3 dhe figura 4, mund të konstatohet:

- a- Ekuilibri i paisjes, qendrueshmëria e saj përkundërt përplasjes me të;
- b- Siguria për të mos u dëmtuar në rast përpalsjeje fizike me të;
- c- Ergonomia e paisjes;
- d- Fleksibiliteti në implementimin e funksioneve eventuale shtesë;

- e- Konstrukti i mbyllur, që garanton jetëgjatësinë e elementeve përberës elektrikë dhe elektronikë, si dhe sigurinë fizikë të përdoruesit ndaj qarkut elektrik;
- f- Thjeshtësia e furnizimit me lëngjet dizinfektuese, pa vënë në rrezik dëmtimin e komponentëve të ndryshëm;
- g- Komunikimi miqësor i paisjes me përdoruesin, nëpërmjet monitorit të vendosur në lartësi të përshtatshme;

Vizatimet

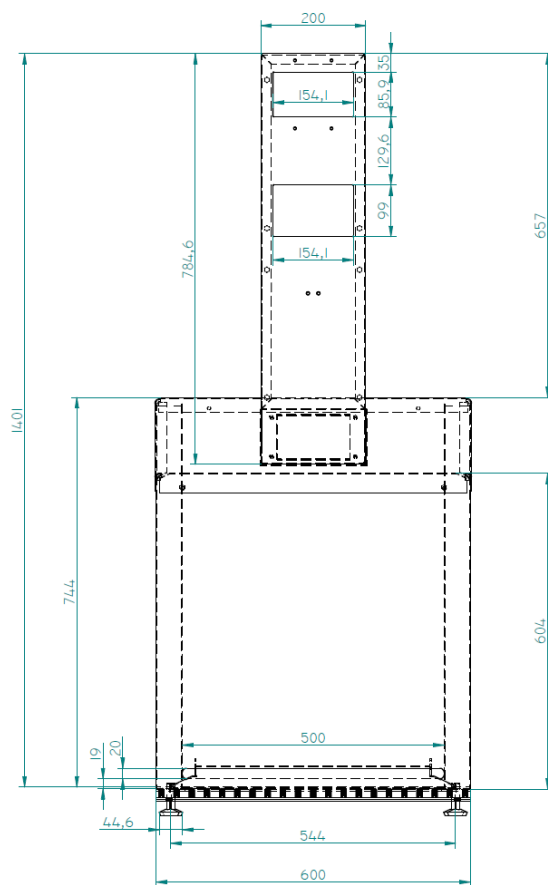


Figura 1 – pamje ballore

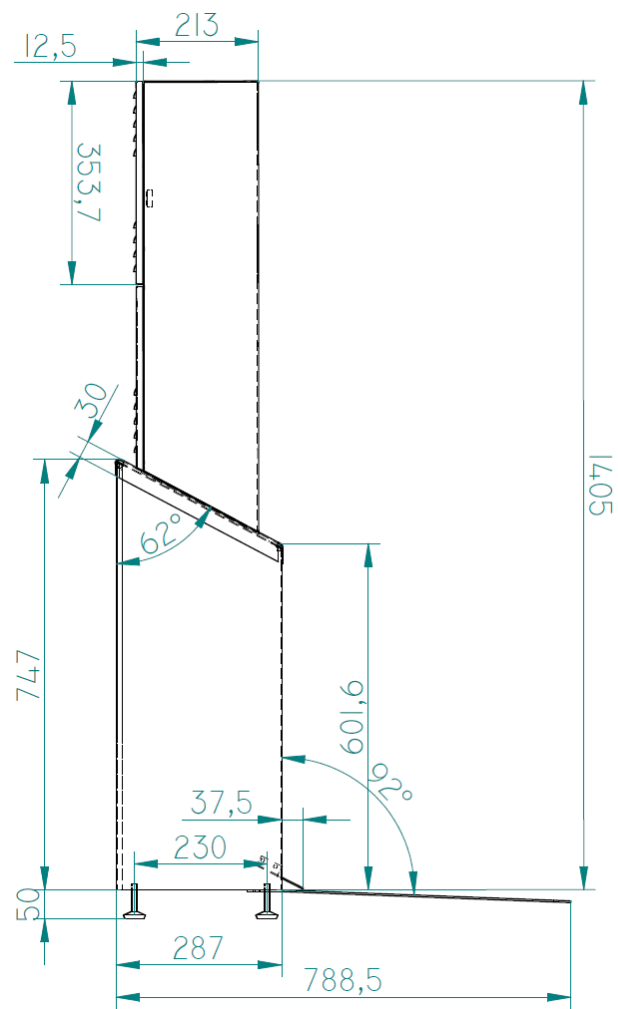


Figura 2 – pamje ne profil

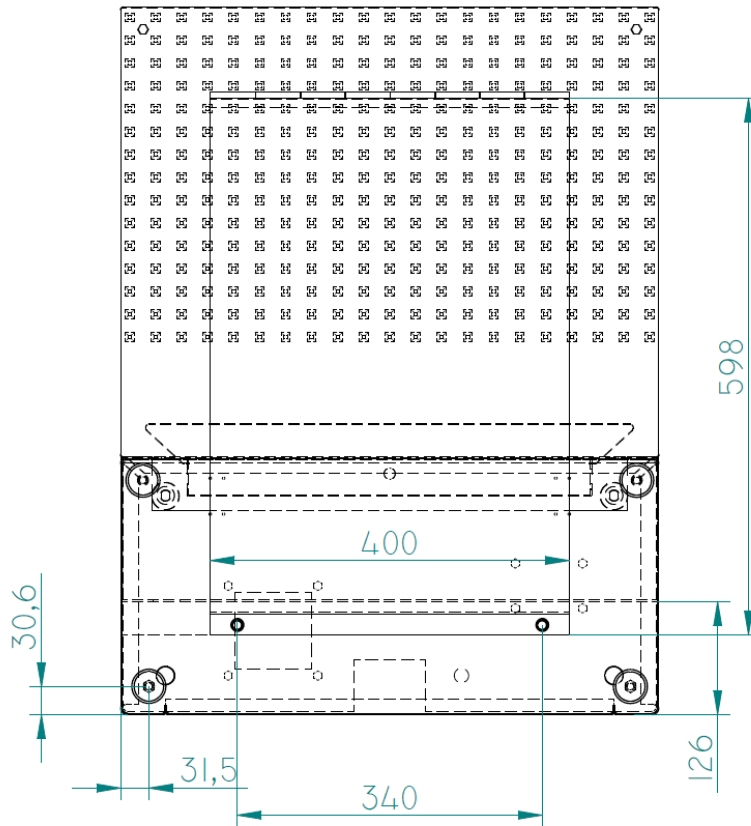


Figura 3 – pamje nga larte

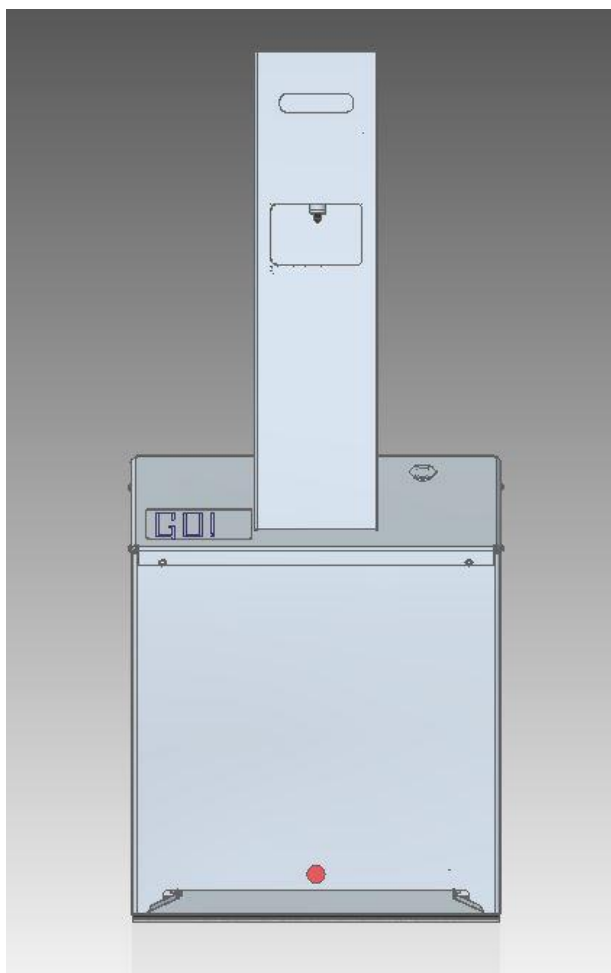


Figura 4 – pamje 3D

### Risia

Risia konsiston në mundësimin e higjenizimit, me rezultat të kontrollueshëm, nëpërmjet tamponit eventual, në laborator mikrobiologjik analizash, të shojeve të këpucëve dhe të duarve, në ambient të hapur.

### Pretendimet:

1. Një pajisje që karakterizohet nga: konstrukcion prej një materiali të cmuar, siç është inoksi 304, me një pedane të ndjeshme dhe stabil, që garanton një procesim të shpejtë dhe komod, me qëndrueshmëri ndaj goditjeve dhe shtytjeve, e cila është e mbyllur në të gjitha anët, për rrjedhojë e pacënueshme nga agjentet atmosferikë dhe pluhuri; si edhe nga një dritare komunikimi me përdoruesin, të përfaqësuar nga një ekran celulari 7" e që mundeson asistencë me remote control, nëpërmjet software-it dhe aksesit në internet.
2. Pajisje si në pretendimin 1, me të cilën kryhet procesi higjenizimit, e pajisur me elementet funksionale, si pompat dhe sensorët, të një cilësie të lartë dhe të certifikuar, e që mund të kryejë edhe procesin e monitorimit të temperaturës së përdoruesve apo të një dizinfektimi akoma me të gjërë, nëpërmjet implementimit të një llampe UVC si edhe përdorimit të substancave disinfektuese, të sugjeruara, miqësore me ambientin dhe njeriun, të certifikuara ndërkombëtarisht.
3. Pajisje, si në pretendimet 1 dhe 2, e cila funksionon në ambient të hapur, me rezultate të matëshme të uljes së ngarkesës mikrobike të përdoruesit, përpara se ky të hyjë në ambiente të mbyllura, e

montueshme dhe e zmontueshme shpejte dhe thjeshtësisht, pa patur nevojë për teknikë të specializuar, me siguri kundrejt anomalive elektrike apo përplasjes aksidentale me paisjen;

4. Paisje, si ne pretendimet 1, 2 dhe 3 e tillë që, ashtu siç është konceptuar ne funksionim me komandim prej nje qarku elektronik dhe nje software, te projektuar dhe të prodhuar ad hoc, si dhe të certifikuar, qe siguron perdoruesin ne eficencën e saj, duke qënë se substancat higjenizuese nuk humbasin eficencën e tyre, si rrjedhojë e kalimit nga perdoruesit pararendës.



**APLIKIME KOMBËTARE PËR PATENTË**

(22) 09/08/2021

(21) AL/P/ 2021/584

(54) **PRODHIM BETONI QË TRANSMETON DRITËN PËR PLLAKA DYSHEMEJE PER INTERIERE DHE EXTERIERE DUKE PËRDORUR TEKNOLOGJINË E PRINTIMIT TRE-DIMENSIONAL**

(30)

(71) Fiordi Pernaska

Rr."Mihal Grameno", nr.55., AL

(72) Fiordi Pernaska (Rr."Mihal Grameno", nr.55.)

(55)

(57)

(22) 08/09/2021

(21) AL/P/ 2021/652

(54) **Pajisje dhe metode qe perdor frymenxjerrjen presive te ajrit nga goja e perdoruesit per te mundesuar gjimnastiken e mushkerive dhe muskujve abdominale te perdoruesit.**

(30)

(71) EXINN Technology Center sh.p.k

Rruga Nexho Konomi, Rezenca Green City, PA4, Zyra 1, Tirana, Albania, AL

(72) Andrea Papa (Rr."Kont Urani, Nr.9, Tirane)

(55)

(57)

### **FUSHA TEKNIKE E SHKENCËS**

[001] Shpikja që zbulohet është një pajisje (100), që afron një metodë përdorimi e cila përshtatet plotësisht me fiziologjinë natyrale të funksionit të organeve të frymimit të përdoruesit, duke mundësuar fiskulturën e mushkërive, rritjen e oksigjenit në gjak, dhe ushtrimin e muskujve abdominale të përdoruesit, pa nevojën e instruksioneve ose trajnimeve specifike.

### **HISTORIKU I SHPIKJES**

[002] Me gjithë evoluimin e teknologjive, teknikave dhe metodave që përdoren sot në industrinë e paisjeve të frymëmarrjes dhe frymënxjerrjes, si dhe përdorimit të këtij procesi natyral për fiskulturën e mushkërive dhe muskujve abdominale të barkut, vërehet se këto risi shfaqin kufizime në funksion, efikasitet, praktikitet dhe produktivitet.

[003] Përgjithësisht këto pajisje duken të jenë të ngjashme në pamje por jo në funksion dhe metodë krahasuar me shpikjen e propozuar për patentë.

Pikërisht këto kufizime dhe dallime që do të trajtohen në vazhdim zvogëlojnë hapësirën për të reflektuar krahasime të dukshme me shpikjet e artit ekzistues.

[004] Në përgjithësi, pajisjet dhe metodat e risive të artit dhe produkteve ekzistuese shfaqin një kompleksitet në qasjen e zgjidhjes së problemeve që lidhen me frymëmarrjen dhe frymënxjerrjen e përdoruesve të ndryshëm.

[005] Më konkretisht, teknikat dhe metodat e përdorura sot janë dizenuar të orientojnë përdoruesin dhe organet e tij të frymimit që të përshtaten me metodat ose udhëzimet e këtyre pajisjeve, teksa duhet të jetë organizmi i përdoruesit ai që duhet të programojë operimin e paisjes në përputhje me fiziologjinë e

frymimit, gjëndjen fizike dhe atë shëndetësore të përdoruesit.

[006] Nga kërkimi dhe eksperiencia shumevjeçare e shpikesit në fushën teknike, si dhe nga statistikat e domaineve zyrtare të institucioneve të afirmuara në fushen teknike të shkencës, rezulton se mbi 50% e popullsisë botërore frymon me gojë dhe jo me hundë.

[007] Përgjithësisht pajisjet dhe metodat ekzistuese të artit janë fokusuar të suportojnë funksionin dhe metodën e frymëmarrjes dhe frymënxjerrjes nëpërmjet teknikave dhe metodave me anë të valvulave regjistruese.

[008] Këto valvula mund të sjellin një sërë kufizimesh që lidhen me shëndetin fizik, gjatë procesit të frymëmarrjes dhe frymënxjerrjes që mund të përfundojnë me kalimin e kohës në çrregullimin e ekuilibrit të performancës së shëndetit duke sjellë në sipërfaqe probleme të ndryshme shëndetësore.

[009] Më konkretisht, frymëmarrja e gabuar nëpërmjet gojës bëhet shkas për transmetimin në organizëm të mikrobeve ose viruseve të ndryshme që rezultojnë në sëmundje dhe imunitet të dobët.

[010] Fiziologjia e frymimit të njeriut nuk është projektuar apo krijuar për të marrë frymë me gojë, por me hundë, për t'i siguruar mushkërive lagështinë e duhur të ajrit për përthithjen e oksigjenit në nivelet e duhura. Diferenca e përthithjes së oksigjenit kur frymojmë me hundë është 20% më e lartë se kur frymojmë me gojë.

[011] Frymëmarrja dhe frymënxjerrja janë ndër proceset më të rëndësishme në funksionin fiziologjik dhe biologjik të trupit të njeriut. Teknikat e ndryshme të frymëmarrjes dhe frymënxjerrjes të risive aktuale janë dizenuar kryesisht për të mbuluar zgjidhjet komerciale, pa efijencë në cilësi dhe praktikitet.

[012] Kjo qasje e orientuar e kufizon aftësinë e shpiksave për të dizenuar funksionin e pajisjeve në mënyrë që ato të përdorin si metodë aplikimi përshtatjen e pajisjeve sipas funksionit fiziologjik të organeve të frymëmarrjes dhe frymënxjerrjes.

[013] Përshembull, paisjet aktuale të artit janë dizenuar që regjistrimet e valvulave të frymëmarrjes dhe frymënxjerrjes, si dhe presionet që ndodhin në organet e frymëmarrjes gjatë procesit të përdorimit të pajisjeve, të kryhen manualisht nga përdoruesi.

[014] Kjo qasje krijon kufizime të dukshme për përdoruesit, pasi është pothuajse e pamundur të përshtatësh regjistrimin e valvulave të frymimit sipas presioneve të organeve frymuese, teksa presioni i mushkërive gjatë ushtrimit fizik është gjithmonë në ndryshim të vazhdueshëm për përdorues me nevoja të ndryshme fizike.

[015] Më konkretisht, kompleksiteti i regjistrimit të valvulave nga përdoruesi gjatë gjimnastikës së mushkërive dhe muskujve abdominale, e vështirëson procesin e presionit të frymënxjerrjes dhe performancën totale të procesit.

[016] Organizmi i çdo njeriu shfaq nevoja të ndryshme të funksionit të organeve të tij të frymimit, teksa teknikat e pajisjeve ekzistuese e detyrojnë përdoruesin të ndalojë disa herë procesin e fiskulturës për të rregulluar regjistrimin e valvulave pa efijencë dhe produktivitet. Pikërisht këto kufizime bëhen me të dukshme gjatë përdorimit të pajisjeve nga përdoruesit me aftësi të kufizuara, fëmijët dhe pleqtë.

[017] Një tjetër kufizim i pajisjeve të artit aktual është fakti që lagështia dhe kondesimi i ajrit gjatë procesit të frymimit ndodhin pikërisht tek valvulat e regjistrimit në formën e sekrecioneve, Këto sekrecione i shndërrojnë valvulat në vatra ku mund të grumbullohen papastërti dhe bakterie të

ndryshme.

[018] Kufizime të ndryshme mund të shfaqen në shëndetin e përdoruesit teksa pastrimi i valvulave nga sekrecionet mund të kërkojë një trajtim të veçantë pastrimi, me rezultat uljen e efikasitetit, cilësisë dhe praktikitetit të përdorimit të tyre.

[019] Përgjithësisht asnjë teknikë në art nuk mundëson një pajisje dhe metodë frymënxjerrjeje që të jetë dizenuar të përdorë avantazhet natyrale të procesit të frymënxjerrjes, për të stërvitur njëkohësisht mushkëritë dhe muskujt abdominale në përputhje me aftësitë dhe mundësitë shëndetësore dhe fizike të çdo përdoruesi në veçanti.

[020] Ndryshe nga pajisjet dhe teknikat ekzistuese, shpikja aktuale sjell një zgjidhje që buron nga identifikimi i problematikave të funksionit të aparatit të frymëmarrjes dhe muskujve abdominal tek njerëzit që nuk frymojnë në përputhje me fiziologjinë e organeve frymuese dhe jo vetëm. Si e tillë për mbulimin efektiv të këtyre nevojave, nevojitet një pajisje dhe metodë frymënxjerrjeje që të sigurojë cilësi, efikasitet, dhe praktikitet për përdoruesit gjatë procesit të ushtrimit të mushkërive, oksigjenimit të gjakut dhe muskujve abdominale.

### **PËRMBLEDHJE E SHPIKJES**

[021] Qëllimi kryesor i shpikjes i cili përkon edhe me udhëzimet e WHO për stërvitjen e mushkërive të pacientëve pas COVID-19 është të sigurojë një pajisje dhe metodë frymëmarrjeje dhe frymënxjerrjeje që mundëson tek përdoruesit njëkohësisht gjimnastikën e mushkërive, oksigjenimin e gjakut, muskujve abdominale të barkut, e deri tek të gjithë muskujt që kontrahohen gjatë procesit të aplikimit të shpikjes nga përdoruesit.

[022] Rritja e efikasitetit arrihet nga praktikiteti dhe përshtatja e shpikjes me fiziologjinë e organeve të frymimit të përdoruesit duke marrë frymë me hundë dhe duke nxjerrë frymë me gojë sipas presionit dhe mundësive të mushkërive të çdo përdoruesi në nivel të personalizuar.

[023] Gjithashtu rritja e efikasitetit arrihet nga eliminimi i mundësisë së përdoruesit për të marrë frymë me gojë duke e udhëzuar atë natyrshëm drejt metodës së marrjes së frymës me hundë dhe nxjerrjes së frymës me gojë me presion, sipas nevojave të mushkërive të përdoruesit.

[024] Një qëllim tjetër i shpikjes është të sigurojë një pajisje dhe metodë e cila ta vetë-edukojë përdoruesin duke mësuar nga eksperiencia dhe vetëdija e krijuar për të kryer saktë procesin e frymimit dhe duke përjetuar në kohë reale rritjen e cilësisë së shëndetit fizik, mendor dhe shpirtëror.

[025] Kjo arrihet nëpërmjet dizajnit të pajisjes dhe sistemit elastik të frymënxjerrjes, i cili është projektuar të ushtrojë një funksion që përshtatet me nevojat fiziologjike dhe fizike të çdo përdoruesi në nivel të personalizuar, të cilat vëzhgohen nga përdoruesi në kohë reale përmes sensorit matës të trupëzuar në dorën e përdoruesit.

[026] Një qëllim tjetër i shpikjes është që të sigurojë një metodë praktike aplikimi e cila nuk kufizohet për asnjë grupmoshë, duke filluar nga mosha 5 vjeç e sipër.

[027] Kjo arrihet duke siguruar sisteme elastike të dizenuara me trashësi të ndryshme muresh dhe rezistencë në elasticitet, të cilat mundësojnë zgjerimin dhe ngushtimin ciklik të sistemit elastik në nivele presionesh përdorimi, të ulta, të mesme dhe të larta sipas grupmoshave dhe aftësive të përdoruesve.

[028] Një tjetër qëllim i shpikjes është të ndihmojë kategoritë e përdoruesve me aftësi të kufizuara për të përmirësuar shëndetin e mushkërive, oksigjenimin e gjakut, muskujve abdominale, duarve dhe krahëve të tyre.

[029] Kjo arrihet përmes përdorimit të aksesorëve ndihmues në duart e përdoruesit, të cilat i mundësojnë atij koherencën maksimale të performancës së fiskulturës gjatë presionit të frymënxjerrjes për të mundësuar efikasitet në oksigjenimin e gjakut dhe stërvitjen e mushkërive dhe muskujve aktiv në këtë proces.

[030] Një qëllim tjetër i shpikjes është të sigurojë një pajisje e cila të pastrohet lehtë me praktikitet dhe produktivitet.

[031] Kjo arrihet përmes dizajnit të pajisjes dhe sistemit elastik i cili është projektuar të mos ketë njësi që inkorporojnë valvula regjistruese të frymimit me gojë.

[032] Këto karakteristika së bashku me avantazhe të tjera që karakterizojnë shpikjen, arrihen nga një pajisje dhe metodë ku karakteristikat kryesore siç përcaktohen në pretendimet e deklaruara, do të bëhen të dukshme me ekzaminimin e përshkrimit të detajuar pasues të trupëzimeve të preferuara, ku referenca dhe numrat u përgjigjen elementëve përkatës në të gjithë përshkrimin.

### **PËRSHKRIMI I SHKURTËR I DIZAJNIT.**

[033] Figura. 1, paraqet një pamje të përgjithshme të pajisjes (100) para aplikimit të saj nga përdoruesi gjatë një trupëzimi të shpikjes të përbërë nga sistemi elastik (50), që përmban të paktën një unazë të sipërme (51) dhe të paktën një sfinkter elastik fundor (52) që përfshin të paktën një vrimë rrethore (53), dhe pjesa gojore (30) e pajisjes (100) që përmban kanalën e brendshme (32) të daljes së frymës (20), i cili përfundon në formën e një sfinkteri elastik parësor (33) poshtë fundit (31) të unazës së jashtme fundore.

[034] Figura. 2, paraqet një pamje të plote të pajisjes (100) gjatë operimit nga përdoruesi, ku tregohet progresivisht zmadhimi i sistemit elastik (50) dhe fiskultura e muskujve abdominale (10) të përdoruesit nga presioni i ushtruar i ajrit të mushkërive në sistemin elastik (50) gjatë çdo cikli të procesit të frymënxjerrjes.

[035] Figura. 3, paraqet aksesorët (12) dhe (13) në duart e përdoruesit gjatë aplikimit të metodës në përputhje me nevojat e tij

### **PËRSHKRIMI I DETAJUAR I TRUPËZIMEVE TË PREFERUARA**

[036] Shpikja e propozuar në tërësinë e saj, përfshin një pajisje frymënxjerrjeje (100) Figura. 1, që mund të trupëzohet për të kryer funksionin e saj në përputhje me aplikimet e preferueshme, për t'i shërbyer një spektri sa më të gjerë përdoruesish me dhe pa nevoja specifike.

[037] Pajisja e frymënxjerrjes (100) është projektuar të aplikohet në mënyrën më të thjeshtë të mundshme nga përdoruesi, pa qenë nevoja të instruktohet apo trajnohet me informacion udhëzues ose kompleks. Metoda që aplikuesi përjeton gjatë procesit të frymënxjerrjes me pajisjen (100) është e njëjtë me procesin natyral të marrjes frymë me hundë dhe nxjerrjes së frymës me gojë me presion gjatë procesit të frymës së tullumbaces.

[038] Ky është edhe qëllimi kryesor i shpikësit, të krijojë një pajisje dhe një metodë frymimi dhe

gjimnastikimi të mushkërive, muskujve abdominal dhe muskujve të duarve të përdoruesve, e cila përshtatet dhe operon në përputhje me fiziologjinë, nevojat dhe mundësitë fizike dhe shëndetësore të përdoruesit.

[039] Risia identifikohet në dizajnin funksional të saj, ku pajisja (100) figura. 1, përdor si mjet bllokimi të marrjes frymë me gojë, sistemin elastik (50) dhe sfinkterin elastik parësor (33), duke e udhëzuar përdoruesin natyrshëm të marrë frymë me hundë dhe të frymojë ajrin jashtë me gojë përmes kanalit të brendshëm (32) të pjesës gojore (30) të pajisjes (100), ku ajri presiv (20) përmes sfinkterit parësor elastik (33) përfundon në brendësi të sistemit elastik (50).

[040] Siç tregohet në figurën. 1, dhe 2, ajri presiv (20), i ushtruar në brendësi të sistemit elastik (50) përmes sfinkterit elastik parësor (33), mundësohet brenda sistemit elastik (50), duke e detyruar sistemin elastik (50) të kryejë një zgjerim progresiv radial. Zgjerimi radial i mureve të sistemit elastik (50) fillon të kufizohet, kur ajri presiv i rritur brenda sistemit elastik (50) fillon të aktivizojë zgjerimin e vrimës rrethore (53) të sfinkterit elastik fundor (52) të sistemit elastik (50), duke mundësuar daljen e ajrit nga brendësia e sistemit elastik (50) jashtë sistemit elastik (50).

[041] Siç u deklarua edhe në përmbledhjen e shpikjes, ajo që zbulohet është një pajisje (100), që afron një metodë përdorimi që përshtatet plotësisht me fiziologjinë natyrale të funksionit të organeve të frymimit të përdoruesit, duke mundësuar, fiskulturën e mushkërive, rritjen e oksigjenit në gjak, dhe ushtrimin e muskujve abdominale të përdoruesit, pa nevojën e instruksioneve ose trajnimeve specifike.

[042] Më specifikisht, zgjerimi dhe ngushtimi radial ciklik i sistemit elastik (50), arrihet nga presioni i ajrit ose frymës ciklike (20) që del nga mushkëritë e përdoruesit nëpërmjet gojës, i cili përfundon në brendësi të sistemit elastik (50), ku nëpërmjet zgjerimit dhe ngushtimit të sfinkterit elastik parësor (33) dhe zgjerimit dhe ngushtimit të vrimës rrethore (53) të sfinkterit elastik fundor (52), arrin vetë - rregullimin e performancës së funksionit të pajisjes (100) dhe sistemit elastik (50), në përshtatje me mundësitë fizike, mendore dhe shëndetësore të çdo përdoruesi specifik.

[043] Gjatë çdo cikli frymimi, përdoruesi merr frymë me hundë dhe nxjerr frymë me gojë sipas fiziologjisë së frymëmarrjes së tij natyrale, duke mos u kufizuar në zgjedhjet e frymëmarrjes dhe frymëdaljes me hundë dhe gojë ose vetëm me hundë përveçse frymëmarrjes me gojë.

[044] Gjatë ciklit të frymënxjerrjes me gojë, përdoruesi detyrohet të ushtrojë presionin e frymës që del prej mushkërive për të zgjeruar hapjen e sfinkterit elastik parësor (33), ku përmes tij presioni i ajrit ose frymës, shkon për të zgjeruar ose fryrë sistemin elastik (50).

[045] Pas të paktën 2 - 3 ciklesh frymimi brenda sistemit elastik (50), presioni i rritur i ajrit brenda tij fillon të aktivizojë vrimën rrethore (53) të sfinkterit elastik fundor (52) ku përmes tij çlirohet dalja ciklike e ajrit (20) jashtë sistemit elastik (50).

[046] Kur sfinkteri elastik parësor (33) i pajisjes (100) ndodhet në fazën e pauzës së ciklit të frymënxjerrjes nga përdoruesi, atëherë presioni i ajrit ose frymës që ndodhet brenda sistemit elastik (50) mbyll sfinkterin elastik parësor (33) të pajisjes (100).

[047] Presioni i ajrit (20) të bllokuar brenda sistemit elastik (50), gradualisht fillon të shkarkohet jashtë sistemit elastik (50) përmes vrimës rrethore (53) në sfinkterin elastik fundor (52) të tij, ku vrima rrethore (53) e sfinkterit elastik fundor (52) ciklikisht zgjerohet dhe mbyllet në përputhje me ciklet e frymimit dhe presionin e ajrit (20) të ushtruar nga përdoruesi.

[048] Gjatë procesit ciklik të zgjerimit progresiv dhe ngushtimit regresiv të sistemit elastik (50) presioni i frymënxjerrjes së mushkërive aktivizon muskuj abdominale (10) të barkut të përdoruesit Figura. 2, të cilët

detyrohen të kryejnë cikle kontraktimi sipas presionit që mushkëritë ushtrojnë në brendësi të sistemit elastik (50) për ta zgjeruar.

[049] Në trupëzime specifike Figura. 3, pajisja (100) mund të shoqërohet me aksesoret fleksibël elastik (12) të cilët i mundësojnë përdoruesit të stervisë njëkohësisht duart dhe krahët e tij, si dhe të suportojnë procesin e kryerjes së ushtrimeve abdominale dhe monitorimin e nivelit të oksigjenimit të mushkërive në kohë reale, përmes sensorit matës (13).

[050] Funkzioni i shpikjes, siç portretizohet në Figurën. 1, 2, dhe 3, mund të sigurohet sipas trupëzimeve të ndryshme të pajisjes (100), sistemeve elastike (50) aksesoreve (12) dhe (13) në përputhje me aplikimet e preferuara duke siguruar një spektër të gjerë aplikimesh për përdorues të ndryshëm.

[051] Pajisja (100) e propozuar për shpikje mund të prodhohet prej materialesh rigjide të kategorisë së lejueshme për përdorim gojor dhe medical. Sistemi elastik (50) mund të prodhohet nga materiale rigjide elastike një ose shumë përdorimshe sipas preferencave të trupëzimeve të aplikueshmërisë dhe përdorueshmërisë.

Referencat e trupëzimeve dhe shpikja aktuale janë të kufizuara vetëm nga pretendimet që deklarohen në vazhdim.

### **PRETENDIMET:**

Shpikja e pretenduar është:

1- Pajisje frymënxjerrjeje (100) që vendoset në gojën e përdoruesit, përmban të paktën një sfinkter elastik parësor (33) që përfundon në brendësi të sistemit elastik (50), i cili përmban të paktën një sfinkter elastik fundor (52) që përfshin të paktën një vrimë shkarkuese (53) të ajrit (20).

2- Pajisje (100) që përmban të paktën një unazë të jashtme bashkuese (31) me unazën (51) të sistemit elastik (50).

3- Pajisje (100) që përmban të paktën një sfinkter elastik parësor (33) për futjen e frymës/ajrit (20) brenda sistemit elastik (50).

4- Pajisje (100) që përmban të paktën një sfinkter elastik parësor (33) për të ndaluar rikthimin e frymës/ajrit (20) nga brendësia e sistemit elastik (50) në brendësi të gojës.

5- Pajisje (100) që trupëzon një sistem elastik (50) i cili përmban të paktën një sfinkter elastik fundor (52) që përfshin të paktën një vrimë (53), për nxjerrjen ciklike të frymës/ajrit (20) jashtë sistemit elastik (50).

6- Një metodë përdorimi e pajisjes së frymënxjerrjes (100), përmes sistemit elastik (50) dhe përmes hapave të mëposhtëm, i mundëson përdoruesit ndalimin e frymëmarrjes me gojë duke e udhëzuar drejt frymëmarrjes së detyruar me hundë dhe frymënxjerrjes së ajrit (20) me gojë përmes sfinkterit parësor (33) që ndodhet në brendësi të sistemit elastik të zgjerueshëm (50), që përmban të paktën një sfinkter elastik fundor (52), që përfshin të paktën një vrimë shkarkuese (53) të ajrit (20), siguron ciklikisht zgjerimin dhe tkurrjen radiale të sistemit (50) gjatë procesit natyral të frymimit, duke mundësuar fiskulturën e mushkërive, muskujve abdominal, duarve dhe krahëve të përdoruesit dhe oksigjenimin maksimal të gjakut.

**ABSTRAKT.**

Shpikja që paraqitet, lidhet me një pajisje frymënxjerrjeje (100) dhe një metodë frymimi që siguron nxjerrjen e ajrit presiv (20) të mushkërive nga goja e përdoruesit përmes sfinkterit parësor (33) në brendësi të sistemit elastik (50), i cili në mënyrë radiale progresivisht dhe regresivisht zgjerohet dhe tkurret ciklikisht përmes sfinkterit elastik fundor (52) që përfshin të paktën një vrimë shkarkuese (53) të ajrit (20), ku në përputhje me sasinë e ajrit që mushkëritë nxjerrin përmes gojes gjatë çdo cikli frymënxjerrjeje siguron fiskulturen e mushkërive, muskujve abdominale të përdoruesit, dhe oksigjenimin maksimal të gjakut për çdo cikël frymëmarrjeje me hundë dhe frymënxjerrjeje me gojë.



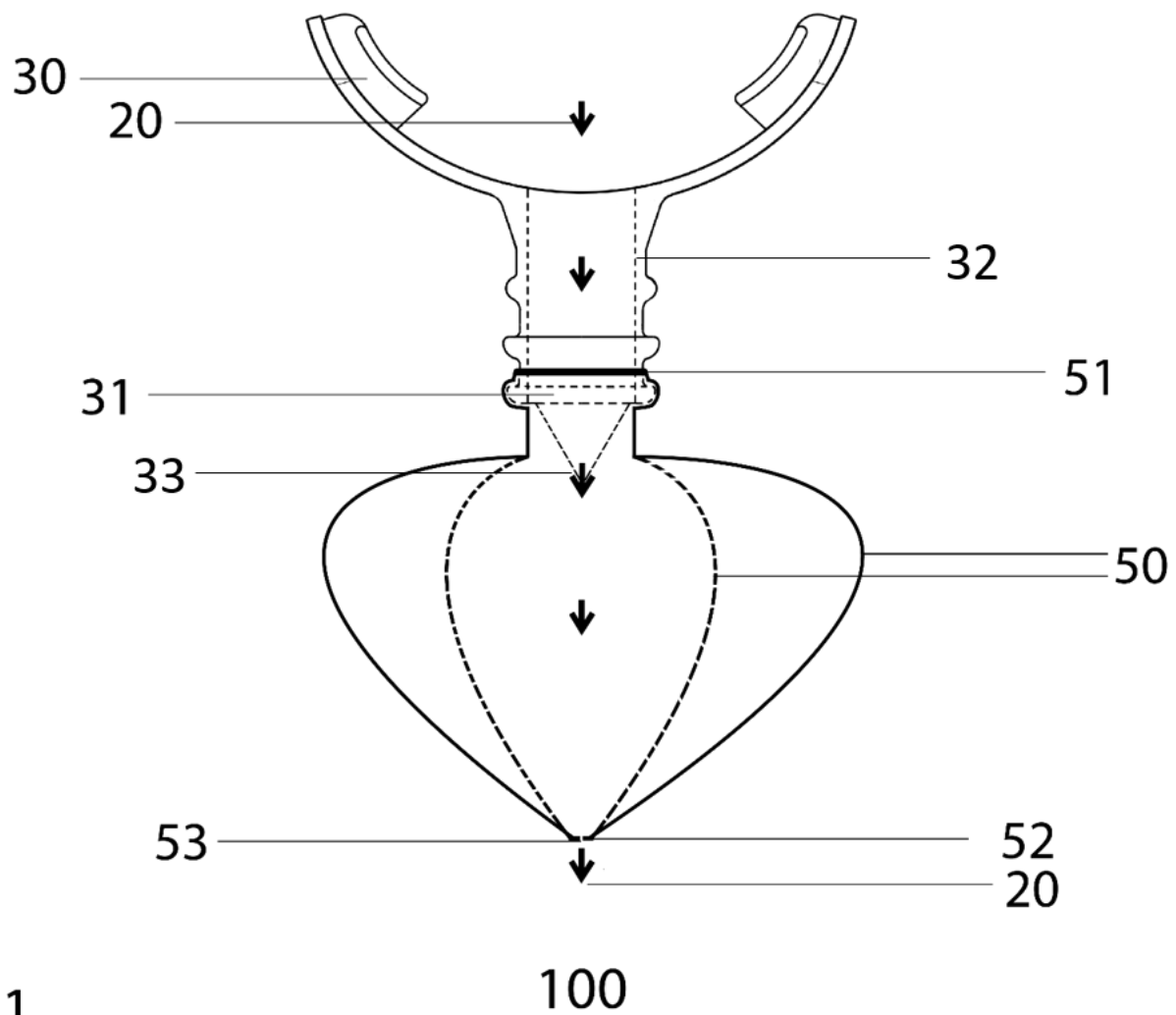


Fig. 1

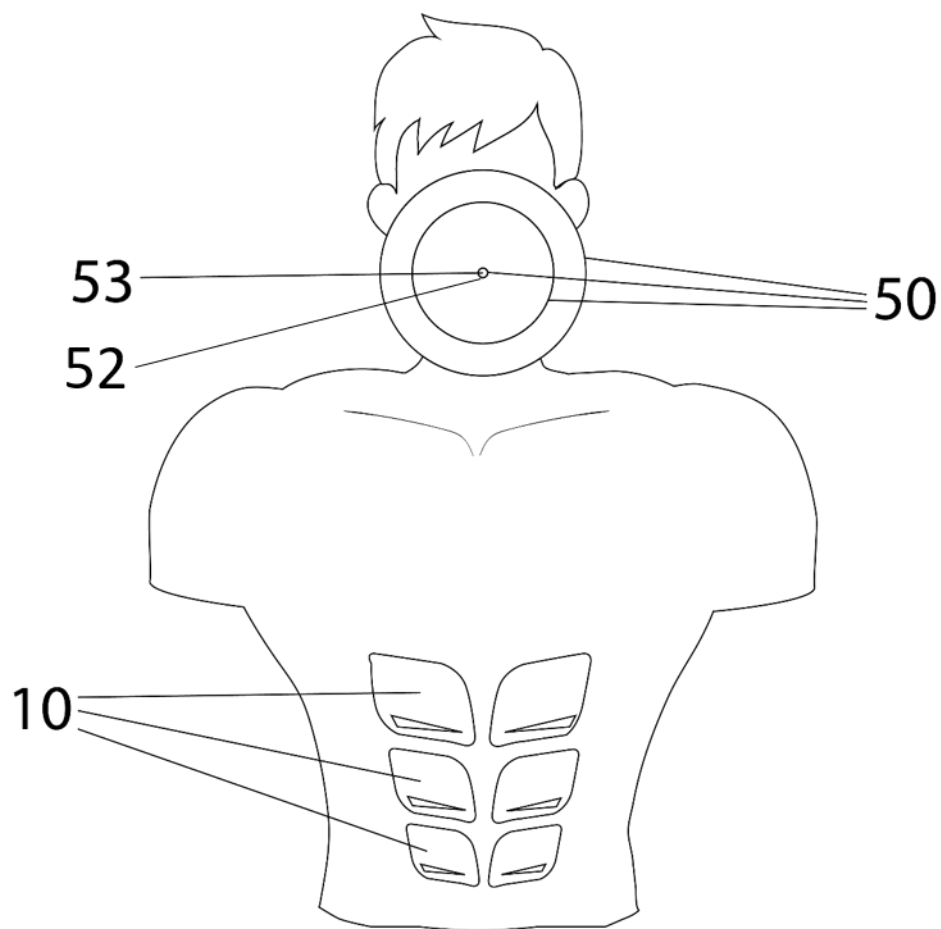
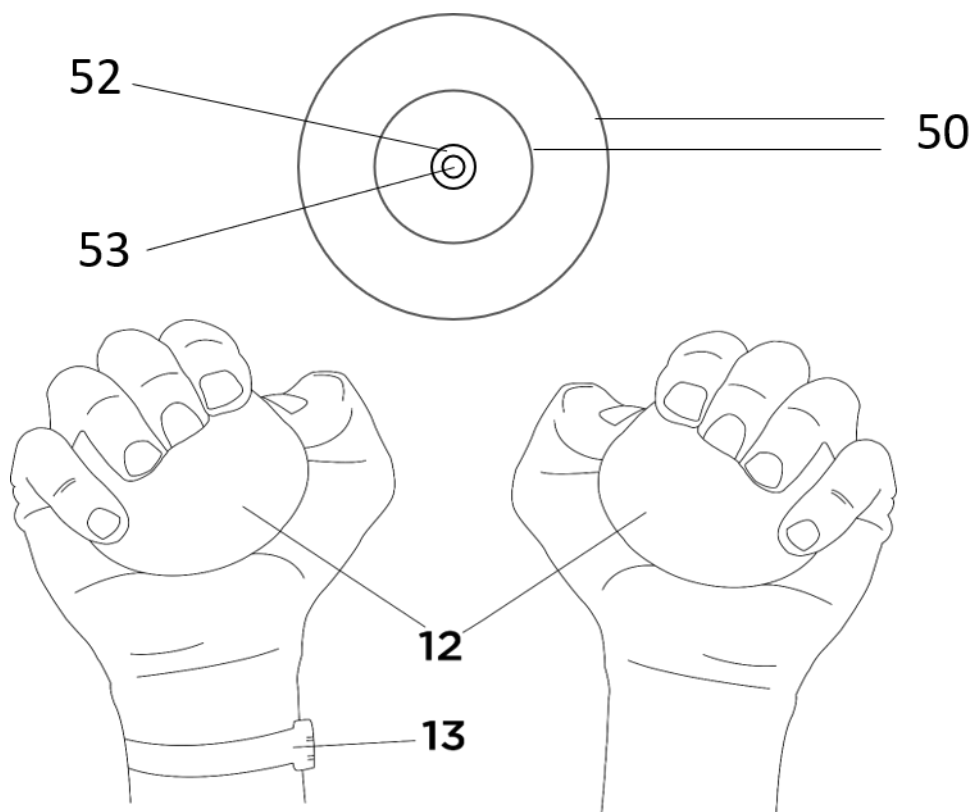


Fig. 2

100



**Fig. 3**

(22) 13/09/2021

(21) AL/P/ 2021/666

(54) **Sistem dhe metodë që përdor hapjen dhe mbylljen ciklike të pëllëmbëve të duarve dhe gishtave të përdoruesit për të mundësuar gjimnastikën e muskujve të tyre.**

(30)

(71) EXINN Technology Center sh.p.k

Rruga Nexho Konomi, Rezidenca Green City, PA4, Zyra 1, Tirana, Albania, AL

(72) Andrea Papa (Rr."Kont Urani, Nr.9, Tirane)

(55)

## **FUSHA TEKNIKE E SHKENCËS**

[001] Shpikja që zbulohet është një sistem dhe metodë që përdor hapjen dhe mbylljen ciklike të pëllëmbëve të duarve dhe gishtave të përdoruesit për të mundësuar gjimnastikën e muskujve të tyre.

## **HISTORIKU I SHPIKJES**

[002] Metodatat dhe teknikat që përdoren sot në industrinë e procesit të pajisjeve të fiskulturës së muskujve të duarve dhe gishtave të përdoruesve, shfaqin kufizime që lidhen me funksionin, efikasitetin, praktikitetin dhe produktivitetin.

[003] Përgjithësisht këto pajisje duken të jenë të ngjashme në pamje por jo në funksion dhe metodë krahasuar me shpikjen e propozuar për patentë.

Pikërisht këto kufizime dhe dallime që do të trajtohen në vazhdim zvogëlojnë hapësirën për të reflektuar krahasime të dukshme me shpikjet e artit ekzistues.

[004] Në përgjithësi, pajisjet dhe metodat e risive të artit dhe produkteve ekzistuese shfaqin një kompleksitet në qasjen e zgjidhjes së problemeve që lidhen me fiskulturën e duarve dhe gishtave të përdoruesve.

[005] Më konkretisht, teknikat dhe metodat e përdorura sot, janë dizenuar të orientojnë gishtat e përdoruesit që të përshtaten me metodat ose udhëzimet e këtyre pajisjeve, teksa duhet të jenë duart dhe gishtat e përdoruesit ato që duhet të orientojnë operimin e pajisjeve në përputhje me fiziologjinë dhe aftësinë e përdoruesit.

[006] Kjo qasje e orientuar e kufizon aftësinë e shpiksave për të dizenuar funksionin e pajisjeve në mënyrë që ato të përdorin si metodë aplikimi përshtatjen e pajisjeve sipas funksionit fiziologjik të duarve dhe gishtave të përdoruesit.

[007] Përdorues të ndryshëm shfaqin nevoja të ndryshme të rregullimit të pozicionit të gishtave përkundrejt pajisjeve përdoruese, duke kufizuar praktikitetin, efikasitetin dhe produktivitetin e operimit. Këto kufizime bëhen më të dukshme kryesisht gjatë përdorimit të pajisjeve nga përdoruesit me aftësi të kufizuara, fëmijët dhe pleqtë.

[008] Përgjithësisht teknikat e përdorura në art nuk mundësojnë një pajisje dhe metodë fiskulture të duarve dhe gishtave që të jenë të dizenuara të përdorin avantazhet natyrale të procesit të hapjes dhe mbylljes së pëllëmbave, për të stërvitur njëkohësisht gishtat dhe gjithë muskujt e krahëve në përputhje me aftësitë dhe mundësitë shëndetësore dhe fizike të çdo përdoruesi në veçanti.

[009] Ndryshe nga pajisjet dhe teknikat ekzistuese, shpikja aktuale sjell një zgjidhje që buron nga identifikimi i problematikave të funksionit të gishtave të përdoruesve. Si e tillë për mbulimin efektiv të këtyre nevojave, nevojitet një sistem dhe metodë që të sigurojë cilësi, efikasitet, dhe praktikitet për përdoruesit gjatë procesit të fiskulturës së gishtave dhe muskujve të duarve.

### **PËRMBLEDHJE E SHPIKJES**

[010] Qëllimi kryesor i shpikjes është të sigurojë një sistem dhe metodë fiskulture që mundëson tek përdoruesit njëkohësisht gjimnastikën e gishtave dhe muskujve të duarve gjatë procesit të aplikimit të shpikjes nga përdoruesit.

[011] Rritja e efikasitetit arrihet nga praktikiteti dhe përshtatja e shpikjes me fiziologjinë e lëvizjes së gishtave dhe muskujve të duarve dhe krahëve të përdoruesit në mënyrë ciklike në nivel të personalizuar.

[012] Një qëllim tjetër i shpikjes është të sigurojë një sistem dhe metodë e cila ta vetë-edukojë përdoruesin duke mësuar nga eksperiencia dhe vetëdija e krijuar për të kryer saktë procesin e fiskulturës së gishtave dhe duarve në funksion të rritjes së cilësisë së shëndetit të tij fizik.

[013] Kjo arrihet nëpërmjet dizajnit të sistemit rigjid, elastik/ fleksibël, i cili është projektuar të ushtrojë një funksion që përshtatet me nevojat fiziologjike dhe fizike të çdo përdoruesi në nivel të personalizuar.

[014] Një qëllim tjetër i shpikjes është që të sigurojë një metodë praktike aplikimi e cila nuk kufizohet për asnjë grupmoshë, duke filluar nga mosha 5 vjeç e sipër.

[015] Kjo arrihet duke siguruar sisteme elastike/fleksibël të dizenuara me përmasa të ndryshme dhe rezistencë në elasticitet dhe fleksibilitet, të cilat mundësojnë tkurrjen dhe zgjerimin ciklik të sistemit

elastik/fleksibël për nivele të ndryshme përdorimi, sipas grupmoshave dhe aftësive të përdoruesve.

[016] Një tjetër qëllim i shpikjes është të ndihmojë kategoritë e përdoruesve me aftësi të kufizuara për të përmirësuar shëndetin e gishtave, muskujve të duarve dhe krahëve të tyre.

[017] Kjo arrihet përmes dizajnit të sistemit elastik/fleksibël dhe foleve praktike të pozicionimit të gishtave, të cilat i mundësojnë përdoruesit koherencën maksimale të performancës së fiskulturës së gishtave dhe muskujve aktivë të duarve dhe krahëve gjatë operimit.

[018] Këto karakteristika së bashku me avantazhe të tjera që karakterizojnë shpikjen, arrihen nga një sistem dhe metodë ku karakteristikat kryesore siç përcaktohen në pretendimet e deklaruara, do të bëhen të dukshme me ekzaminimin e përshkrimit të detajuar pasues të trupëzimeve të preferuara, ku referenca dhe numrat u përgjigjen elementëve përkatës në të gjithë përshkrimin.

### **PËRSHKRIMI I SHKURTËR I DIZAJNIT.**

[019] Figura. 1, paraqet një pamje të përgjithshme të sistemit elastik/fleksibël (100), gjatë një trupëzimi të shpikjes të përbërë nga një sferë fleksibël qendrore (40), që përfshin të paktën një vrimë frymuese të sferës (41), ku sfera (40) rrethohet nga një diametër i jashtëm fleksibël (50) që përmban të paktën pesë fole simetrike fleksibël (51) të vendosjes së gishtave (30) të përdoruesit, ku zonat e sipërme të foleve (51) përfshijnë të paktën dhjetë amortizatorë kufizues (52) të rikthimit ciklik të sistemit (100) nga pozicioni i tkurrjes në atë të zgjerimit .

[020] Figura. 2, paraqet një pamje nga lart të sistemit (100) dhe elementeve të tij.

[021] Figura. 3, paraqet një pamje të elementeve të sistemit (100) gjatë operimit ciklik nga gishtat e përdoruesit, ku përmes shigjetave (54) tregohet cikli i tkurrjes/ngjeshjes së sferës (40), dhe përmes shigjetave (53) tregohet rikthimi/zgjerimi i sferës (40) në pozicionin fillestar të ciklit të operimit.

### **PËRSHKRIMI I DETAJUAR I TRUPËZIMEVE TË PREFERUARA**

[022] Shpikja e propozuar në tërësinë e saj, përfshin një sistem rigjid, elastik/fleksibël (100) Figura. 1, që mund të trupëzohet për të kryer funksionin e saj në përputhje me aplikimet e preferueshme, për t'i shërbyer një spektri sa më të gjerë përdoruesish me dhe pa nevoja specifike.

[023] Sistemi rigjid, elastik/fleksibël (100) është projektuar të aplikohet në mënyrën më të thjeshtë të mundshme nga përdoruesi, pa qenë nevoja që ai të instruktohet apo trajnohet me informacion udhëzues ose kompleks. Metoda që aplikuesi përjeton gjatë procesit të fiskulturës së gishtave me sistemin (100), është i njëjtë me procesin natyral të hapjes dhe mbylljes së pëllëmbëve dhe gishtave të duarve kur ato shtrëngohen për të përqëndruar me shume forcë tek gishtat, duart dhe muskujt e krahëve.

[024] Qëllimi kryesor i shpikësit është të krijojë një sistem dhe metodë gjimnastikimi të gishtave dhe muskujve të duarve dhe krahëve të muskujve të përdoruesve, e cila përshtatet dhe operon në përputhje me fiziologjinë, nevojat dhe mundësitë fizike dhe shëndetësore të gishtave dhe duarve të përdoruesve.

[025] Risia identifikohet në dizajnin funksional të saj, Figura. 1, ku pëllëmbët dhe gishtat e përdoruesit përdorin tkurrjen dhe zgjerimin e sistemit (100) dhe sferës (40) përmes ngjeshjes së gishtave (30) në foletë e tyre (51) duke i udhëzuar gishtat (30) e përdoruesit natyrshëm të tentojnë të mblidhen dhe hapen gjatë cdo cikli gjimnastikimi.

[026] Siç tregohet në Figurën. 1, çdo sistem (100) vendoset në pëllëmbët e duarve të përdoruesit, ku 5 gishtat e çdo pëllëmbë pozicionohen në 5 foletë përkatëse (51) që ndodhen midis diametrit të madh të jashtëm të sistemit (100) që rrethon ose mbështjell diametrin më të vogël të sferës qendrore fleksibël (40). Sistemi operon në një cikël ngjeshje/tkurrije dhe zgjerimi/rikthimi të sistemit (100) dhe sferës qendrore (40), ku diametri i vogël i sferës (40) është projektuar të suportojë madhësinë e pëllëmbës së dorës së përdoruesit për performancë maksimale gjatë operimit.

[027] Siç tregohet në Figurën. 3, gjatë ciklit të ngjeshjes së sistemit (100) nga gishtat (30) të përdoruesit, diametri i jashtëm i sistemit (100) dhe sfera qendrore (40), tentojnë të tkurren/ngjeshen brenda pëllëmbës së përdoruesit në varësi të forcës së ushtruar nga gishtat/duart. Gjatë ciklit të ngjeshjes, vrima qendrore frymuese e ajrit (41) të sferës (40) dhe foletë (51) e gishtave (30), deformohen nga ngjeshja duke mundësuar procesin e fleksibilitetit të sistemit (100) për të lejuar daljen e ajrit që ndodhet brenda tij përmes vrimës frymuese (41).

[028] Gjatë ciklit të ngjeshjes së sistemit (100) dhe sferës (40), figura. 3, zonat e sipërme (52) të foleve (51) tentojnë të bashkohen/takohen siç tregohet nga shigjeta (54), duke luajtur rolin e kufizuesit të ngjeshjes së sistemit (100) aq sa nevojitet, teksa njëkohësisht zonat amortizuese (52) të foleve (51) suportojnë rikthimin e sistemit në pozicionin e zgjerimit të ciklit fillestar të tij para ngjeshjes.

[029] Gjatë ciklit të rikthimit të sistemit (100) dhe sferës qendrore (40) në pozicionin e zgjeruar fillestar të tij, përmes vrimës (41) që ndodhet në sferën (40), mundësohet futja/thithja e ajrit atmosferik në brendësi të sferës (40) duke suportuar mbylljen e ciklit të rikthimit të sistemit në pozicionin fillestar të operimit.

[030] Siç tregohet në Figurën, 3 gjatë ciklit të zgjerimit/rikthimit të sistemit (100) në pozicionin e tij fillestar, zonat e sipërme (52) të foleve (51) të sistemit (100) ripozicionohen në pozicion fillestar, siç ilustron përmes shigjetës (53) që tregohet në folënë (51) të gishtave (30).

[031] Sistemi (100) i propozuar për patentë, mund të prodhohet prej materialeve rigjide, shkume, sfungjeri frymues, elastike ose fleksibël sipas preferencave të trupëzimeve të aplikueshmërisë dhe përdorueshmërisë.

Referencat e trupëzimeve dhe shpikja aktuale janë të kufizuara vetëm nga pretendimet që deklarohen në vazhdim.

## **PRETENDIMET:**

Shpikja e pretenduar është:

1- Sistem rigjid frymues, elastik/fleksibël (100) që vendoset në pëllëmbët dhe gishtat e duarve të përdoruesit, përmban të paktën një diametër të madh të jashtëm (50), me një numër mbi pesë të foleve (51) të gishtave (30) që përfshijnë një numër të sipërm mbi dhjetë të zonave kufizuese amortizuese (52), dhe një sferë (40) me diametër më të vogël që përfshihet brenda diametrit të jashtëm (50), ku sfera (40) përmban të paktën një vrimë ajrimi frymuese (41), ku sistemi (100) dhe elementet përbërës të tij, tkurren gjatë ngjeshjes nga gishtat dhe zgjerohen përkatësisht për çdo cikël gjimnastikimi të gishtave/duarve të përdoruesit.

2- Sistem (100) që përmban të paktën një diametër të jashtëm rrethues (50) të sferës (40).

3- Sistem (100) që përmban të paktën pesë fole (51) të gishtave (30).

4- Sistem (100) që përmban të paktën dhjetë zona kufizuese (52) të gishtave (30) që rikthejnë sistemin nga pozicioni i tkurrjes në pozicionin fillestar të tij.

5 - Sistem (100) që përmban brenda diametrit të jashtëm (50), një sferë rigjide (40) që përfshin të paktën një vrimë ajrimi dhe amortizimi (41).

6- Një metodë përdorimi e sistemit rigjid frymues elastik/fleksibël (100), përmes foleve (51) të gishtave (30) ushtron tkurrjen/ngjeshjen e sferës rigjide/fleksibël (40) të sistemit (100) dhe realizon rikthimin e tij në pozicionin fillestar përmes zonave amortizuese të sipërme (51) dhe vrimës ajruese frymuese (41) të sistemit (100) gjatë çdo cikli operimi.

**ABSTRAKT.**

Shpikja që paraqitet, lidhet me një sistem elastik/fleksibël (100) dhe një metodë fiskulture që siguron stërvitjen e gishtave dhe muskujve të duarve dhe krahëve të përdoruesit duke përdorur tkurrjen elastike të sistemit (100) përmes foleve (51) të gishtave (30), dhe rikthimin dhe zgjerimin e sistemit (100) në pozicionin fillestar përmes zonave të sipërme amortizuese (51) dhe vrimës së ajrimit (41) të sferës qëndrore (40) të sistemit rigjid, elastik/fleksibël (100).





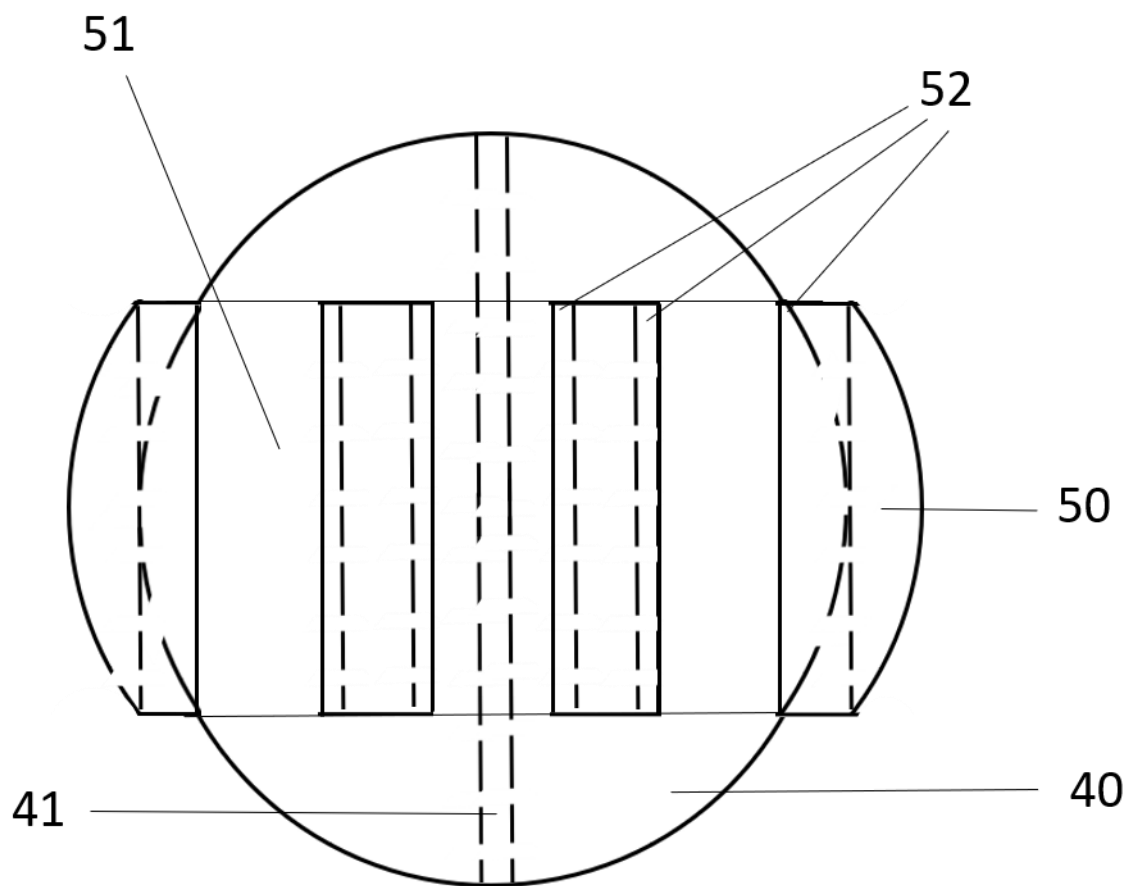


Fig. 2

100

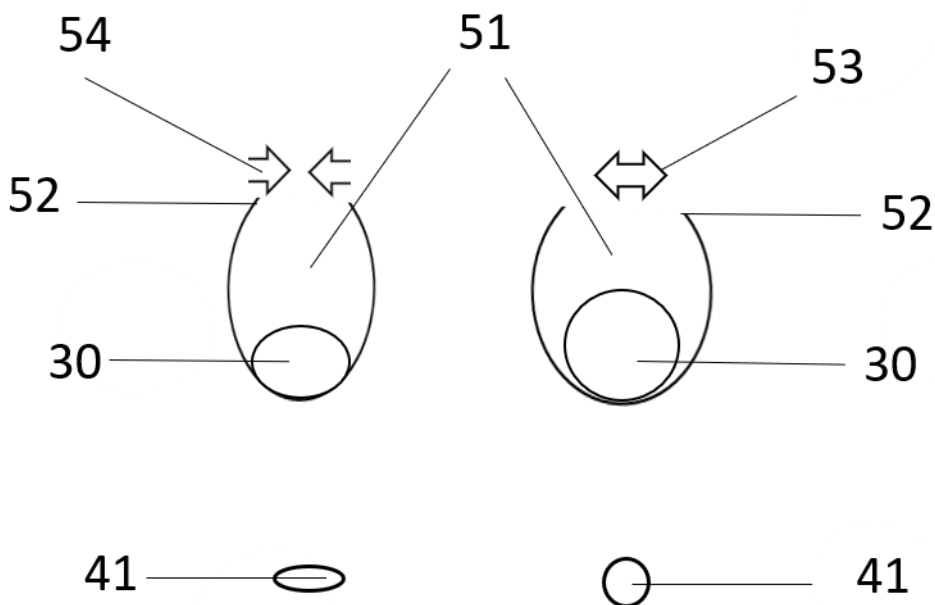


Fig. 3

100

(22) 18/10/2021

(21) AL/P/ 2021/764

(54) **Sistem hardware per Quantum cyber-security "Q splitter"**

(30)

(71) Just Technology shpk

Pasuria nr.49/84, Zona Kadastrale 3852, Xhafzotaj, Durrës, AL

(72) Umberto La Gatta (Pjeze, Durrës) ;Antonio La Gatta (Rruga Cantonale 42, Lugano Gandria, Zvicër)

(55)

(57)

#### ABSTRAKTI

Një aspekt shumë i rëndësishëm i llogaritjes kuantike është ai që lidhet me sigurinë e informacionit. Një fuqi, siç është fuqia kuantike, kërkon ridizenjimin e metodave të sigurimit të komunikimeve, transaksioneve dhe çdo lloj transferimi të të dhënave. Potencialisht, kompjuterët kuantikë mund të kapërcejnë të gjitha barrierat e kriptografisë tradicionale. Prandaj nxitimi për të zhvilluar një kriptografi të re kuantike, bazuar në masa të sofistikuara të tilla si shpërndarja e çelësave kuantikë, algoritmet e sigurisë kuantike dhe gjeneratorët e numrave të rastësishëm kuantikë. Siguria kuantike në internet do të jetë baza e rrjeteve kuantike të komunikimit, duke kombinuar fuqinë dhe shpejtësinë me sigurinë. Dhe këtu vjen projekti Q Splitter.

#### Pershkrimi i sistemit:

Pajisja Q Splitter funksionon në një stacion fiks ose portativ, funksionon në skedarë ose vargje të të dhënave.

Në veçanti, sistemi pranon një skedar hyrës, ose një rrjedhë të dhënash, dhe nxjerr dy skedarë ose dy rryma të të dhënave.

Nga pikëpamja fizike, mund të shfaqet si një kuti që pranon një çelës USB si hyrje dhe dy çelësa USB si dalje, ose një hyrje me një portë të rrjetit Ethernet dhe një dalje me dy porte të rrjetit Ethernet, ose një kombinim të këtyre.

Arsyeja e kësaj shpikjeje është ndarja, ndarja e informacionit në dy zona të veçanta dhe të ndara.

Kjo ju lejon të ruhet, mbrohet informacioni, siguria kibernetike, kështu që edhe një kompjuter kuantik nuk mund të gjurmojë informacionin origjinal pa pasur të dy skedarët e të dhënave në të cilat të dhënat ose skedari janë ndarë.

### Funksionimi i sistemit:

Pajisja ka nevojë për një QRND, gjenerator kuantik të rastit, që në thelb është një gjenerator kuantik të përsosur të numrave të rastësishëm, bazuar në burimet kuantike dhe një operator XOR, të cilët ndodhen brenda kutisë QSplitter.

Të dhënat nga QRND ruhen drejtpërdrejt në skedarin e të dhënave 1 dhe të dhënat pasi operatori XOR ruhet në skedarin e të dhënave 2.

Operatori XOR është një operator logjik (operatori Boolean) i ndarjes ekskluzive midis dy propozimeve logjike. Operatori XOR është një lidhje logjike. Duke pasur parasysh dy propozimet logjike A dhe B, ndarja ekskluzive (e kuptuar në kuptimin e operatorëve matematikorë) midis dy propozimeve është e vërtetë vetëm nëse njëri nga dy propozimet është i vërtetë. Duke pasur parasysh dy propozimet A dhe B, SHPERNDARJA E tyre ekskluzive quhet propozimi A ose B i cili është i VRTET nëse dhe vetëm nëse njëri nga dy propozimet është i VRTET dhe tjetri është FALSE dhe është FALS në të gjitha rastet e tjera. Më poshtë është tabela e së vërtetës e operatorit XOR të ndarjes ekskluzive.

A	B	A V B
0	0	0
0	1	1
1	0	1
1	1	0

Legjenda:

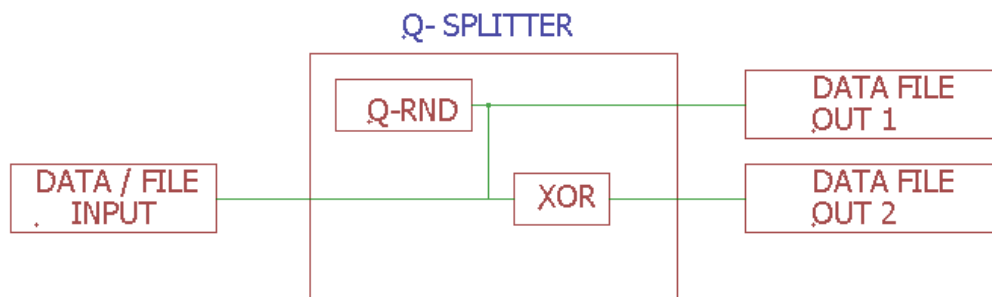
V= operator ekskluziv i shkyçjes

0 = Fallco

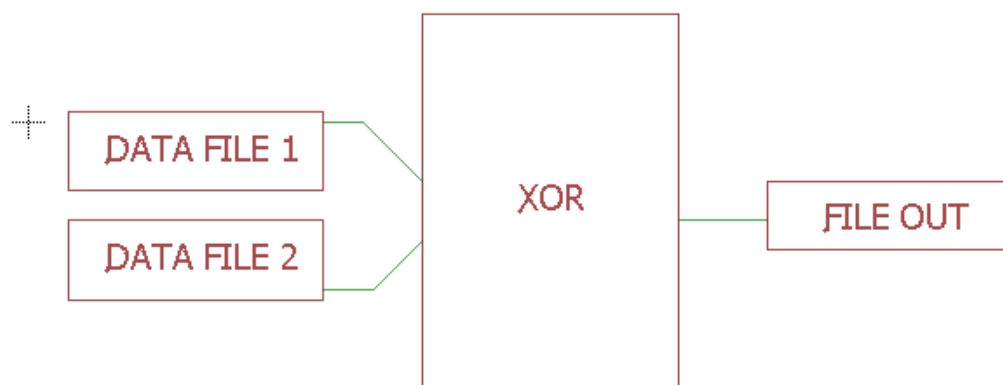
1 = E vertete

Në algjebren booleane, propozimi  $A \oplus B$  është i vërtetë vetëm kur propozimi A është i vërtetë dhe propozimi B është i rremë, dhe anasjelltas. Me fjalë të tjera, operatori XOR është i vërtetë vetëm kur dy operandët (ndryshoret) janë të ndryshëm.

Prandaj operatori XOR dallohet nga operatori OR (shkëputje përfshirëse) në atë që kthen një vlerë të rreme kur të dy propozimet janë të vërteta. Per shembull, kur të dyja A dhe B janë të vërteta, operatori OR e kthen rezultatin të vërtetë (1). Në të kundërt, në të njëjtën situatë operatori XOR kthen rezultatin e rremë (0).



Për të rindërtuar skedarin origjinal pasi të jetë ndarë, operatori XOR drejtohet midis skedarit të të dhënave 1 dhe skedarit të të dhënave 2, kështu që do të ketë një kuti brenda së cilës operatori XOR është i pranishëm.



Nga pikëpamja e sigurisë kompjuterike, ose sigurisë kibernetike, vetëm duke pasur të dy skedarët e të dhënave në të njëjtën kohë mund të jetë e mundur të rindërtohet skedari origjinal, dhe jo vetëm kaq, është e nevojshme që të ketë operatorin XOR i cili ndihmoi në gjenerimin e skedarit të të dhënave 2 në dispozicion.

### **Pretendimet:**

- 1) 1) Sistemi i harduerit që ju lejon të ndani një skedar hyrës në dy skedarë të të dhënave, duke përdorur një gjenerator kuantik të numrave të përsosur të rastit (përcaktimi matematikor i një numri të rastit që nuk ishte parashikuar më parë)
- 2) Sistemi harduer si në pikën 1 që përdor një operator XOR në kombinim me gjeneratorin kuantik të numrave të përsosur të rastit.
- 3) Sistemi si në pikat 1 dhe 2 që ju lejon të ndani një rrjedhë të të dhënave në dy skedarë të të dhënave, të ruajtur veç e veç.
- 4) Sistemi si më sipër, i cili për të rindërtuar skedarin origjinal kërkon dy skedarë të të dhënave të dekompozimit në të njëjtën kohë.

- 5) Sistemi si në pikat e mësipërme, në të cilin një skedar i vetëm i të dhënave nuk lejon të rindërtohet skedari original, madje as duke përdorur një kompjuter kuantik, pasi një pjesë e informacionit mungon.

(22) 28/05/2018

(21) AL/U/ 2018/1

(54) **Pedalone e cmontueshme(portabel) me elektromotor dhe dinamo**

(30)

(71) Algert Hysuka

Lagja Ali Demi, Rr. Bajo Topulli, Pall. 1, Ap.6 (Prane Kryegjyshates Boterore), AL

(72)

(55)

(57)

(22) 30/09/2021

(21) AL/U/ 2021/2

(54) **Disifektant inteligjent i duarve (Smart Hand Clean S.H.C)**

(30)

(71) Artion Beqiraj

Lagjia 18, Rr "Kristo Sotiri", Blloku "Jeta e re", Durres, AL

(72) NOEL/ARTION BEQIRAJ (Lagjia 18, Rr "Kristo Sotiri", Blloku "Jeta e re", Durres)

(55)

(57)

#### **Abstrakti (Historiku i shpikjes)**

Shpikja adreson domosdoshmërinë e minimizimit të ngarkesës bakteriale në ambjentet e operatorëve ekonomikë, të cilët operojnë në industrinë e perpunimit të produkteve ushqimore, të transporteve publike (tragete, trena, avionë, etj). Gjithashtu shumë e vlefshme për ambjentet publike të frekuentuara nga një numër i lartë personash, si shkolla, laboratorë mjekësore, spitale, institucione, etj. Duke qene se ulja e ngarkesës bakteriale, nuk është vetëm çështje e lidhur me sigurinë ushqimore, por është edhe çështje kostoje për operatorët, çështje sigurie fizike për punonjësit e tyre, si dhe kushtëzimi në organizimin e punës, sepse dizinfektimet e ambjenteve të mbyllura duhen bërë pa praninë e punonjësve dhe marrin kohë të vlefshme. Përveç sa me lartë, shpikja është një ndihmese posacerisht edhe për ndotjen e ambjenteve të mbyllura, sepse të anulosh ngarkesën bakteriale në një ambient të mbyllur, e shperndare kjo nga rrymat e ajrit në cdo cep të tij, është tejet e veshtirë dhe kërkon kohe dhe sasi të madhe dizinfektantesh.

Për rrjedhojë ulja e ngarkesës bakteriale që prej jashtë ambjenteve dmth të rrisesh sigurinë ushqimore, të ulësh kostot e higjienizimit, të mos cenosh eficienten e kompanive dhe të garantosh një ambient të higjienizuar. Duke qene se Coronavirus është gjithsesi një mikrob dhe duke konstatuar rritjen e ndjeshmerisë në publik ndaj nevojës së uljes së ngarkesës mikrobike, shpikësi prezanton këtë aplikim si eksperience risi, por edhe me potencial evolucionari përkundrejt rrethanave dhe nevojave të ndryshme, edhe nepermjet implementimit të funksioneve shtesë.

#### **Pershkrimi dhe Objekti i shpikjes**

Një paisje në inox, e projektuar në mënyrë të atillë dhe me komponente të përshtatshëm, që të qëndrojnë dhe funksionojnë në ambjent të hapur dhe që, nepermjet programimit të hapave dhe zgjidhjeve teknike, të

higjenizojë shojet e këpucëve dhe duart brënda nje sekuence të shkurtër dhe te programuar ciklesh, me kosto shumë te ulët për cikel. Paisja eshte pershtatshme per zgjerimin e funksioneve te saj edhe me skanimin e trupit, me qellim higjenizimin, nëpërmjet instalimit te nje llampe UVC, te menaxhuar nga software-i i kontrollit. Gjithashtu mund t'i instalohet nje skaner i temperatures trupore, duke e kthyer atë në nje stacion polivalent funksionesh për higjenizimin dhe sigurinë shëndetësore te individit dhe publikut. Aplikanti prezanton një model perdorimi i cili, nepermjet zgjidhjeve teknike te avancuara dhe materialeve te sigurta, i certifikuar CE, garanton uljen e ngarkeses mikrobike ne menyre te matshme dhe me fokus ne shpejtesine e veprimit, uljen e kostove per subjektet përdoruese, diskrecionin kundrejt përdoruesit, sigurinë dhe komoditetin ne përdorim, mungesen e impaktit negativ ne mjedis.

Nga kqyrja e vizatimeve, figura 1, figura 2, figura 3 dhe figura 4, mund të konstatohet:

- h- Ekuilibri i paisjes, qendrueshmëria e saj përkundrejte përplasjes me të;
- i- Siguria për te mos u dëmtuar në rast përpalsjeje fizike me të;
- j- Ergonomia e paisjes;
- k- Fleksibiliteti në implementimin e funksioneve eventuale shtesë;
- l- Konstrukti i mbyllur, që garanton jetëgjatësinë e elementeve përberës elektrikë dhe elektronikë, si dhe sigurinë fizikë të përdoruesit ndaj qarkut elektrik;
- m- Thjeshtësia e furnizimit me lëngjet dizinfektuese, pa vënë në rrezik dëmtimin e komponentëve te ndryshëm;
- n- Komunikimi miqësor i paisjes me përdoruesin, nëpërmjet monitorit të vendosur në lartësine e përshtatshme;

### Vizatimet

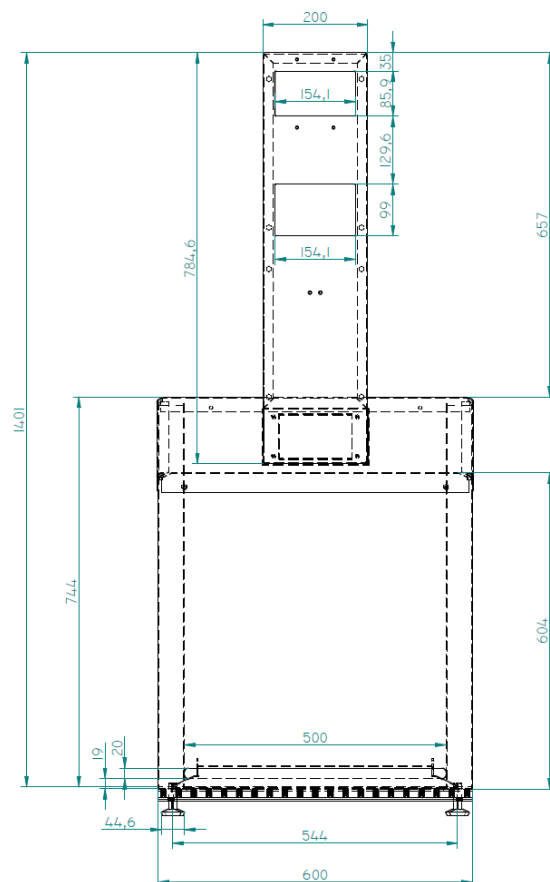


Figura 1 – pamje ballore

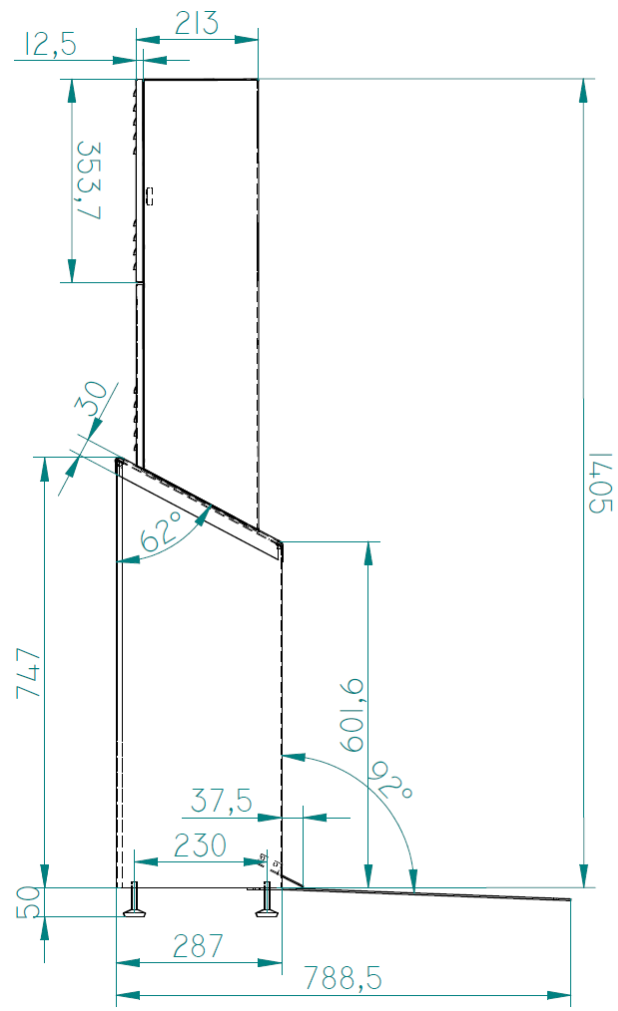


Figura 2 – pamje ne profil

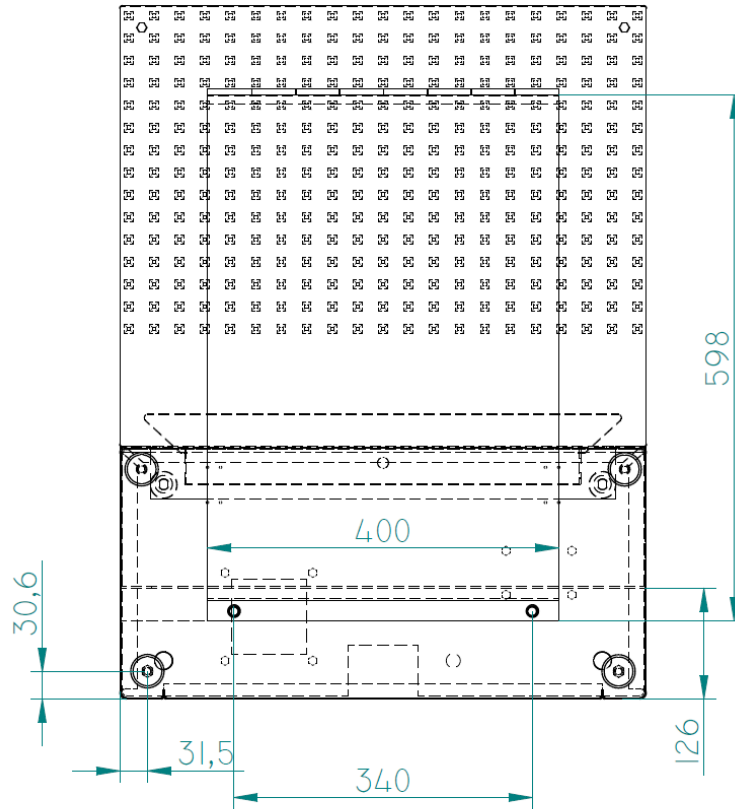


Figura 3 – pamje nga larte

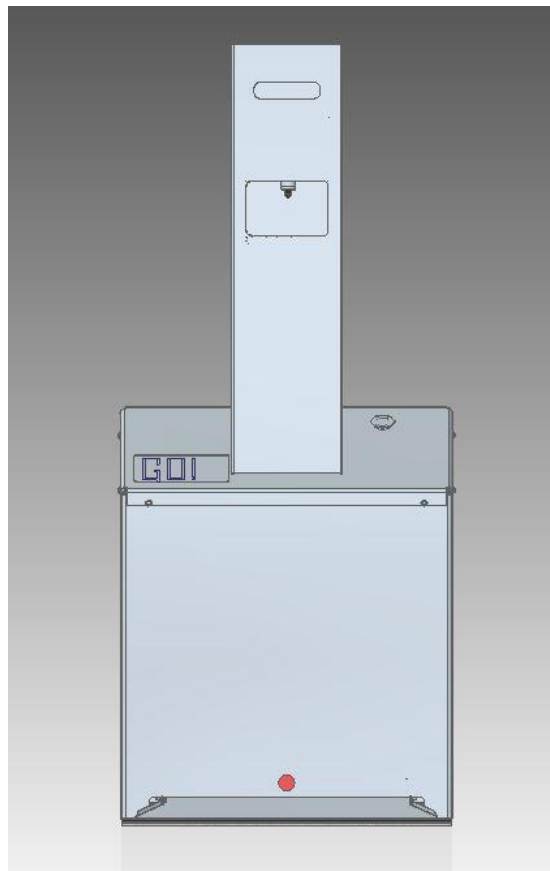




Figura 4 – pamje 3D

Risia

Risia konsiston në mundësimin e higjenizimit, me rezultat të kontrollueshëm, nëpërmjet tamponit eventual, në laborator mikrobiologjik analizash, të shojeve të këpucëve dhe të duarve, në ambient të hapur.

Pretendimet:

2. Një pajisje që karakterizohet nga: konstrukcion prej një materiali të cmuar, sic është inoksi 304, me një pedane të ndjeshme dhe stabil, që garanton një procesim të shpejtë dhe komod, me qëndrueshmëri ndaj goditjeve dhe shtytjeve, e cila është e mbyllur në të gjitha anët, për rrjedhojë e pacënueshme nga agjentet atmosferikë dhe pluhuri; si edhe nga një dritare komunikimi me përdoruesin, të përfaqësuar nga një ekran celulari 7" e që mundeson asistencë me remote control, nëpërmjet software-it dhe aksesit në internet.
5. Pajisje si në pretendimin 1, me të cilën kryhet procesi higjenizimit, e pajisur me elementet funksionale, si pompat dhe sensorët, të një cilësie të lartë dhe të certifikuar, e që mund të kryejë edhe procesin e monitorimit të temperaturës së përdoruesve apo të një dizinfektimi akoma me të gjërë, nëpërmjet implementimit të një llampe UVC si edhe përdorimit të substancave disinfektuese, të sugjeruara, miqësore me ambientin dhe njeriun, të certifikuara ndërkombëtarisht.
6. Pajisje, si në pretendimet 1 dhe 2, e cila funksionon në ambient të hapur, me rezultate të matëshme të uljes së ngarkesës mikrobike të përdoruesit, përpara se ky të hyjë në ambiente të mbyllura, e montueshme dhe e zmontueshme shpejtë dhe thjeshtësisht, pa patur nevojë për teknikë të specializuar, me siguri kundrejt anomalive elektrike apo përplasjes aksidentale me pajisjen;
7. Pajisje, si në pretendimet 1, 2 dhe 3 e tillë që, ashtu siç është konceptuar në funksionim me komandim prej një qarku elektronik dhe një software, të projektuar dhe të prodhuar ad hoc, si dhe të certifikuar, që siguron përdoruesin në efikasitetin e saj, duke qënë se substancat higjenizuese nuk humbasin efikasitetin e tyre, si rrjedhojë e kalimit nga përdoruesit pararendës.

(22) 28/10/2020

(21) AL/P/ 2020/730

**(54) PRODHIMI I PAKONTROLLUAR I ATP NË MEMBRANËN MITOKONDRIALE DHE DESTABILIZIMI I ELEKTRONIT NË ATOMIN E HIDROGJENIT NË NAD NGA REAGIMET KIMIKE EKZOTERMIKE NË QUMËSHTIN E LOPËS**

(30)

(71) VALDRIN BELULI

ARBËRIA, BAJRAM LLOVCA 3/32, GJILAN, KOSOVË, KS

(72) VALDRIN BELULI (ARBËRIA, BAJRAM LLOVCA 3/32, GJILAN, KOSOVË)

(55)

(57)

## Abstrakti

Qumështi i Lopës është një nga produktet më të rëndësishme shtazore që përfshin një numër të madh të molekulave organike dhe inorganike. Qumështi i natyrshëm është shumë i ndjeshëm, prandaj duhet të ruhet në temperaturë të ftohtë pasi të është marrë qumështi nga pikat e grumbullimit. Pra, qumështi përmban përbërës të rëndësishëm të joneve inorganike dhe molekulave shpesh në temperaturë dhome (25°C) zhvillohen disa reaksione. Në hulumtimin tonë shkencor, ne kemi studiuar probabilitetin termokimik të disa reaksioneve që ndiqen në marrjen e energjisë nga mediumi në sistem ose sistemi do të lëshojë energji në medium. Faktori kryesor i termokimisë na mundëson të dimë se cilat reaksione çlirojnë energji ( $\Delta H < 0$ ) ose marrin energji ( $\Delta H > 0$ ) përmes entalpisë së formimit ( $\Delta H_f$ ). Sipas hulumtimit tonë, shpesh reaksionet kimike në qumësht lëshojnë energji brenda sistemit, kjo energji mund të marrin mikroorganizmat, dhe mikroorganizmat mund të thithin këtë energji të vogël për të rritur aktivitetin e tyre përmes reaksioneve biokimike. Reaksionet ekzotermike do të jenë faktori kryesor që do të prodhojë sasi të larta të ATP (Adenosionin-trefosfat) në qumësht duke shkaktuar prishjen e shpejtë të qumështit në temperaturë mesatare.

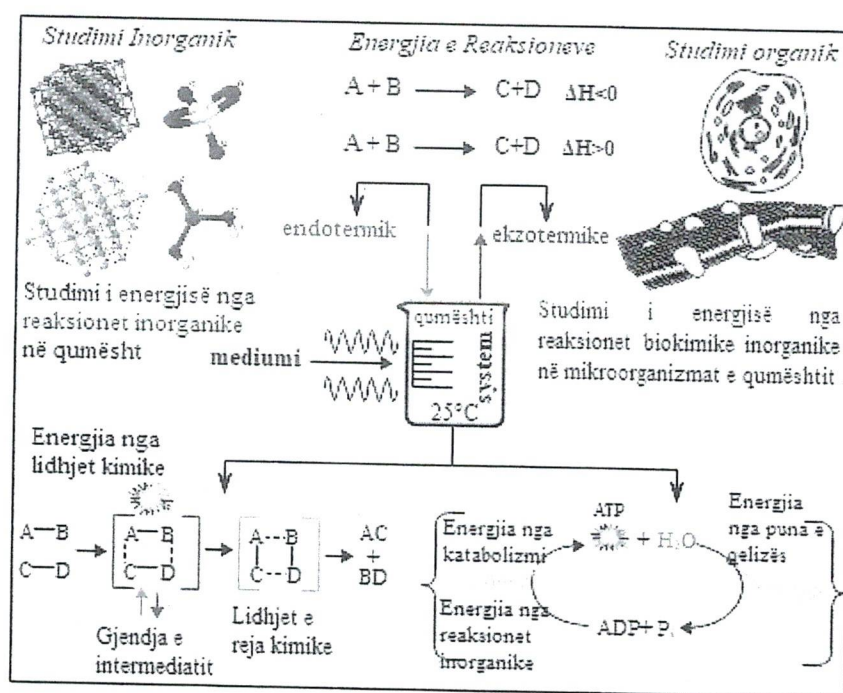
**Fjalët kyçe:** qumështi i lopës, mikroorganizmat, membrana mitokondriale, temperaturë medium, reaksione inorganike, NAD, ATP, elektronet.

### 1. Hyrje

Qumështi është një nga produktet natyrore më të përdorura në botë. Studiuesit në shkencat e qumështit kanë bërë përparim me teknologjinë e prodhimit, por nga ana tjetër, studimi i thellë shkencor ka munguar për një kohë të gjatë. Në studimin tonë shkencor ne kemi krijuar një kuptim të ri të shkencës ushqimore në një nivel të lartë kërkimi. Studimi bazohet në dy pika kryesore duke përfshirë reagimet kimike në qumësht dhe aktivitetin e mikroorganizmave. Si shkencëtarë, ne kemi ndërtuar një kuptim dhe studim shumë të rëndësishëm të shkencës moderne të ushqimit siç është qumështi. Rreziqet kimike ndodhin kryesisht në fermën e qumështit dhe mund të grumbullohen gjatë përpunimit të mëtejshëm, kjo mund të ndodhë sepse jonet ose molekulat brenda qumështit zhvillohen reaksione kimike natyrshëm pa ndërhyrjen e ndonjë faktori nga mediumi, shiko (Figura 1).

Këto minerale të qumështit kanë një faktor shumë të rëndësishëm në zhvillimin e shumë reaksioneve kimike në qumështin e lopës, etj. Qumështi në hulumtimin tonë merret si një sistem pikë ku reagimet kimike inorganike me probabilitet mund të zhvillohen dhe ne bazohemi në ato reagime që mund të ndodhin me një probabilitet prej më shumë se 50%. Ky hulumtim shkencor bazohet në provën se mikroorganizmat jo vetëm që marrin energji nga ATP (Adenosine-trifosfat) si një paketë e energjisë biokimike por edhe nga zhvillimi i reaksioneve kimike inorganike si pjesë

e sasisë së energjisë të lëshuar pasi përfitimi i produktit do të shkojë në drejtimi i mikroorganizmave dhe një tjetër do të dalë jashtë sistemit në mes. Sistemi në studimin tonë i referohet qumështit të lopës në një temperaturë prej 25 °C. Në këtë hulumtim i kushtoi më shumë vëmendje botës inorganike duke studiuar reagimet teorike ndaj llojeve të reaksioneve inorganike që lëshojnë energji nga sistemi ose marrin energji nga mesi në sistem (qumësht). Nëse e analizojmë këtë studim në bioteknologji, konkludojmë se në këtë pjesë të shkencës i kushtohet më shumë botës organike vetëm duke mos menduar se bota inorganike ka një rend të veçantë për zhvillimin e reaksioneve kimike ose më mirë të themi në drejtim të fermentimit . Ndryshimi organoleptik i qumështit në aspektin natyror nuk është vetëm për shkak të mikroorganizmave por edhe për shkak të zhvillimit të reaksioneve inorganike në qumësht në temperaturë dhome prej 25 °C çlirimi të energjisë, shiko (Figura 1).



**Figura 1.** Paraqitja e dy këndvështrimeve të zhvillimit të reaksioneve kimike inorganike dhe biokimike në qumësht (sistem) në temperaturën e dhomës.

## 2. Materiali dhe metoda

Në shumicën e rasteve, industritë po zhvillojnë metoda të reja teknologjike dhe industriale në shkencën e qumështit. Cilësia e qumështit varet nga karakteristikat fiziko-kimike, standardet higjienike dhe cilësia e ushqimit. Kur qumështi është i kontaminuar me baktere, fillon ti ndryshon cilësia, ndryshojnë vetitë organolipitike, por në hulumtimin tonë, ne nuk do të fokusohemi duke studiuar dhe shndërruar qumështin në një produkt tjetër, por kemi një detyrim të shpjegojmë pikën e dobët të qumështit të prishur në një temperaturë mesatare (medium) në 25 °C.



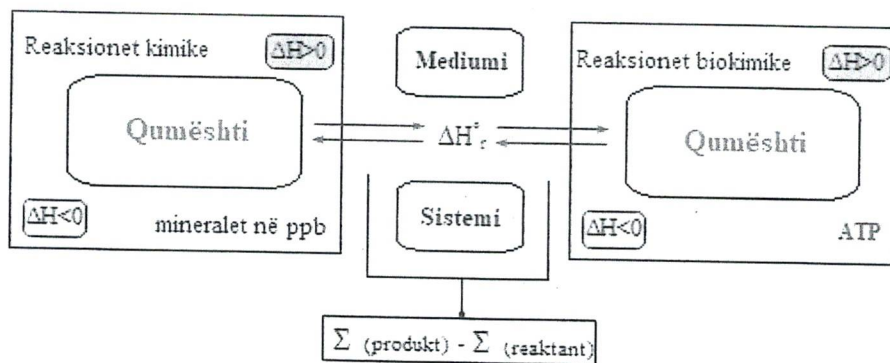
## 2.1. Matja e përqendrimit të [H<sup>+</sup>] në qumështin e lopës në 25 °C

Një përkufizim i pH është matja e aciditetit ose alkalinitetit të një tretësire të matur zakonisht në një shkallë prej 0 deri në 14. pH 7 konsiderohet neutral, me përqendrim më të ulët të pH fillon në shkallën acid dhe vlerat më të larta fillon shkalla bazik (alkaline). Në kërkimin tonë shkencor prodhimi i [H<sup>+</sup>] në qumësht u monitorua duke përdorur matësin e pH të industrisë së qumështit. Përqendrimi i lartë i [H<sup>+</sup>] është një tregues se cilësia e qumështit ndërmjetësohet nga prodhimi i [H<sup>+</sup>] në mitokondri të qelizës.

## 2.2. Energjia e reagimit dhe ndryshimi i entalpisë

Këto konfirmime të kërkimit shkencor mund të arrihen duke llogaritur entalpinë standarde ( $\Delta H_r^\circ$ ) të reaksioneve kimike inorganike. Në hulumtimin tonë, kemi marrë disa reagime kimike që mund të ndodhin në qumësht (sistem). Këto reagime do t'i gjejmë në shpjegimet më poshtë. Nxehtësia e reaksionit shpreh nxehtësinë që absorbohet ose lirohet gjatë transformimit të reaksioneve në produkte me të njëjtën temperaturë dhe presion. Demonstrimi i reagimeve të mëposhtme që sipas studimit tonë mund të zhvillohet brenda qumështit bazuar në teorinë e probabilitetit me entalpinë standarde të reaksioneve kimike  $\Delta H_r^\circ$ , shihni ekuacionin vijues 1 (Figura 2):

$$\Delta H_r^\circ = \sum \Delta H_f^\circ (\text{produkti}) - \sum \Delta H_f^\circ (\text{reaktanti}) \quad (1)$$



**Figura 2.** Energjia e reaksioneve ndërmjet mediumit dhe sistemit për të prodhuar ATP nga energjia e reaksioneve inorganike

## 3. Rezultatet

Gjatë studimit të këtij hulumtimi shkencor kemi zgjedhur të llogarisim disa reaksione kimike me mundësi që mund të ndodhin në qumështin e lopës (sistem). Këto reaksione përshkruajnë një probabilitet të lartë që këto reaksione inorganike të mund të zhvillohen në qumësht dhe mund të çlirojnë energji nga sistemi në mjedis ose nga mjedisi në sistem, që do të thotë në studimin tonë si fokusi kryesor kemi energjinë ekzotermike që shkon në drejtimin e mikroorganizmave për t'i dhënë energji të mjaftueshme zhvillimit të reaksioneve të tjera kimike dhe biokimike. Për të qenë sa më e thjeshtë për lexuesit, ne kemi përshkruar në (Figura 3) që nënkupton që mikroorganizmat pa energji që vijnë nga reaksionet inorganike është e vështirë të shumohen dhe përshkruajnë ciklin e

energjisë midis mediumit dhe sistemit (qumështit) përmes reaksioneve inorganike dhe mikroorganizmave, shiko (Figura 3).

### 3.1. Probabiliteti i shpejtësisë së zhvillimit të reaksioneve ekzotermike dhe endotermike në qumësht

Gjatë zhvillimit të reaksionit kimik në qumësht duke marrë hidroksid magnezi ( $MgOH$ ), lidhjet e tyre kimike shkatërrohen lehtësisht duke marrë një energji reagimi prej  $-691.9 \text{ kJ/mol}$  si reaksion ekzotermik, shiko reaksionin vijues 1 (Tabela 1) (Figura 4) Reaksioni tjetër kimik i përmbajtjes së joneve  $Mg^{+2}$  të  $O_2$  të tretur në qumësht jep produktin oksidues të magnezit ( $MgO$ ) si një tretësirë ujore (aq). Reaksioni është ekzotermik, kështu që çliron sasinë më të lartë të energjisë në krahasim me  $MgOH$  (aq), shiko reaksionin 2 (Tabela 1).

Hekuri si metal i rëndë ka një rëndësi të madhe për organizmin e njeriut, që do të thotë se qumështi nuk quhet rastësisht produkti më i rëndësishëm organik-inorganik. Reaksione  $Fe^{+2}$  në formimin e hidroksidit të hekurit  $Fe(OH)_3$  (aq) me reaksione të ndryshme, ku dikush reagon me  $OH^-$  (aq),  $ClO_2$  (aq) dhe  $H_2O$  (aq), përfshirë kategorinë e reaksioneve ekzotermike, shiko reaksionet 3 dhe 4, shiko (Tabela 1), (Figura 5).

Formimi i sulfatit të bakrit ( $CuSO_4$ ) (aq) në qumësht merr energji nga mjedisi (mediumi), shiko (Figura 6), ndërsa më i përshtatshmi është  $CuO_2^{-2}$  (aq), i cili është ekzotermik ( $\Delta H < 0$ ), shih reagimet 5 dhe 6, shiko (Tabela 1), (Figura 6).

Edhe pse plumbi si metal gjurmë, gjithashtu është shumë i rrezikshëm nëse sasia e tij është jashtë rregullave të lejuara, sasia e tij zvogëlohet në produktet natyrore. Qumështi i lopës përmban  $Pb^{+2}$  në një përqendrim shumë të ulët (ppb). Reaksionet me  $Pb^{+2}$  janë me karakter endotermik dhe këto reaksione, çka nënkupton që marrin energji nga mediumi në sistem për të zhvilluar këto dy reaksione, shih reaksionet 7 dhe 8, shiko (Tabela 1), (Figura 7).

Joni i kalciumit është shumë i njohur si një nga jonet më të rëndësishme, kështu që probabiliteti që  $Ca^{+2}$  të reagojë me jonet e tjerë në formën e trupave të ngurtë në qumësht është më i lartë se ai i metaleve të rënda të nevojshëm për përqendrimin ppb të qumështit që gjendet në mikroorganiza. Sulfati i kalciumit  $CaSO_4$  (aq) pasi produkti i marrë nuk lëshon nxehtësi të mjaftueshme sepse lidhjet e vjetra kimike janë shumë të forta. Ky lloj i reaksionit nuk përcillet me lëshimi të nxehtësisë së lartë (ekzotermike), shih reaksionin 9 (Tabela 1). Kjo nuk do të thotë që të gjitha reagimet brenda sistemit (qumështi) mund të kenë vetëm reaksione ekzotermike ( $\Delta H < 0$ ), dhe në  $CaCl_2$  reaksioni transmetohet si endoterm ( $\Delta H > 0$ ), shiko reaksionin 10, shiko (Tabela 1), (Figura 8).

Zinku si një metal i rëndësishëm biologjik është e pamundur të shmangët studimi i tij në rastin tonë.  $Zn^{+2}$  në  $ZnCl_4^{-2}$  (aq) është gjithashtu reaksioni endotermik i  $ZnO_2^{-2}$  (aq), gjithashtu  $Zn(OH)_2$  (aq) është i llojit ekzotermik, shiko reaksionet 11, 12 dhe 13, shiko (Tabela 1), (Figura 9).

Joni kloruri krijon më shumë reaksione oksigjeni nëse qumështi ka kontakt gjatë gjithë kohës me mediumin, shiko reaksionet 4 dhe 15, shiko (Tabela 1), (Figura 10). Ndërsa Natriumi ( $Na^+$ ) si një metal i lehtë dhe si një katalizator shumë i mirë inorganik dhe mund të themi se prania në qumësht me jon  $Cl^-$  krijon një përshtatshmëri për jonin  $Na^+$  duke formuar kripë shumë të lehtë, shiko reaksionin 10 (Figura 10). Në shumicën e rasteve, vështirë se mund ta përmendim këtë. Për të



vërejtur rritjen e përqendrimit të kripës që dominon në një sasi të vogël NaCl është e ndryshme në fermentim natyral (prishet).

Përcaktimi i  $[H^+]$  ka qenë një nga hapat kryesorë që kemi diskutuar për të pasur prova të mjaftueshme shkencore se destabilizimi i jonit  $[H^+]$  në NAD nga energjia ekzotermike e reaksioneve në nivelin ppb është një ndikim i madh i prodhimit të ATP në membranën mitokondriale të qelizave. Gjatë hulumtimit tonë shkencor kemi marrë 10 mostra të ndryshme të qumështit të lopës për të monitoruar pH për nëntë ditë me vlera nga (6.99 - 4), shiko Tabelën 3.  $[H^+]$  prodhohet dhe rritet vazhdimisht me uljen e pH në qumësht duke filluar nga  $(2.63 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-4}) \text{ mol/dm}^3$ , shiko Tabelën 2.

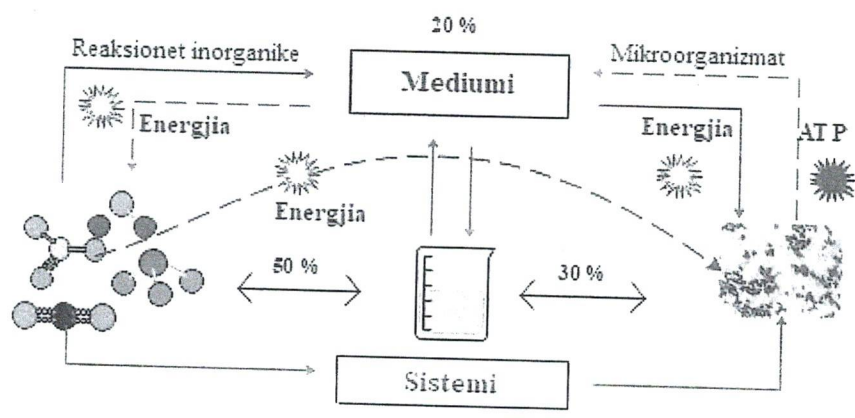


Figura 3. Përshkrimi i ciklit të energjisë ndërmjet mediumit dhe sistemit (qumështit) përmes reaksioneve inorganike dhe mikroorganizmave

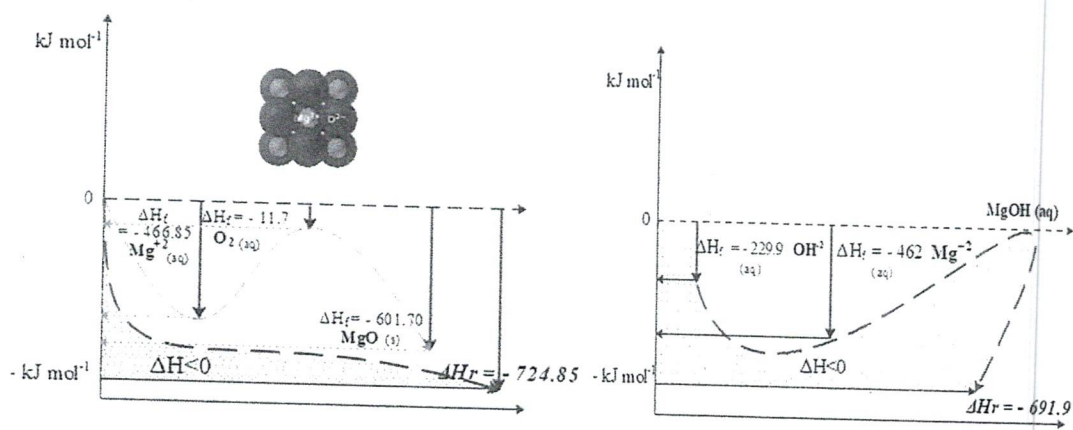


Figura 4. Diagramet për reaksionet ekzotermike dhe endotermike të magnezit në qumësht pa ndikim termik

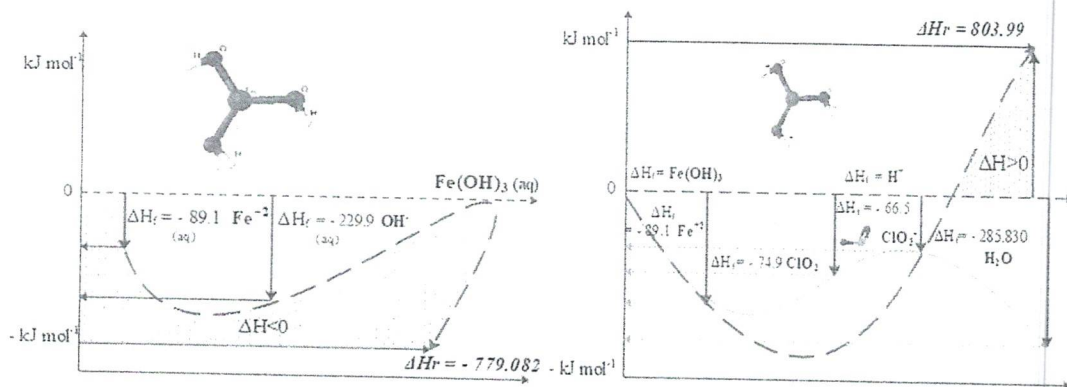


Figura 5. Diagramet për reaksionet ekzotermike dhe endotermike të hekurit në qumësht pa ndikim termik

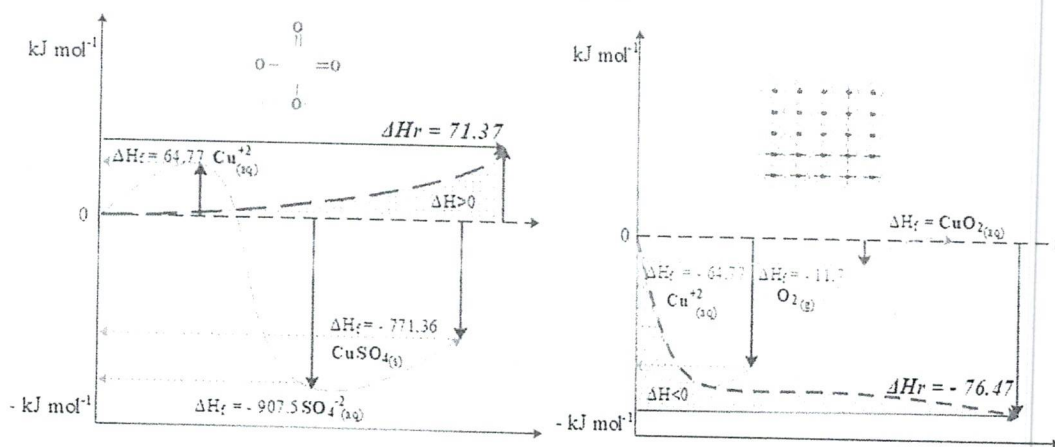


Figura 6. Diagramet për reaksionet ekzotermike dhe endotermike të bakrit në qumësht pa ndikim termik

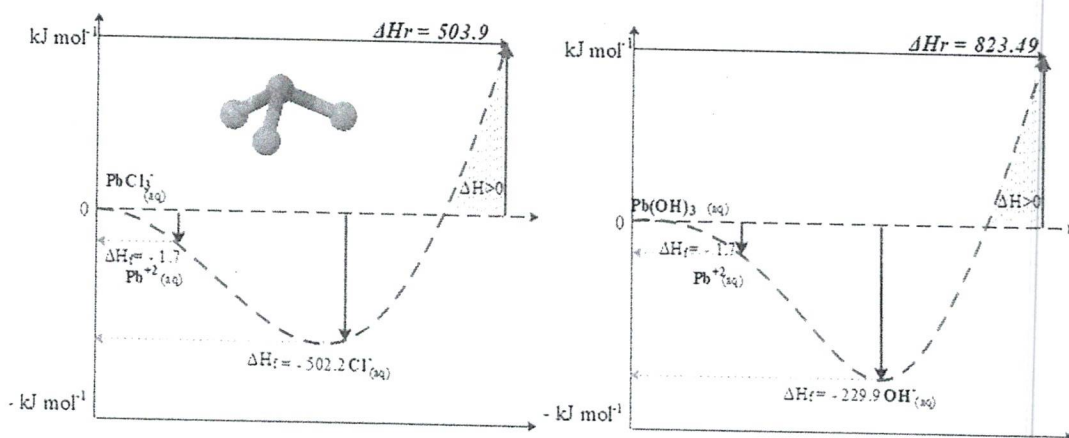


Figura 7. Diagramet për reaksionet endotermike të plumbit në qumësht pa ndikim termik

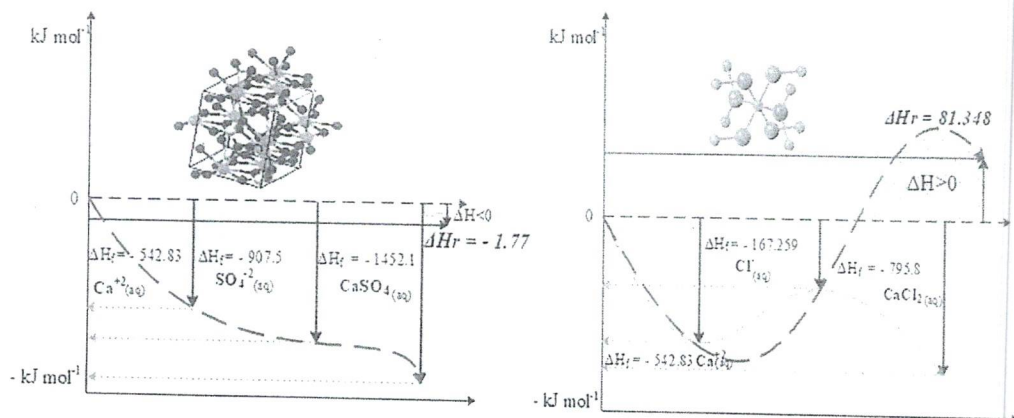


Figura 8. Diagramat për reaksionet termike ekzotermike dhe endotermike të kalciumit në qumësht pa ndikim termik

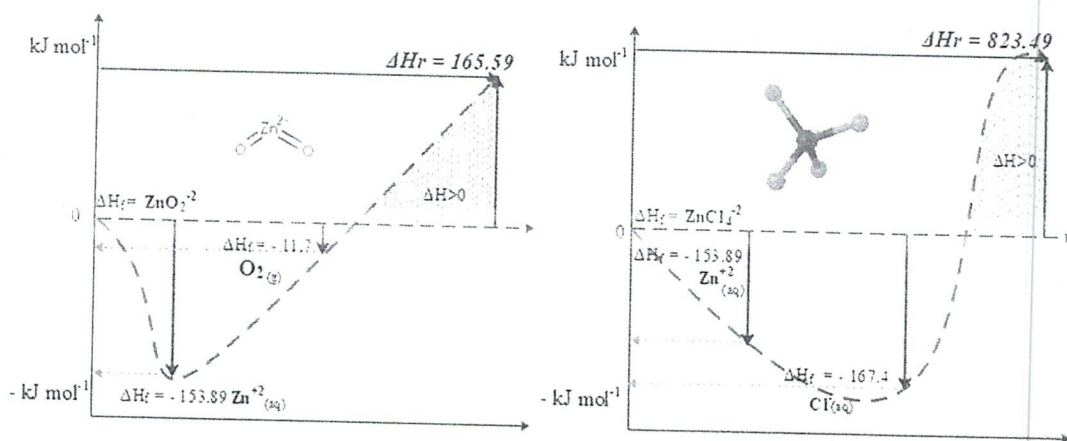


Figura 9. Diagramet për reaksionet ekzotermike të zinkut në qumësht pa ndikim termik

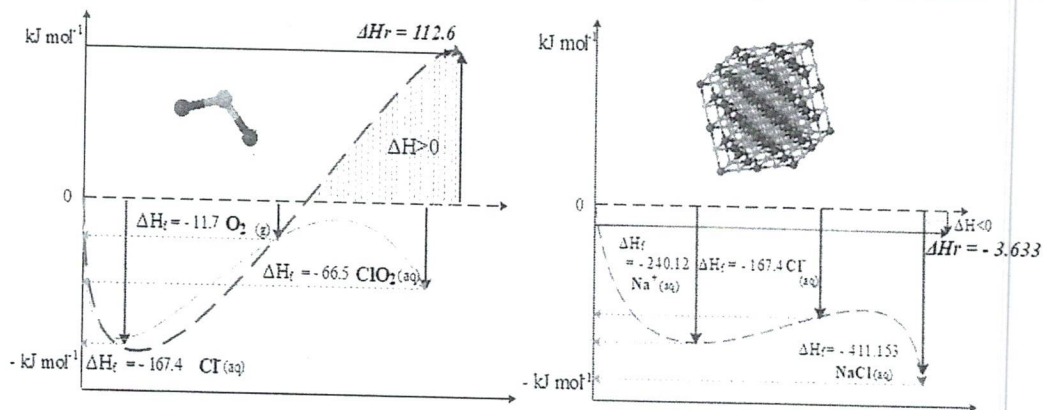


Figura 10. Diagramet për reaksionet ekzotermike dhe endotermike të klorurit dhe natriumit në qumësht pa ndikim termik



**Tabela 1.** Reaksionet kimike që mund të prodhojnë dhe thithin energji në qumësht (nivele në ppb)

Reaksionet kimike në nivelin ppb		$\Delta H < 0$ (kJ/mol)	$\Delta H > 0$ (kJ/mol)
1	$Mg^{+2} (aq) + OH^{-2} (aq) \rightarrow MgOH (aq)$	$\Delta H_r^\circ = -691.9$	/
2	$2Mg^{+2} (aq) + O_2 (aq) \rightarrow 2MgO (aq)$	$\Delta H_r^\circ = -724.85$	/
3	$Fe^{+2} (aq) + 3OH^{-} (aq) \rightarrow Fe(OH)_3 (aq)$	$\Delta H_r^\circ = -779.08$	/
4	$Fe^{+2} (aq) + ClO_2 (aq) + 3H_2O (aq) \rightarrow Fe(OH)_3 (aq) + ClO_2^{-} (aq) + 3H^{+}$	$\Delta H_r^\circ = -303.64$	/
5	$Cu^{+2} (aq) + SO_4^{-2} (aq) \rightarrow CuSO_4 (aq)$	/	$\Delta H_r^\circ = 71.37$
6	$Cu^{+2} (aq) + O_2 (g) \rightarrow CuO_2^{-2} (aq)$	$\Delta H_r^\circ = -76.47$	/
7	$Pb^{+2} (aq) + OH^{-} (aq) \rightarrow Pb(OH)_3 (aq)$	/	$\Delta H_r^\circ = 231.6$
8	$Pb^{+2} (aq) + 3Cl^{-} (aq) \rightarrow PbCl_3^{-} (aq)$	$\Delta H_r^\circ = 503.9$	/
9	$Ca^{+2} (aq) + SO_4^{-2} (aq) \rightarrow CaSO_4 (aq)$	$\Delta H_r^\circ = -1.77$	/
10	$Ca^{+2} (aq) + 2Cl^{-} (aq) \rightarrow CaCl_2 (aq)$	/	$\Delta H_r^\circ = 81.348$
11	$Zn^{+2} (aq) + 4Cl^{-} (aq) \rightarrow ZnCl_4^{-2} (aq)$	/	$\Delta H_r^\circ = 823.49$
12	$Zn^{+2} (aq) + 2OH^{-} (aq) \rightarrow Zn(OH)_2$	$\Delta H_r^\circ = -28.22$	/
13	$Zn^{+2} (aq) + O_2 (g) \rightarrow ZnO_2^{-2} (aq)$	/	$\Delta H_r^\circ = 165.59$
14	$Cl^{-} (aq) + O_2 (aq) \rightarrow ClO_2 (aq)$	/	$\Delta H_r^\circ = 112.6$
15	$Na^{+} (aq) + Cl^{-} (aq) \rightarrow NaCl$	$\Delta H_r^\circ = -3.633$	/

\* pjesë për bilion (ppb)

**Tabela 2.** Matja e nivelit të pH (FAO) dhe monitorimi i rritjes së përqendrimit të jonit  $H^{+}$  në mostrat e qumështit (SP)

Mostrat e qumështit (pH)									
SP 1	SP 2	SP 3	SP 4	SP 5	SP 6	SP 7	SP 8	SP 9	SP 10
6.58	6.89	6.99	6.88	6.59	6.82	6.86	6.9	6.87	6.88
6.57	6.82	6.7	6.73	6.56	6.77	6.79	6.8	6.8	6.79
5.99	6.01	5.99	6	5.98	6	6.03	6.1	6.02	6.4
4.51	5.52	4.5	5.2	5.53	5.26	5.79	5.8	5.69	5
4.35	4.41	4.3	4.6	4.39	5.01	5.09	5	5.1	4.6
4.32	4.32	4.21	4.3	4.31	4.5	4.86	4.2	4.59	4.5
4.15	4.19	4.12	4.2	4.1	4.3	4.41	4.12	4.38	4.29
4.05	4.1	4.09	4.09	4.06	4.21	4.13	4.05	4.2	4.1
4.01	4.03	4	4.01	4.02	4.09	4	4.01	4.05	4
$[H^{+}] \text{ mol/dm}^3$									
$2.63 \cdot 10^{-7}$	$1.29 \cdot 10^{-7}$	$1.02 \cdot 10^{-7}$	$1.32 \cdot 10^{-7}$	$2.57 \cdot 10^{-7}$	$1.51 \cdot 10^{-7}$	$1.38 \cdot 10^{-7}$	$1.26 \cdot 10^{-7}$	$1.35 \cdot 10^{-7}$	$1.32 \cdot 10^{-7}$
$2.69 \cdot 10^{-7}$	$1.51 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$1.86 \cdot 10^{-7}$	$2.75 \cdot 10^{-7}$	$1.7 \cdot 10^{-7}$	$1.62 \cdot 10^{-7}$	$1.58 \cdot 10^{-7}$	$1.58 \cdot 10^{-7}$	$1.62 \cdot 10^{-7}$
$1.02 \cdot 10^{-6}$	$9.77 \cdot 10^{-7}$	$1.02 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1.05 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$9.33 \cdot 10^{-7}$	$7.94 \cdot 10^{-7}$	$9.55 \cdot 10^{-7}$	$3.98 \cdot 10^{-7}$
$3.09 \cdot 10^{-5}$	$3.02 \cdot 10^{-6}$	$3.16 \cdot 10^{-5}$	$6.31 \cdot 10^{-6}$	$2.95 \cdot 10^{-6}$	$5.5 \cdot 10^{-6}$	$1.62 \cdot 10^{-6}$	$1.58 \cdot 10^{-6}$	$2.04 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$
$4.47 \cdot 10^{-5}$	$3.89 \cdot 10^{-5}$	$5.01 \cdot 10^{-5}$	$2.51 \cdot 10^{-5}$	$4.07 \cdot 10^{-5}$	$9.77 \cdot 10^{-6}$	$8.13 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$7.94 \cdot 10^{-6}$	$2.51 \cdot 10^{-5}$
$4.79 \cdot 10^{-5}$	$4.79 \cdot 10^{-5}$	$6.17 \cdot 10^{-5}$	$5.01 \cdot 10^{-5}$	$4.9 \cdot 10^{-5}$	$3.16 \cdot 10^{-5}$	$1.38 \cdot 10^{-5}$	$6.31 \cdot 10^{-5}$	$2.57 \cdot 10^{-5}$	$3.16 \cdot 10^{-5}$
$7.08 \cdot 10^{-5}$	$6.46 \cdot 10^{-5}$	$7.59 \cdot 10^{-5}$	$6.31 \cdot 10^{-5}$	$7.94 \cdot 10^{-5}$	$5.01 \cdot 10^{-5}$	$3.89 \cdot 10^{-5}$	$7.59 \cdot 10^{-5}$	$4.17 \cdot 10^{-5}$	$5.13 \cdot 10^{-5}$
$8.91 \cdot 10^{-5}$	$7.94 \cdot 10^{-5}$	$8.13 \cdot 10^{-5}$	$8.13 \cdot 10^{-5}$	$8.71 \cdot 10^{-5}$	$6.17 \cdot 10^{-5}$	$7.41 \cdot 10^{-5}$	$8.91 \cdot 10^{-5}$	$6.31 \cdot 10^{-5}$	$7.94 \cdot 10^{-5}$
$9.77 \cdot 10^{-5}$	$9.33 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$9.77 \cdot 10^{-5}$	$9.55 \cdot 10^{-5}$	$8.13 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$9.77 \cdot 10^{-5}$	$8.91 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$

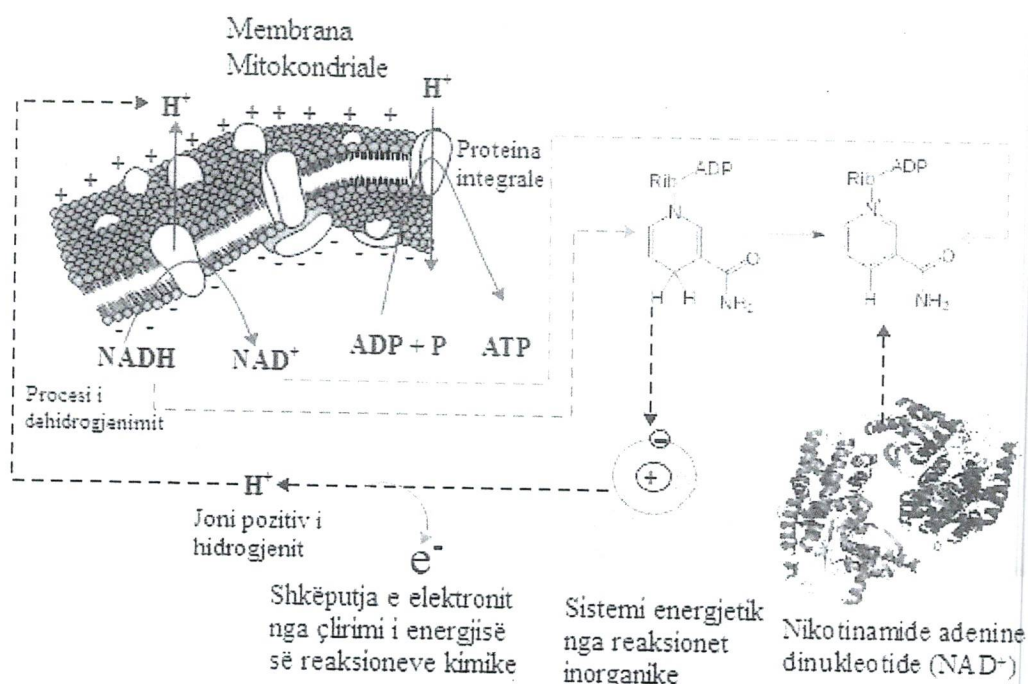


#### 4. Diskutimi dhe Përfundimi

##### 4.1. Energjia e çliruar nga reaksionet kimike inorganike në prodhimin e $H^+$ dhe ATP në membranën mitokondriale të qelizës

Mitokondria, shtëpia e energjisë së qelizës, organet i lidhur me membranë të dyfishtë. Membranat sigurojnë ndarjen e biomolekulave dhe rregullojnë në mënyrë kritike funksionet fiziologjike të organeleve dhe qelizave. Përveç prodhimit të ATP (trifosfat adenzinës), aktivitete të tjera mitokondriale që kërkojnë energji, të tilla si transporti elektroforetik ose protonoforik i joneve, substrate metabolike dhe proteina për matricën mitokondriale, mbështeten nga forma kryesore e energjisë së gjeneruar në mitokondri, gradienti i protoneve elektrokimike, në hulumtimin tonë  $H^+$ . Ndërhyrja në gjenerimin e gradientit të protonit elektrokimik ose shpërndarja e tij e induktuar ndikon në bioenergjetikën mitokondriale. Ato janë një central elektrik i qelizës, duke siguruar qelizën me ATP. Sipas hulumtimit tonë shkencor kemi rezultuar në prova shkencore se ndryshimi fizik (organoliptik) i qumështit të lopës është nga zhvillimi i reaksioneve inorganike (referojuni sistemit, shiko Figurën 2) sepse ato prodhojnë një sasi të vogël energjie dhe kjo energji shkakton nuk ka qëndrueshmëri ndaj atomit të hidrogjenit të NAD (nikotinamid adenin dinukleotid) dhe nga kjo energji elektroni do të hiqet nga atomi i hidrogjenit duke formuar kështu  $NAD^+$ , ndërsa  $H^+$  hyn në proteinën integrale të membranës së qelizës mitokondriale. Ky do të jetë një cikël i vazhdueshëm, aq më shumë energji që do të prodhohet brenda qumështit të lopës, aq më shpejt qumështi do të prodhojë jone  $H^+$  për të prodhuar paketa më të shpejta të energjisë ATP (Figura 11)

X Ky hulumtim shkencor ka një përfundim shumë të rëndësishëm në fushën e kimisë ushqimore dhe teknologjisë së qumështit. Rezultatet me probabilitet duke vërtetuar shkencërisht teorizimin përmes reaksioneve kimike inorganike të qumështit si një produkt natyral i pasur me lëndë minerale dhe organike, fermentimi natyror i tij (i prishur) nuk është vetëm nga mikroorganizmat, sepse energjia brenda qumështit (sistemit) rritet nga reaksionet ekzotermike ( $\Delta H < 0$ ) duke çliruar energji. Pyetja: Pse qumështi natyral fermentohet lehtësisht në temperaturën e dhomës nga mikroorganizmat? Mikroorganizmat thithin sasi të mjaftueshme të energjisë nga reaksionet inorganike me karakter ekzotermik, ku energjia do të shkojë në drejtim të mikroorganizmave për të kryer aktivitete biokimike. Reaksionet kimike inorganike në këtë studim shkencor që janë analizuar bazuar në teorinë e probabilitetit të zhvilluar në përqendrim të ulët, arsyeja që mineralet janë pothuajse në një përqendrim të ppb. Si përfundim i këtij hulumtimi ne kemi konfirmuar teorikisht që 50 % e sasisë së energjisë nga reaksionet ekzotermike kalon përmes mikroorganizmave, ndërsa mikroorganizmat i japin energjisë së qumështit (sistemit) përmes ATP vetëm 30 % dhe 20 % të energjisë kalon në medium. Pra, mund të themi që reaksionet ekzotermike inorganike ndihmojnë mikroorganizmat të ndryshojnë parametrat fiziko-kimikë të qumështit, sepse energjia e reaksioneve kimike është më e lartë se ATP e mikroorganizmave kjo për shkak të destabilizimit të lidhjes së atomit të hidrogjenit në NAD dhe formimit të  $H^+$ . Joni hidrogjen  $H^+$  përmban energji të plotë dhe hyn në proteinën integrale të membranës mitokondriale dhe procesi i prodhimit të ATP është i pakontrolluar. Qumështi nuk i ndryshon vetitë e tij fiziko-kimike në parim nga mikroorganizmat por nga çlirimi i energjisë së reaksioneve inorganike që ndodhin spontanisht në qumësht në nivelin e ppb.



**Figura 11.** Prodhimi i shpejtë i ATP në qumësht për shkak të energjisë së reaksioneve inorganike dhe shkëputjes së elektroneve nga NAD (nikotinamid adenin dinukleotid).

## 5. Pretendo

1. Qumështi i freskët i lopës prishet nga organelet mitokondria në mikroorganizma,
2. Fermentimi natyror (i prishur) në 25 °C (medium) nuk është vetëm nga mikroorganizmat, sepse energjia brenda qumështit (sistemit) rritet nga reaksionet ekzotermike ( $\Delta H < 0$ ) duke çliruar energji,
3. Reaksionet kimike në qumësht lëshojnë energjinë brenda sistemit (qumështit), kjo energji mund të marrë mikroorganizmat e qumështit të freskët dhe mikroorganizmat mund të thithin këtë energji të vogël për të rritur aktivitetin e tyre përmes reaksioneve biokimike,
4. Energjia e lëshuar e reaksioneve inorganike në qumështin e freskët në temperaturën e dhomës (medium) dhe kjo energji nuk shkakton qëndrueshmëri ndaj atomit të hidrogjenit të NAD (nikotinamid adenin dinukleotid) në mitokondria dhe nga kjo energji elektroni do të hiqet nga atomi i hidrogjenit duke formuar kështu NAD<sup>+</sup>,
5. Reaksionet kimike joorganike që ndodhin në qumësht në aspektin natyror ndryshojnë cilësinë e qumështit në vetitë organoleptike,
6. Reaksioni inorganik në qumështin e freskët prodhon një sasi të vogël të energjisë dhe kjo energji nuk shkakton qëndrueshmëri ndaj atomit të hidrogjenit të NAD (nikotinamid adenin dinukleotid) dhe nga kjo energji elektroni do të shkëputet nga atomi i hidrogjenit duke formuar kështu NAD<sup>+</sup>, ndërsa H<sup>+</sup> hyn proteina integrale e membranës qelizore mitokondriale,