



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 27/2020

Tiranë më, 14 Shtator 2020

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Patenta të skaduara për mospagesën e ripërtëritjes.....	242
Lapsed patents	

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

Patentat.

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

Kodet e shteteve

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

Congo / Kongo		CG
Cook Islands / Ishujt Kuk		
Costa Rica / Kosta Rika		CR
Cote d'Ivoire / Bregu I Fildishte		CI
Croatia / Kroacia		HR
Cuba / Kuba		CU
Cyprus / Qipro		CY
Czech Republic / Republika Çeke	CZ Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti		DJ
Dominika / Domenika		DM
Dominican Republic / Republika Domenikane		DO
Ecuador / Ekuadori		EC
Egypt / Egjipti		EG
El Salvador / El Salvadori		SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale		GQ
Eritrea / Eritrea		ER
Estonia / Estonia		EE
Ethiopia / Etiopia		ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine		FK
Fiji / Fixhi		FJ
Finland / Findland		FI
France / Franca		FR
Gabon / Gaboni		GA
Gambia / Gambia		GM
Georgia / Gjeorgjia		GE
Germany / Gjermania		DE
Ghana / Gana		GH
Gibraltar / 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) **9227**

(97) EP3458052 / 06/11/2019

(96) 17726573.3 / 17/05/2017

(22) 20/01/2020

(21) AL/P/ 2020/36

(54) **TRAJTIM I KOMBINUAR I KANCERIT**

27/07/2020

(30) 201670325 17/05/2016 DK

(71) Scandion Oncology A/S

Fruebjergvej 3, 2100 Copenhagen Ø, DK

(72) BRÜNNER, Nils, Aage (Tranevænget 8 2.th., 2900 Hellerup); CHRISTOPHERSEN, Palle (Axel Juels Allé 48, 2750 Ballerup); STENVANG, Jan (Gothersgade 155, 3 tv., 1123 Copenhagen K); LICHTENBERG, Jens (Munkebakke 2A, 3230 Græsted)

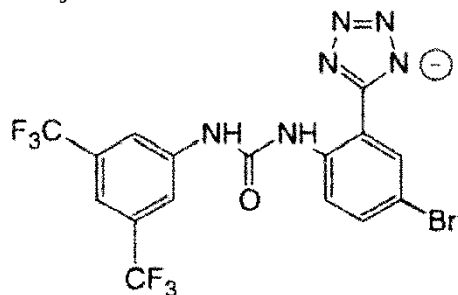
;THOUGAARD, Annemette (Borgevej 20 B, 2800 Kongens Lyngby)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një modulator VRAC i formulës I



(I)

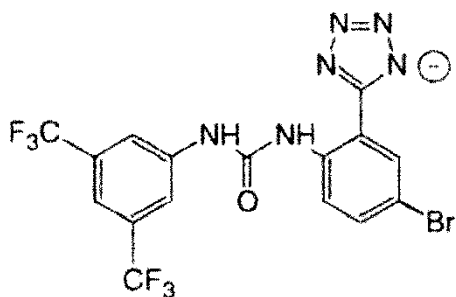
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një trajtim anti-kancer për përdorim në trajtimin e kancerit, ku trajtimi anti-kancer është një frenues topoisomerase I zgjedhur nga irinotekan, metaboliti i tij aktiv SN-38, ose topotekan.

2. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku modulatori VRAC është administruar përpara te dhe/ose në mënyrë të menjëhershme me dhe/ose pas nisjes së trajtimit anti-kancer.

3. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku modulatori VRAC është në formën e tabletave ose kapsulave për administrim oral.

4. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku modulatori VRAC është në formën e një lëngu për administrim intravenoz ose infuzion të vazhdueshëm.

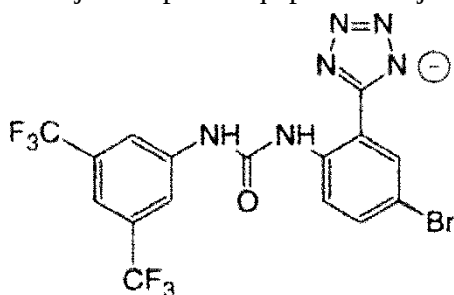
5. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku kanceri është rezistent ndaj trajtimit anti-kancer.
6. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku kanceri është një tumor i fortë, i tillë si një tumor i fortë zgjedhur nga sarkoma, karcinoma dhe limfoma.
7. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku kanceri është zgjedhur nga grupi i përbërë prej kancerit gastrointestinal, kancerit Kolorektal, kancerit të Gjirit, kancerit të Mushkërisë (kancer i qelizës jo të vogël dhe kancer i qelizës së vogël), Glioblastomas, kancerit të Kokës dhe Qafës, melanoma Malinje, kanceri i lëkurës së qelizave Bazale, kancer i lëkurës së qelizave Skuamoze, kancer i Mëlçisë, kanceri i Pankreasit, kanceri i Prostatës, kanceri anal, kanceri i Qafës së mitrës, kanceri i Fshikëzës, kanceri i Mitrës së korpusit, kanceri i Vezoreve, kanceri i Fshikëzës së tëmthit, Sarkomat, Leukemia (mieloide dhe limfatike), Limfomat, Mielomatoza.
8. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku kanceri është kancer metastatik.
9. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku kanceri është kancer kolorektal, i tillë si kanceri kolorektal metastatik.
10. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 9, ku kanceri është kancer gjiri, i tillë si kancer gjiri metastatik.
11. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 9, ku kanceri është glioblastoma.
12. Modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 9, ku kanceri është kancer i mushkërisë.
13. Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi efektive të një modulatori VRAC të formulës I



(I)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, një trajtim anti-kancer dhe një ose më shumë ndihmës, eksipientë, mbartës, zbutës dhe/ose diluentë farmaceutikisht të pranueshëm, ku trajtimi anti-kancer është një frenues topoisomerase I zgjedhur nga irinotekan, metaboliti i tij aktiv SN-38, ose topotekan.

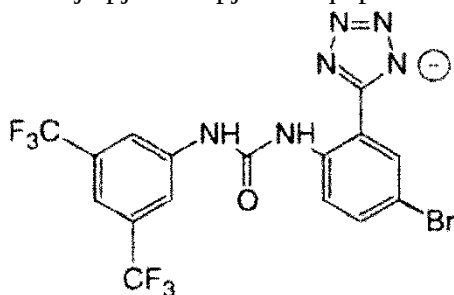
14. Një kompozim që përfshin një sasi efektive të një modulatori VRAC të formulës I



(I)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një sasi efektive e një trajtimi anti-kancer për përdorim si një medikament, ku trajtimi anti-kancer është një frenues topoisomerase I zgjedhur nga irinotekan, metaboliti i tij aktiv SN-38, ose topotekan.

15. Një pjesëz e pjesëve që përfshin një modulator VRAC të formulës I



(I)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një trajtim anti-kancer, ku modulatori VRAC dhe trajtimi anti-kancer janë formuluar për administrim të menjëhershëm, me pjesë ose të ndarë dhe në mënyrë opsionale udhëzimet për përdorim, ku trajtimi anti-kancer i sipërpërmendur është një frenues topoisomerase I zgjedhur nga irinotekan, metaboliti i tij aktiv SN-38, ose topotekan.

(11) **9231**

(97) EP3270955 / 08/01/2020

(96) 16711529.4 / 16/03/2016

(22) 03/03/2020

(21) AL/P/ 2020/139

(54) **NJË KOMPLEKS I RI QË PËRFSHIN NJË PEPTID QË DEPËRTON NË QELIZË, NJË NGARKESË DHE NJË AGONIST PEPTID TLR PËR TRAJTIMIN E KANCERIT KOLOREKTAL**

27/07/2020

(30) PCT/EP2015/000580 16/03/2015 WO and PCT/EP2015/002244 09/11/2015 WO

(71) Amal Therapeutics SA

64 Av. de la Roseraie, 1205 Geneva, CH

(72) DEROUAZI, Madiha (200A Route de Ferney, 1218 Grand-Saconnex) ;BELNOUE, Elodie (36 Petite-Boissière, 1208 Geneva)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompleks që përfshin:

a) një peptid që depërton në qelizë;

b) të paktën një antigjen ose epitop antigjenik; dhe

c) të paktën një agonist peptid TLR,

ku komponentët a) - c) janë të lidhur në mënyrë kovalente, për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e kancerit kolorektal.

2. Kompleksi për përdorim sipas pretendimit 1, ku kompleksi është një polipeptid rekombinues ose një proteinë rekombinante.

3. Kompleksi për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku peptidi që depërton në qelizë

(i) ka një gjatësi të sekuencës së aminoacideve të peptidit të sipërpërmendur prej 5 deri në 50 aminoacide në total, e preferueshme prej 10 deri në 45 aminoacide në total, më e preferueshme prej 15 deri në 45 aminoacide në total; dhe/ose

(ii) ka një sekuencë aminoacide që përfshin një fragment të domenit minimal të ZEBRA, domeni minimal i sipërpërmendur që zgjatet nga mbetjet 170 deri në mbetjet 220 të sekuencës aminoacide ZEBRA sipas SEQ ID NO: 3, ku, në mënyrë opsionale, 1, 2, 3, 4, ose 5 aminoacide janë zëvendësuar, fshirë, dhe/ose shtuar pa dobësuar aftësinë depërtuese të peptidit në qelizë, ose një variant të saj.

4. Kompleksi për përdorim sipas pretendimit 3, ku peptidi që depërton në qelizë ka një sekuencë aminoacide që përfshin ose konsiston në një sekuencë aminoacide sipas SEQ ID NO: 6 (CPP3/Z13), SEQ ID NO: 7 (CPP4/Z14), SEQ ID NO: 8 (CPP5/Z15), ose SEQ ID NO: 11 (CPP8/Z18), ose variantet e sekuencave të tyre pa dobësuar aftësinë depërtuese të peptidit të sipërpërmendur në qelizë, në veçanti, variantet e sekuencave të tyre, të cilat të ndajnë të paktën 70% identitet të sekuencës, e preferueshme të paktën 80% identitet të sekuencës dhe më e preferueshme të paktën 90% identitet të sekuencës pa dobësuar aftësinë depërtuese të peptidit të sipërpërmendur në qelizë.

5. Kompleksi për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku të paktën një antigjen ose epitop antigjenik përfshin ose përbëhet prej të paktën një epitop tumori, e preferueshme prej të paktën një epitop kanceror kolorektal.

6. Kompleksi për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku kompleksi përfshin më shumë se një antigjen ose epitop antigjenik, veçanërisht 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

ose më shumë antigjene ose epitop antigjenik, e preferueshme ku më shumë se një antigen ose epitop antigjenik, veçanërisht 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ose më shumë antigjene ose epitop antigjenik, janë pozicionuar në rresht në kompleks.

7. Kompleksi për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 5 deri në 6, ku të paktën një epitop tumori është një epitop i një antigeni të zgjedhur nga grupi i përbërë prej EpCAM, HER-2, MUC-1, TOMM34, RNF 43, KOC1, VEGFR, β hCG, survivin, CEA, TGF β R2, p53, KRas, OGT, CASP5, COA-1, MAGE-A3, MAGE-D4, SART dhe IL13Ralpha2.

8. Kompleksi për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 6 deri në 7, ku kompleksi përfshin

- a) një ose më shumë epitope të EpCAM ose variante funksionale të sekuencave të tyre;
- b) një ose më shumë epitope të MUC-1 ose variante funksionale të sekuencave të tyre;
- c) një ose më shumë epitope të survivin ose variante funksionale të sekuencave të tyre;
- d) një ose më shumë epitope të CEA ose variante funksionale të sekuencave të tyre;
- e) një ose më shumë epitope të KRas ose variante funksionale të sekuencave të tyre; dhe/ose
- f) një ose më shumë epitope të MAGE-A3 ose variante funksionale të sekuencave të tyre.

9. Kompleksi për përdorim sipas pretendimit 8, ku kompleksi përfshin

- a) një fragment të EpCAM duke përfshirë një ose më shumë epitope ose një variant funksional të sekuencës së tyre;
- b) një fragment të MUC-1 duke përfshirë një ose më shumë epitope ose një variant funksional të sekuencës së tyre;
- c) një fragment të survivin duke përfshirë një ose më shumë epitope ose një variant funksional të sekuencës së tyre;
- d) një fragment të CEA duke përfshirë një ose më shumë epitope ose një variant funksional të sekuencës së tyre;
- e) një fragment të KRas duke përfshirë një ose më shumë epitope ose një variant funksional të sekuencës së tyre; dhe/ose f) një fragment të MAGE-A3 duke përfshirë një ose më shumë epitope ose një variant funksional të sekuencës së tyre.

10. Kompleksi për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 5 deri në 6, ku të paktën një epitop tumori është një epitop i një neoantigjeni, e preferueshme një epitop i një neoantigjeni specifik të kancerit kolorektal.

11. Kompleksi për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku të paktën një Agonist peptid TLR është një TLR2, TLR4 dhe/ose TLR5 agonist peptid, e preferueshme një TLR2 agonist peptid dhe/ose një TLR4 agonist peptid, më e preferueshme të paktën një

Agonist peptid TLR përfshin ose përbëhet prej një sekuencë aminoacide sipas SEQ ID NO: 15 ose një variant i sekuencës së tyre, veçanërisht një variant i sekuencës së tyre duke ndarë të paktën 70% identitet të sekuencës, e preferueshme të paktën 80% identitet të sekuencës dhe më e preferueshme të paktën 90% identitet të sekuencës pa dobësuar aftësinë agoniste të peptidit TLR të sipërpërmendur.

12. Një acid nukleik që kodon kompleksin siç përcaktohet në ndonjërin prej pretendimeve 1 deri në 11 për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e kancerit kolorektal, ku kompleksi është një polipeptid ose një protein.

13. Një vektor që përfshin acidin nukleik siç përcaktohet në pretendimin 12 për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e kancerit kolorektal.

14. Një qelizë pritëse që përfshin vektorin siç përcaktohet në pretendimin 13 për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e kancerit kolorektal.

15. Një qelizë e ngarkuar me një kompleks siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 11 për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e kancerit kolorektal, ku qeliza e sipërpërmendur është e preferueshme një qelizë që paraqet antigjenin, më e preferueshme një qelizë dendritike.

16. Një composition që përfshin të paktën një prej:

- (i) një kompleks siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 11;
- (ii) një acid nukleik siç përcaktohet në pretendimin 12;
- (iii) një vektor siç përcaktohet në pretendimin 13;
- (iv) një qelizë pritëse siç përcaktohet në pretendimin 14; or
- (v) një qelizë e ngarkuar me një kompleks siç përcaktohet në pretendimin 15

për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e kancerit kolorektal ku kompozimi është e preferueshme një vaksinë.

17. Një kompozim farmaceutik që përfshin të paktën një kompleks siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 11 ose të paktën një qelizë siç përcaktohet në pretendimin 15, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e kancerit kolorektal.

18. Një kombinim i

- (i) një kompleksi siç përcaktohet në ndonjërin prej pretendimeve 1 deri në 11; and
- (ii) një agjenti kemoterapeutik, një ilaç i targetuar dhe/ose agjent imunoterapeutik, siç është një modulator të kontrollit të imunitetit

për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e kancerit kolorektal.

19. Një mjet që përfshin kompleksin siç përcaktohet në ndonjërin prej pretendimeve 1 deri në 11, qeliza siç përcaktohet në pretendimin 15, kompozimi siç përcaktohet në pretendimin 16, dhe/ose kompozimi farmaceutik siç përcaktohet në pretendimin 17 për përdorim në parandalimin dhe/ose trajtimin e kancerit kolorektal.

(11) **9315**

(97) EP2892550 / 18/12/2019

(96) 13835291.9 / 06/09/2013

(22) 17/03/2020

(21) AL/P/ 2020/165

(54) **FORMULIME UJORE TË QËNDRUESHME TË ADALIMUMAB**

21/08/2020

(30) US 201261698138 P 07/09/2012 US; US 201361769581 P 26/02/2013 US and US 201361770421 P 28/02/2013 US

(71) Coherus Biosciences, Inc.

201 Redwood Shores Parkway Suite 200, Redwood City, CA 94065, US

(72) MANNING, Mark (4630 Sorrel Lane, Johnstown, CO 80534) ;PAYNE, Robert W. (221 Cleopatra Street, Fort Collins, CO 80525)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim farmaceutik ujor që përbëhet prej:

(A)

(i) 50 mg/mL adalimumab,

(ii) 10 mM zbutës histidine,

(iii) 120 mM glicine,

(iv) 120 mM arginine, dhe

(v) 0.1 wt% polisorbate 80;

(B)

(i) 50 mg/mL adalimumab,

(ii) 10 mM zbutës histidine,

(iii) 120 mM glicine,

(iv) 120 mM arginine, dhe

(v) 0.05 wt% polisorbate 80;

(C)

(i) 50 mg/mL adalimumab,

- (ii) 10 mM zbutës histidine,
- (iii) 120 mM glicine,
- (iv) 120 mM arginine, dhe
- (v) 0.01 wt% polisorbate 80;

(D)

- (i) 50 mg/mL adalimumab,
- (ii) 10 mM zbutës histidine,
- (iii) 120 mM glicine,
- (iv) 120 mM arginine, dhe
- (v) 0.05 wt% polisorbate 20;

(E)

- (i) 50 mg/mL adalimumab,
- (ii) 10 mM zbutës histidine,
- (iii) 120 mM glicine,
- (iv) 120 mM arginine, dhe
- (v) 0.1 wt% pluronik F-68;

(F)

- (i) 50 mg/mL adalimumab,
- (ii) 20 mM zbutës histidine,
- (iii) 150 mM glicine,
- (iv) 100 mM arginine, dhe
- (v) 0.01 wt% polisorbate 80; ose

(G)

- (i) 50 mg/mL adalimumab,
- (ii) 20 mM zbutës histidine,
- (iii) 120 mM glicine,
- (iv) 120 mM arginine, dhe
- (v) 0.01 wt% polisorbate 20;

ku secili prej (A)-(G) ka një pH prej 5.2.

2. Një kompozim për përdorim në një metodë për trajtimin e një gjendjeje inflamatore në një subjekt, ku metoda përfshin administrimin e një sasie terapeutikisht efektive të kompozimit farmaceutik të pretendimit 1(11)

9238

(97) EP3370693 / 08/01/2020

(96) 16790403.6 / 04/11/2016

(22) 20/03/2020

(21) AL/P/ 2020/180

(54) FORMULIME TË PËRMIRËSUARA TË LEVOSIMENDANIT PËR ADMINISTRIM INTRAVENOZ SI INFUZION OSE INJEKSION DHE KONCENTRAT INFUZIONI

28/07/2020

(30) 15193521 06/11/2015 EP

(71) CARINOPHARM GmbH

Bahnhofstraße 18, 31008 Elze, DE

(72) WEILAND, Andrea (Georg-Knorr-Str. 4, Hohenbrunn 85662)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një kompozim farmaceutik, që përfshin Levosimendanin si pjesë përbërëse aktive, dhe një tretës i zgjedhur nga grupi i përbërë prej sulfo-butyl-eter-beta-ciklodekstrin, alfa-ciklodekstrin, metil-beta-ciklodekstrin dhe përzierje të tyre, derivatet e polietilenit të alfa-tokoferolit, dhe acide biliare, me kushtin që përdorimi i bashkë-tretësve të tillë si etanol, propilenglikoli, polietilenglikoli, poloksamer ose polivinilpirrolidon është i përjashtuar.

2. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 1, ku Levosimendan është i pranishëm në formë të tretur.

3. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku Levosimendan është tretur nga micelarizimi ose nga lidhjet komplekse.

4. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 3, ku tretësi është sulfo-butyl-eter-beta-ciklodekstrin.

5. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 3, ku tretësi është D-alfa tokoferil polietilen glikol 1000 suksinat ose një kripë biliare, e cila është më e preferueshme e zgjedhur nga grupi i përbërë prej glikokolat natriumi, kripë natriumi acid taurokolik, kripë natriumi acid taurodeoksikolik dhe kolat natriumi, ose përzierje të tyre.

6. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 3, ku micelat janë micela polimerike, më të preferueshme poli(oksid etileni)-poli(oksid propileni) bllokojnë micelat e kopolmerit, ose micelat e përzierja të kompozuara nga fosfatidilkolina / glikokolati i natriumit ose micelat hibride.

7. Kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, i cili është në formën e një tretësire, mundësisht në formën e një tretësire ujore.

8. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 7, ku bashkë-tretësit siç janë etanol ose propilenglikol ose polialkylene glikol p.sh. polietilenglikol, poloksamer ose polivinilpirrolidon nuk kërkohen.

9. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 7 ose pretendimit 8, ku sasia e tretësit është 2 deri në 45 përqind ndaj peshës së kompozimit farmaceutik.
10. Kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 7 deri në 9, ku pH i tretësirës është në rangun e 7.0 deri në 8.0, më e preferueshme në rangun e 7.2 deri në 7.8, dhe akoma më e preferueshme rreth 7.4.
11. Kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, i cili është një tretësirë e përshtatshme për një aplikim intravenoz.
12. Kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, që përfshin Levosimendan në një sasi prej 1 deri në 15 mg/ml tretësirë, më e preferueshme në një sasi prej 2.5 mg/ml tretësirë.
13. Një pluhur i tharë i përfitueshëm nga një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku pluhuri i tharë përfitohet me anë të tharjes, më e preferueshme me anë të tharjes me ngrirje ose tharjes me llak, një tretësirë që përfshin Levosimendanin e tretur dhe në mënyrë opsionale një mjet farmaceutikisht të përshtatshëm që përdoret për tharjen me ngrirje.
14. Një pluhur i tharë sipas pretendimit 13 për përdorim si një mjekim.
15. Një pluhur i tharë sipas pretendimit 13 për përdorim në një metodë të trajtimit të dështimit kongjestiv të zemrës ose dështimit akut të dekompensuar të zemrës (ADHF).
16. Pluhur i tharë për përdorim sipas pretendimit 15, ku për administrim pluhuri i tharë është riformuar në një tretësirë të përshtatshme për administrim intravenoz.
17. Pluhur i tharë për përdorim sipas pretendimit 15 ose pretendimit 16, ku tretësi për riformim është ujë, më e preferueshme ujë që ka pH në rangun e 7.2 deri në 7.8, ose një sistem tampon izotonik, më e preferueshme një sistem tampon izotonik që ka pH në rangun e 7.2 deri në 7.4.

(11) **9229**

(97) EP3010535 / 14/08/2019

(96) 14813512.2 / 18/06/2014

(22) 06/04/2020

(21) AL/P/ 2020/217

(54) **PEPTIDE TOKSOIDE TË PREJARDHURA NGA MODULIMI I TRETSHËM FENOL, DELTA TOKSIN, SUPERANTIGJENE, DHE FUZIONET E TYRE**

27/07/2020

(30) 201361836959 P 19/06/2013 US

(71) Integrated Biotherapeutics, Inc.

4 Research Court, Suite 300, Rockville, Maryland 20850, US

(72) AMAN, Mohammad Javad (12809 Circle Drive, Rockville, Maryland 20850);

ADHIKARI, Rajan Prasad (16917 Longdraft Road, Gaithersburg, Maryland 20878);

SHULENIN, Sergey (1629 Gibbons Road, Point of Rocks, Maryland 21777);

HOLTSBERG, Frederick Wayne (4625 Buffington Lane, Taneytown, Maryland 21787)

;KARAUZUM, Hatice (11120 Whisperwood Lane, Rockville, MD 20852)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një oligopeptide multivalente, duke përfshirë një fusion prej tre ose më shumë polipeptideve *Staphylococcus aureus*-të prejardhur Superantigen (SAg) të rregulluar në çdo mënyrë, ku oligopeptide multivalent përfshin:

- (a) një toksoid i zbutur enterotoksin stafilokokal B (SEB) që përfshin SEQ ID NO: 49;
- (b) një toksoid i zbutur enterotoksin stafilokokal A (SEA) që përfshin SEQ ID NO: 50; dhe
- (c) një toksoid i zbutur toksin-1 sindrome shok toksike stafilokokale (TSST-1) që përfshin SEQ ID NO: 51.

2. Oligopeptide i pretendimit 1, ku polipeptidet Stafilokokus aureus-të prejardhur SAg janë shoqëruar nëpërmjet lidhësve, opsionalisht duke përfshirë (GGGS)_n ose (GGGGS)_n, ku n është një integer nga 1 deri në 10.

3. Oligopeptide i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 2, duke përfshirë sekuencën aminoacide SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, ose çdo kombinim i tyre.

4. Oligopeptide i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 3, më tej duke përfshirë një peptide ose polipeptide heterologe dhe/ose një karbohidrate imunogjenike;

- (a) ku peptide ose polipeptide heterologe përfshin një His-tag, një ubikuitin tag, një NusA tag, një domein lidhës chitin, një B-tag, një HSB-tag, protein fluoeshente jeshile (GFP), një protein lidhëse kalmodulin (CBP), një proteinë galaktoze-lidhëse, një protein lidhëse maltoze (MBP), domeine lidhëse celuloze (CBD's), një avidin/streptavidin/Strep-tag, trpE, kloramfenikol acetiltransferaze, lacZ (β-Galaktosidaze), një peptide FLAGTM, një S-tag, një T7-tag, një imunogjen, një T-qelizë epitope, një B-qelizë epitope, një fragment i çdonjë prej peptideve heterologe, ose një kombinim i dy ose më shumë peptideve heterologe; ose
- (b) ku karbohidrate imunogjenike është një sakaride, një kapsular polisakaride, një sipërfaqe polisakaride, një kapsular polisakaride (CP) serotip 5 (CP5), një CP8, një poli-N-acetilglukosamine (PNAG), një poli-N-sucinil glukosamine (PNSG), një Acid Wall Teichoik (WTA), një acid Lipoteichoik (LTA), një fragment të çdonjë prej karbohidrateve imunogjenike, ose një kombinim i dy ose më shumë prej karbohidrateve imunogjenike.

5. Një polinukleotide e izoluar që përfshin një acid nukleik që kodon oligopeptide të çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 3.

6. Një vektor ose qelizë pritëse që përfshin polinukleotiden e pretendimit 5.

7. Një metodë e prodhimit të një oligopeptide multivalente, që përfshin kultivimin e qelizës pritëse të pretendimit 6, dhe rikuperimin e oligopeptides.

8. Një përbërje që përfshin oligopeptide të çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4, një transportues, dhe opsionalisht më tej përfshin një ndihmës dhe/ose një imunogjen:

- (a) ku ndihmësi është opsionalisht alumin, hidroksid alumini, fisfat alumini, ose një ndihmës glukopiranozil lipid me bazë-A; dhe
- (b) ku imunogjeni është opsionalisht një antigjen bakterial i zgjedhur nga grupi i përbërë nga një toksin formuese pore, një superantigjen, një proteinë sipërfaqe qelize, një fragment i çdonjë prej antigjeneve bakteriale, dhe një kombinim i dy ose më shumë prej antigjeneve bakteriale.

9. Oligopeptide i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4, për përdorim në

- (a) induktimin e një përgjigje imune pritëse kundër *Staphylococcus aureus* në një subjekt në nevojë të përgjigjes imune; ose
- (b) ndalimin ose trajtimin e sëmundjes Stafilokokal ose infeksionit në një subjekt.

(11) **9271**

(97) EP2970890 / 12/02/2020

(96) 14774723.2 / 11/03/2014

(22) 06/04/2020

(21) AL/P/ 2020/221

(54) **KOMPOZIME DHE METODA PËR ZGJERIMIN DHE KULTIVIMIN E QELIZAVE BURIMORE EPITELIALE**

07/08/2020

(30) US 201361783245 P 14/03/2013 US

(71) The Brigham and Women's Hospital, Inc. and Massachusetts Institute of Technology
75 Francis Street, Boston, MA 02115, US ;77 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA
02139, US

(72) KARP, Jeffrey, Michael (36 Dwight Street, Apartment 4, Brookline, MA 02446);
YIN, Xiaolei (59 Greenleaf Street, Apartment 7, Quincy, MA 02169); SUCCI, Marc David
(19 Jay Street, Cambridge, MA 02139) ;LANGER, Robert, Samuel (98 Montvale Road,
Newton, MA 02459)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kombinim i një agonisti Wnt dhe një frenuesi deacetilazë histone (HDAC) për përdorim në një metodë të rritjes së qelizave burimore epiteliale LGR5 pozitive brenda indit epitelial në një subjekt që ka dëmtuar qelizat shqisore të flokëve të organit Corti në veshin e brendshëm, kombinimi i sipërpërmendur që përfshin një sasi të agonistit Wnt dhe frenuesit HDAC të mjaftueshme për të rritur qelizat burimore epiteliale LGR5 pozitive brenda indit epitelial, ku qelizat burimore epiteliale janë të pranishme brenda veshit të brendshëm të subjektit.

2. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 1, ku përdorimi i kombinimit rrit përhapjen e qelizave burimore të veshit të brendshëm në subjekt.

3. Kombinimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 ose 2, ku subjekti është njeri.

4. Kombinimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku agonisti Wnt është një frenues beta kinazë3 sintazë (GSK-3 β) Glikogjen.

5. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 4, ku frenuesi GSK-3 β është CHIR99021.

6. Kombinimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-5, ku frenuesi HDAC është një frenues Pan-HDAC.

7. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 6, ku frenuesi Pan-HDAC është zgjedhur nga grupi i përbërë nga acidi valproik (VPA), Trikostatin A, acidi hidroksamik suberoilanilid, dhe acidi suberohidroksamik (SBHA).

8. Kombinimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-7, ku agonisti Wnt është CHIR99021 dhe frenuesi deacetilazë histone është acid valproik (VPA).

9. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 8, ku kombinimi është për administrimin e njëkohshëm të CHIR99021 dhe VPA te subjekti.

10. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 8, ku kombinimi është për administrim sekuecial të CHIR99021 dhe VPA te subjekti.

- (11) **9245**
 (97) EP2710888 / 15/01/2020
 (96) 13183880.7 / 11/09/2013
 (22) 09/04/2020
 5 (21) AL/P/ 2020/229
 (54) **Metodë dhe pajisje për prodhimin e djathit**
 28/07/2020
 (30) 17112012 21/09/2012 CH
 (71) Kalt Maschinenbau AG
 10 Letziwiesstrasse 8, 9604 Lütisburg, CH
 (72) Waldburger, Peter (Austrasse 3, 9246 Niederbüren)
 (74) Krenar LOLOÇI
 Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)
- 15 **Description**
- The invention relates to a method for cheese production and to a device for this purpose, in particular a so-called cassette press having round or polygonal cheese moulds.
- 20 A device for the industrial production of cheese loaves is disclosed, for example, in EP-A-350777. Said device includes a washing press with a vat, which is rectangular and open at the top, for accommodating moulds, a column-type framework for the arrangement of a liftable and lowerable press head and of a distributing head for supplying and metering the raw cheese mixture into the moulds, and a gantry wagon,
- 25 which is movable along the vat, for guiding the distributing head and for handling a turning mechanism for the moulds. The distributing head and turning mechanism have to be prepared or changed manually in this case. EP-A-406899 shows a development of such a device where the moulds are mounted in cassettes which, in turn, are arranged compactly and in a row-like manner in the vat. A press head with press
- 30 stamps, which are aligned to the moulds, is provided above the moulds for pressing the raw cheese mixture. The cassettes have a gap-minimizing edge development and a mechanized device is provided for moving the cassettes.
- The vat can additionally have assigned thereto a tray for two moulds into which the pressed raw cheese loaves are transferred (EP-A-1769676). The two moulds can be
- 35 supplied to a further operating section by means of a roller conveyor device of a corresponding handling device of the press.
- According to EP-B-543185, a mould cover is connectable (in a self-centring manner) to the press stamp via a tilting device so that the mould cover being drawn to the
- 40 cheese mixture as a result of possible tilting movements is avoided. The mould itself is round or rectangular and can consist of an outer container and an inner, perforated jacket.
- The pressed cheese loaves can be removed from the mould, for example, by means of a
- 45 gripper, air being blown into the press mould beforehand in order to detach the cheese loaf from the mould wall (EP-B-1269832 or DE-B-922448).

Contact between the cheese loaf and the blown-in air or other gases can, however, provide a hygiene problem. In order to avoid this, attempts have also been made to remove cheese loaves from the press mould by means of vacuum grippers. However,
5 this results in the formation of cones or in general in damage to the surface or even in the loaf tearing.

It is also known to remove the whey from the soured milk or cheese mixture in a U-shaped fabric belt (DE-A-2950497) or in a screw press (DE-A-3529895). During the
10 pressing and moulding of the cheese mixture, the pressing pressure can also pulsate in order to improve the dewatering process.

According to DE-A-1582967, the pressing of the soured milk is effected from the bottom to the top in an obliquely arranged and perforated pipeline which is subjected
15 to the effect of vibrations. The amplitude of the vibration is controlled such that the soured milk is dried sufficiently. The emerging mixture is cut into portions at the upper mouthpiece of the pipeline and is discharged.

The object now underlying the invention is to develop a device for cheese production, by way of which, in particular, it is possible to remove the cheese loaves from the
20 mould in a gentle and more hygienic manner.

The object is achieved with the features of Claim 1. According to the invention, the cassette press is provided with a horizontally arranged shaking unit, to which a
25 conveying system, located substantially horizontally and parallel to the shaking unit, can be assigned, wherein the shaking unit is constructed in the form of a clamping frame for mounting a cassette or at least one mould and wherein the clamping frame is arranged in a freely vibrating manner above the tray or conveying system.

30 Specification of the device and the method according to the invention is disclosed in the respective dependent claims.

The shaking is only effected for a short time. The bigger the cheese loaf, the lower the shaking frequency to be chosen. The shaking movement can be effected horizontally
35 or vertically. The cheese loaves are not only removed from the mould in a gentle manner but also no longer come into contact, in this connection, with previous handling elements, which enables the cheese loaves to be removed from the mould and forwarded in a more hygienic manner.

The shaking movement according to the invention is effected differently in a preferred
40 manner at low frequency, acts for only a short time, i.e. for a few seconds and at least one shaking movement is carried out with few strokes.

A further object consists in further improving a method for cheese production, a cassette press and in achieving removal of the cheese loaves from the mould in a
45 gentle and more hygienic manner.

Said object is achieved with the features of Claim 9.

According to the invention, the cheese loaf or rather the raw cheese mixture is detached from the inner wall of the press mould as a result of shaking the pressed cheese loaf immediately or directly prior to removal from the mould. The shaking movement is introduced directly after the mould is turned so that the cheese loaves can fall immediately onto a tray or the like.

The shaker is arranged in a preferred manner outside the moulds and the cassette, in a particularly preferred manner two unbalance motors are used for this purpose. The unbalance motors are arranged on a clamping frame which is able to vibrate, for example is mounted on spring elements or on pendulum rods. The invention is described below in an exemplary embodiment by way of a drawing, in which:

Fig. 1: shows a partial view of a cassette press according to the invention, with clamping frame;

Fig. 2: shows a cassette frame according to Fig. 1 once moulds have been deposited in the clamping frame;

Fig. 3: shows an individual view of the clamping frame according to Fig. 1;

Fig. 4: shows a further embodiment of the cassette press according to the invention;

Fig. 5: shows a partial view of the clamping frame of the further embodiment according to Fig. 4;

Fig. 6: shows a partial view of the clamping frame according to Fig. 5.

The device for cheese production, here for the liquid-reducing pressing of raw cheese mixture, taking the disclosure in CH-A-704208 into account, includes

- a vat 2, which is rectangular in plan view and open at the top, (shown in section, Fig. 1) of a cassette press 1 having cassettes 3, which are rectangular in plan view and open at the top and are arranged next to one another in rows transversely to the longitudinal direction of the vat 2,
- moulds 4 for accommodating the raw cheese mixture to be pressed which are arranged in the cassettes 3, wherein a mould 4 is part of the cassette 3 and has at least one bottom and one jacket with at least one outlet for the liquid to be pressed out, and wherein a cassette includes at least one mould 4 and at least the bottom of the mould 4 can be provided with a rib structure 16,
- on the upper edges, which form the outsides of the cassette block in the vat 2 in the longitudinal and transverse direction, edge plates can be arranged at the height of a few centimetres in order to enable the raw cheese mixture to be poured in (e.g. by means of a pipe distributor or other means) to above the cassette upper edge
- a press head 5, which is mounted on end columns 6, having a multiplicity of press stamps which are aligned to the moulds 4 and are not shown explicitly, for pressing the raw cheese mixture, e.g. realized corresponding to the disclosure in EP-B-543899, and, where applicable, hold-down devices for pressing the press head 5 from the cassettes 3

- a pipe distribution system or rather a filling apparatus for pouring in the raw cheese mixture,
- at least one handling device 7, which can be moved, driven by motor, along the longitudinal sides of the vat 2 for lifting, moving to and placing on a cassette 3 on a conveying device 8 outside the vat 2,
- wherein the conveying device 8 is arranged inside the corresponding end column 6, which is why said end column 6 is spaced from the press head 5 or the vat 2 by means of cross members 9
- a device for rotating/turning (turning unit 10) of the cassette 3 or row of cassettes about the longitudinal axis thereof
- a shaker, which is arranged horizontally above the conveying device 8 and is mounted resiliently on a substructure 18, in the form of a cuboid clamping frame 11, 20 for mounting the cassette 3, which is provided with two unbalance motors 12, 21, i.e. one unbalance motor on each narrow side and after shaking, the cheese loaves are emptied onto the conveying device 8 which is movably arranged between the clamping frame 11, 20 and the substructure 18.

A cassette 3 consists at least of a frame which is produced from struts, on which are provided drive centring pins 13 for mounting and turning the cassette 3 and centring pins for the vat or rather the clamping frame.

The rib structure 16 of the outside wall of the metal mould 4 and, in particular, of the mould bottom not only enables a double bottom to be dispensed with but also allows a visual control of the same and equally the use of sturdy moulds produced from plastics material.

According to CH-A-704208, the handling device 7 includes two interconnected columns on which is guided a cross member, on which, in turn, mounting arms for the cassettes 3 are arranged. The mounting arms are additionally provided with cassette locking blocks.

A drive shaft above the cross member serves for realizing the stroke and drive gears on a toothed rack serve for the stroke or rather the horizontal movement. The stroke is delimited both upwards and downwards by dampers on the columns.

The turning unit 10 has a motor-driven rotatable mounting shaft with a mounting pin produced from plastics material and a turning support.

To carry out the turning process, the cassettes 3 are first of all mounted on drive rotating pins 13, which are fastened to the cassette 3, in recesses in the mounting arms of the handling device 7, lifted and secured by means of the cassette locking blocks. The cassette placed nearest the turning unit 10, in this case, starts. The cassettes 3 are then moved via the clamping frame 11, turned and set down in said clamping frame (Fig. 2). The mounting arms can move back and as a result of actuating toggle lever joints 14, the cassette 3 is fixed between clamping blocks 15. The unbalance motors 12 then carry out a vertical shaking movement of few strokes in a synchronous manner

and the cheese loaves are gently detached from the inside wall of the mould 4 without impairing the surface of the loaf.

5 The cassette 3 is only fastened in the clamping frame 11 and is not otherwise supported during the shaking process. In a first embodiment, the clamping frame 11 (Figs. 1 to 3) rests on the substructure 18 only by means of eight solid spring elements 17 (compression springs), the spring elements 17 being held and centred by means of centring pins 19 (Fig. 2).

10 The clamping frame 11 can thus freely vibrate together with the cassette 3 during the shaking process.
On account of the bearing arrangement of the clamping frame 11 on spring elements 17, the shaking movement is not transmitted to the conveying device 8 or rather to the structure of the cassette press 1 itself. Once the cheese loaves have been set down, the
15 handling device 7 moves upwards again synchronously with the cassette 3, the cassette 3 is rotated in the mounting pin into the starting position, is received once again by the handling device 7, moved and set down at the afore-named location in the vat 2.

20 The cassette 3 is positioned with the open cover surface on or above the conveying device 8 and the moulds 4 are emptied and the cheese loaves fall onto the conveying device 8.

In a further embodiment according to Figs. 4 to 6, the clamping frame 20 is not supported on spring elements but is hung in a freely vibrating manner on four
25 pendulum rods 22. A supporting structure 25 is provided to this end, on the narrow sides of which supporting structure are attached upper bearings 24 for mounting a pendulum rod 22. At each corner of the clamping frame 20, which is comparable to the clamping frame 11 in its basic design, is provided a lower bearing 23 for mounting a pendulum rod 22. The bearings 23, 24 enable a relative mobility of the pendulum rods
30 22 transversely with respect to the longitudinal axis of the pendulum rods 22. The clamping frame 20 can consequently carry out a uniform circular vibratory movement as soon as the unbalance motors 21, analogously to the unbalance motors 12, are in operation.

35 The pendulum rods 22 do not have an interfering natural frequency and they are not subjected to bending. Consequently, an approximately circular, horizontal shaking movement is possible. Compared to the first embodiment with spring elements 17, the shaking movement runs from the start, i.e. extensively without delay and at a lower natural frequency (approximately 1 Hz) compared to springs.

40 In order to enable a short cycle of approximately 5 s, rapid damping of the vibration movement is necessary once the cheese loaves have been detached from the mould inside wall. Analogously to the first embodiment, the main damping is effected via counter-excitation of the unbalance motors 12, 21. Four dampers are provided additionally for rapid braking. Said dampers are arranged on the underside of the clamping frame 20 and are coupled with the supporting structure 25. They include a
45 rubber damper 27 which is mounted in the clamping frame 20. The rubber damper 27 is arranged, in turn, on the piston rod of a damping cylinder 26 and the damping cylinder 26 is hung in a suspension means 28 in the supporting structure 25 below the

clamping frame 20, in such a manner that a relative mobility of the piston rod is provided transversely to its longitudinal axis.

5 The cheese loaves are therefore removed from the mould by means of shaking movements and gravity. The shaking frequency, in a preferred manner, is low and is, for example, approximately 13 Hz in the case of large cheese loaves, generally up to 40 Hz.

10 The excitation frequency of the unbalance motors 12, 21 is, for instance, the natural frequency of the cheese which is adjusted correspondingly in dependence on the consistency. The lower the natural damping of the cheese, the higher the necessary amplitude of the vibrating or shaking movement. This must be noted for the integrity of the demoulded cheese loaves, and also for the device to have an energy consumption which is as low as possible.

15 A delivery table can also be arranged in place of the conveying device 8, the cheese loaves being moved away from said delivery table manually or by machine.

20 The cheese loaves are supplied on the conveying device 8 to further processing.

It would also be possible to place the cheese loaves into a secondary mould or a saline bath channel etc. after the shaking process.

List of references

25	1	Cassette press
	2	Vat
	3	Cassette
	4	Mould
30	5	Press head
	6	End column
	7	Handling device
	8	Conveying device
	9	Cross member
35	10	Turning unit
	11	Clamping frame
	12	Unbalance motor
	13	Drive rotating pin
	14	Toggle lever joint
40	15	Clamping block
	16	Rib structure
	17	Spring element
	18	Substructure
	19	Centring pin
45	20	Clamping frame
	21	Unbalance motor

	22	Pendulum rod
	23	Lower bearing
	24	Upper bearing
	25	Supporting structure
5	26	Damping cylinder
	27	Rubber damper
	28	Suspension

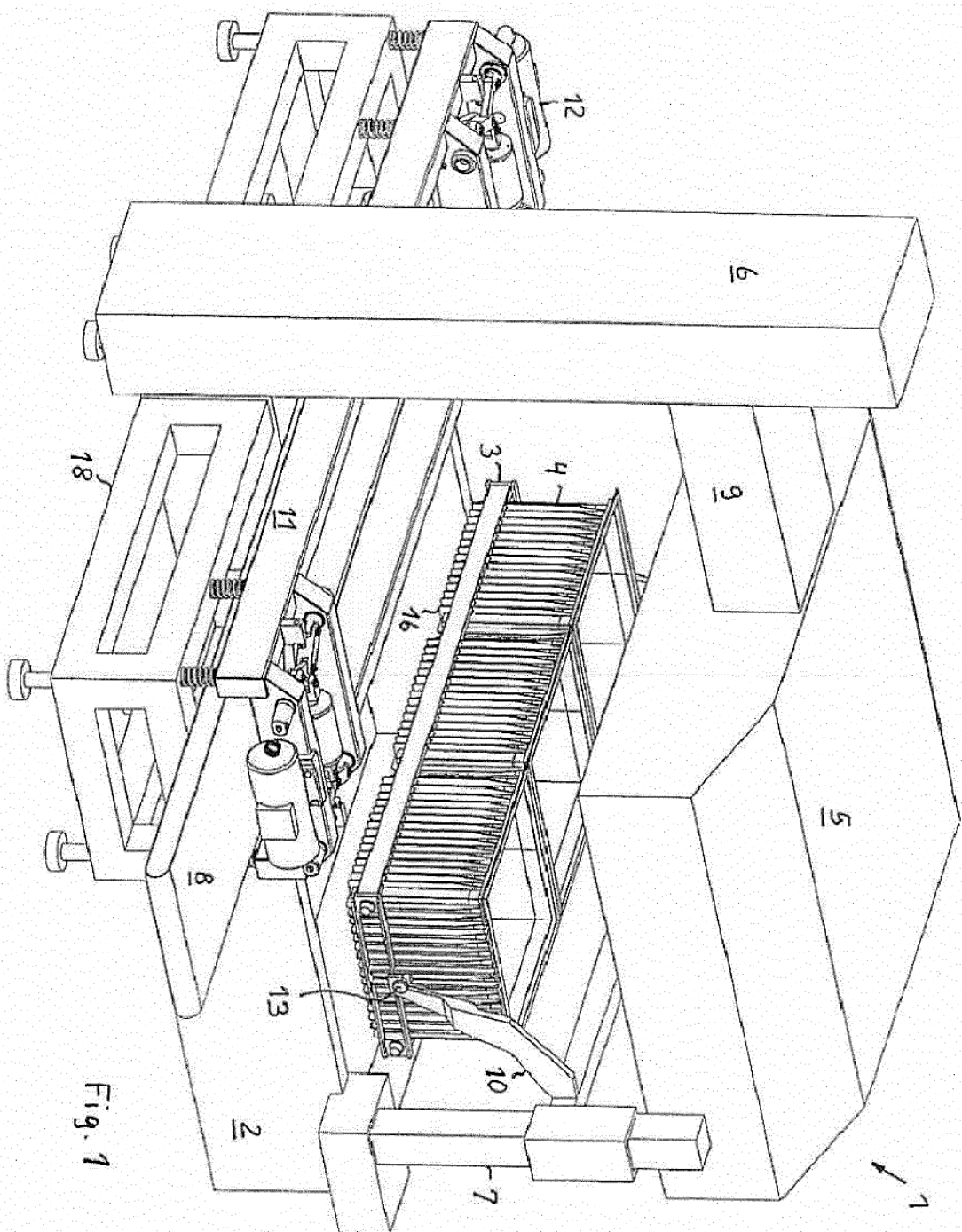


Fig. 1

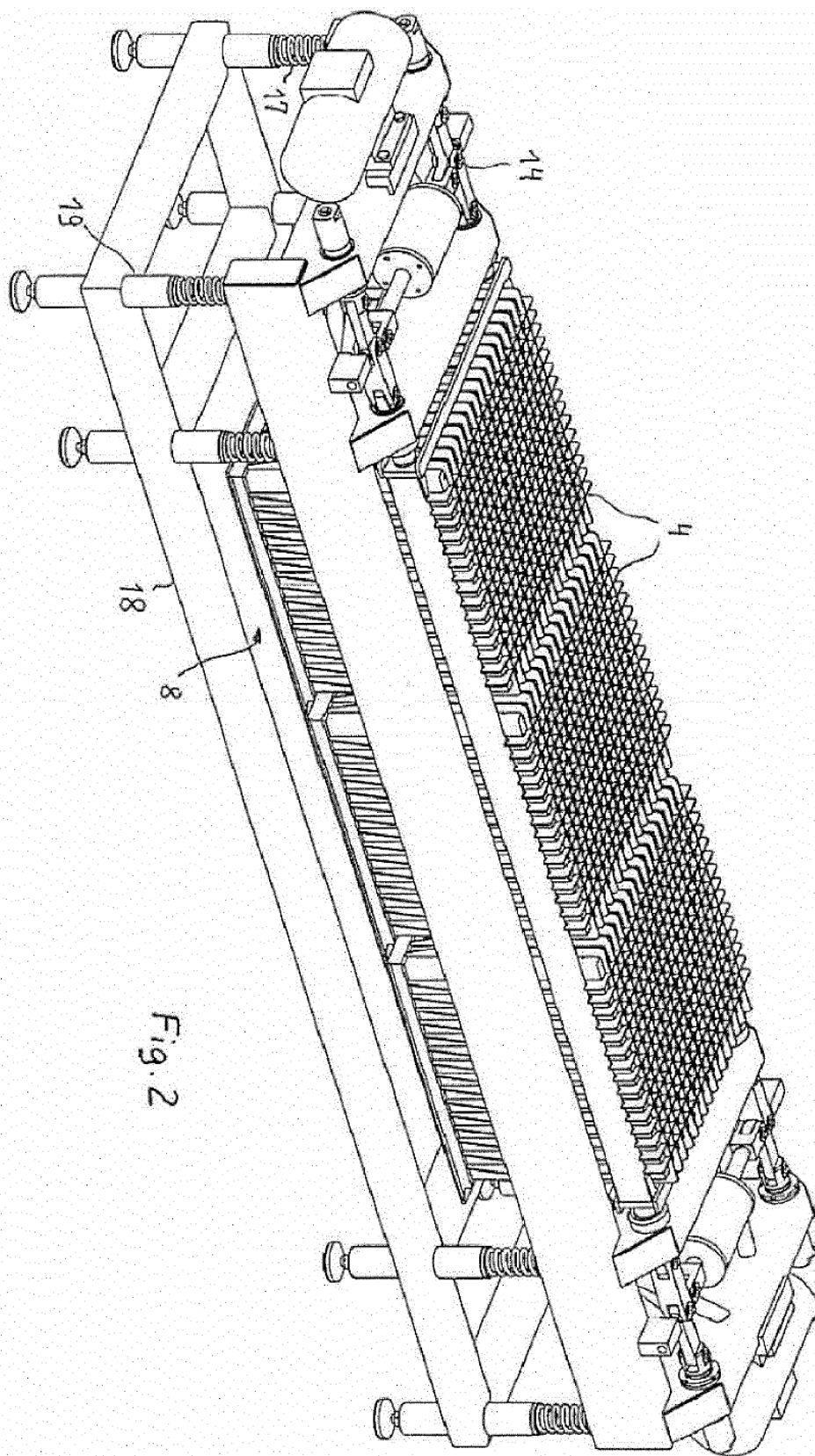


Fig. 2

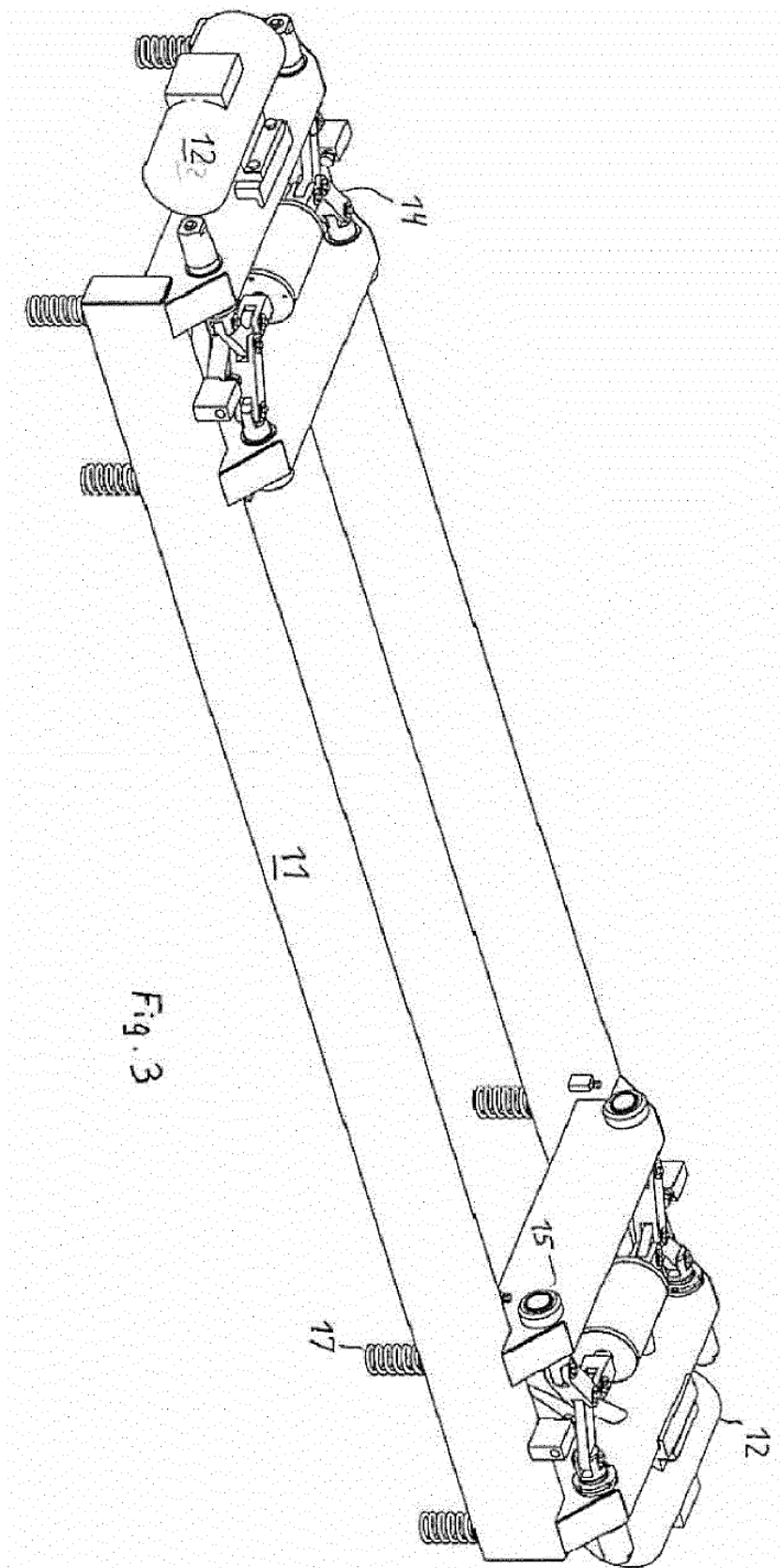


Fig. 3

Fig. 5

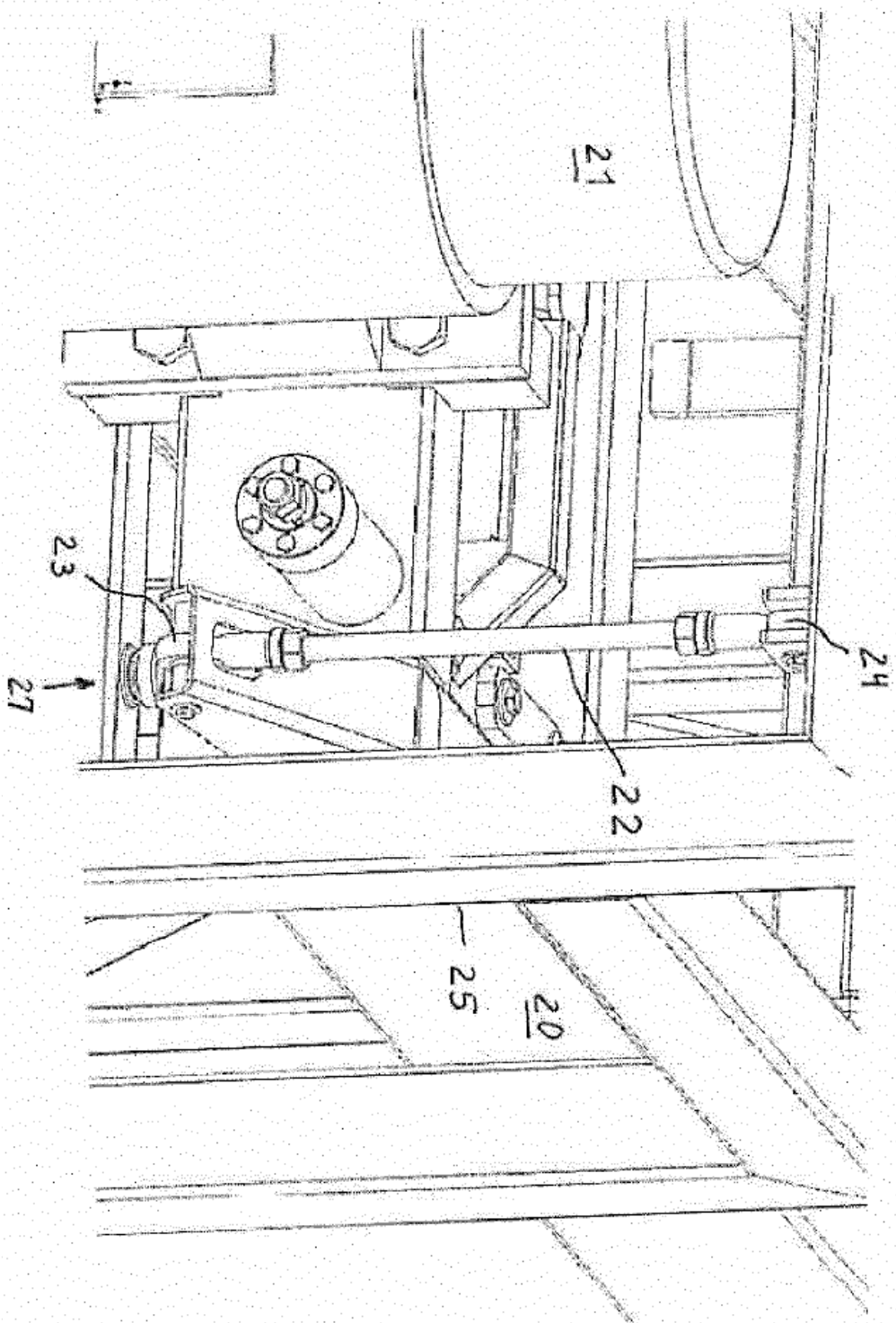


Fig. 6

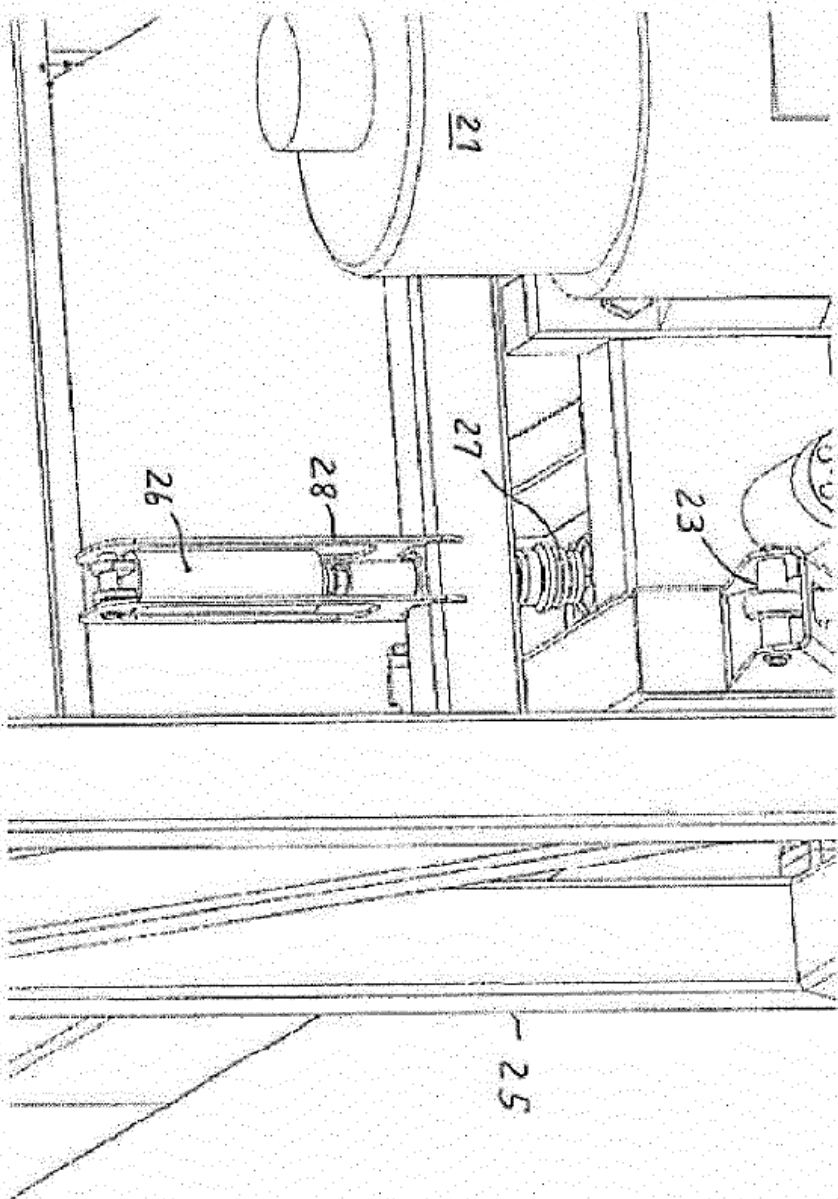
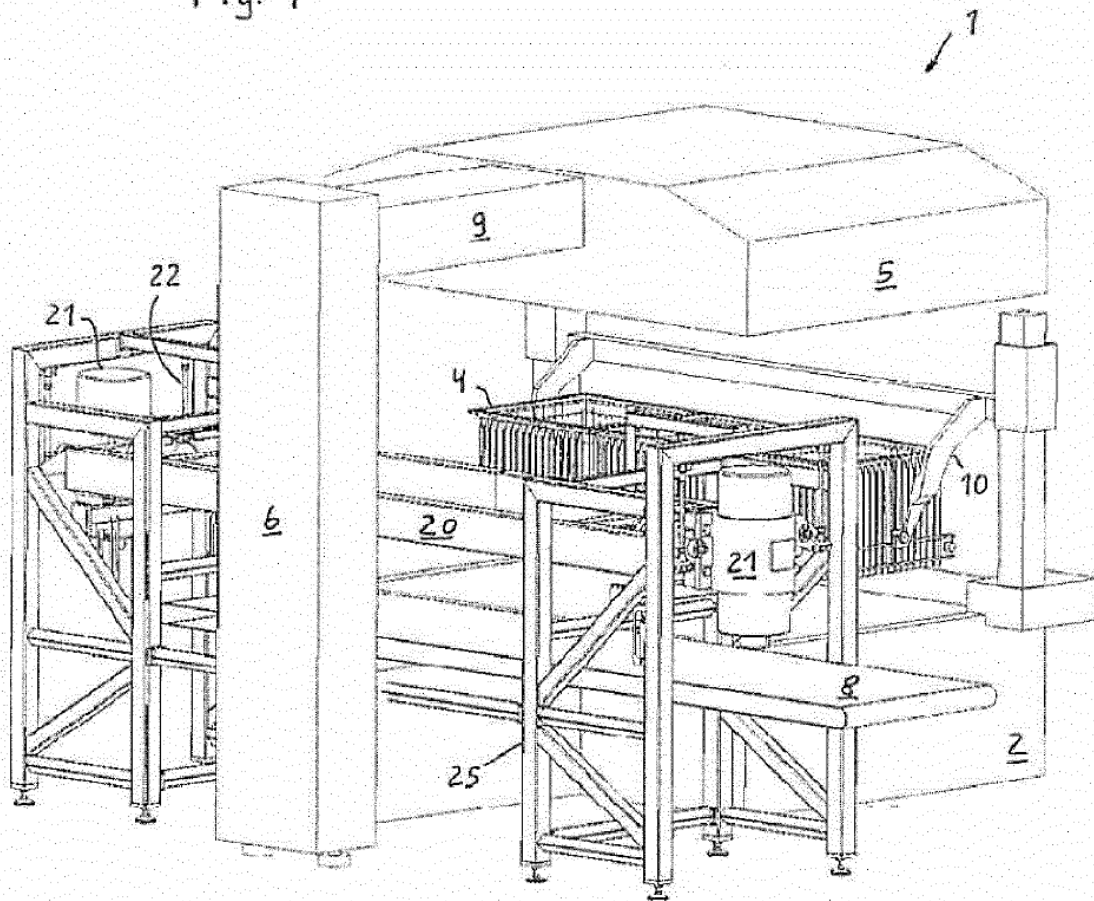


Fig. 4



(57) **1.** Një pajisje për prodhimin e djathit, veçanërisht një kasetë shtypëse, që ka kallëp djathë të rumbullakët ose poligonal për shtypjen për reduktimin e lëngut të përzierjes së djathit të papërpunuar, kallëpet e montimit në kasetë, të paktën kanë:

- një enë e thellë (2), që është katërkëndore në pamjen plan dhe e hapur në majë, që ka kaseta (3), që janë rrethore ose drejtkëndore në pamjen plan dhe të hapur në majë dhe janë vendosur afër njera-tjetrës në rresht në mënyrë transversale me drejtimin gjatësor të enës së thellë (2),
- një kokë presimi (5) që ka një multiplicitet makinash presimi, të rreshtuara me kallëpet (4), për presimin e përzierjes së djathit të papërpunuar,
- mjete për pastrimin e përzierjes së djathit të papërpunuar,
- të paktën një pajisje manipulimi (7), që mund të lëvizet përgjatë anëve gjatësore të enës së thellë (2),
- një pjatë ose sistem transportimi (8), jashtë enës së thellë (2) dhe e caktuar të e njëjta, për depozitimin dhe transportimin e copave të djathit,
- një pajisje manipulimi (7), që mund të lëvizet përgjatë anëve gjatësore të enës së thellë (2) dhe përpunet me një njësi kthimi (10),

karakterizuar në atë që kaseta e presimit (1) është parashikuar me një njësi tundjeje vendosur horizontalisht, të e cila një pllakë ose sistem transporti (8), vendosur

substancialisht horizontalisht dhe në parallel me njësinë e tundjes, mund të caktohen, në të cilën njësia e tundjes është ndërtuar në formën e kornizës së shtrëngimit (11, 20) për motimin e një kasete (3) ose të paktën një kallëp (4) dhe në të cilën korniza shtrënguese (11, 20) është vendosur në një mënyrë të vibrueshme lirshëm sipas pllakës ose sistemit të transportit (8).

2. Pajisja sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** njësia e tundjes është ndërtuar në mënyrë të preferueshme të kornizës shtrënguese të formës kuboidale (11, 20) dhe vendosur në një mënyrë të vibrueshme lirisht sipër pllakës ose sistemit të transportit (8).

3. Pajisja sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** korniza shtrënguese (11, 20) është parashikuar me dy motorë të pabalancuar (12, 21), një motor i pabalancuar në secilën anë të ngushtë.

4. Pajisja sipas një prej pretendimeve 1 deri 3, **karakterizuar në atë që** korniza shtrënguese (11) është montuar në mënyrë elastike, në mënyrë të preferueshme në elemebtë sustë të fortë (17).

5. Pajisja sipas një prej pretendimeve 1 deri 4, **karakterizuar në atë që** korniza shtrënguese (20) është e varur në një mënyrë të vibrueshme lirisht në shufra lavjerrëse (22).

6. Pajisja sipas pretendimit 5, **karakterizuar në atë që** korniza shtrënguese (20) është e varur në mënyrë të vibrueshme lirisht në shufra lavjerrëse (22) në një strukturë mbajtëse (25) sipër pllakës ose sistemit të transportit (8).

7. Pajisja sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** pajisja e manipulimit (7) është parashikuar me krahë montimi (13) për të montuar dhe ndaluar kasetat (3) dhe në atë që njësia e kthimit (10) është parashikuar me mjete për montimin dhe kthimin e kasetës (3).

8. Pajisja sipër një prej pretendimeve 1 deri 7, **karakterizuar në atë që** sistemi i transportit (8) është vendosur ndërmjet një shtylle fundore (6) dhe enës së thellë (2) të kasetës së presimit (1).

9. Një metodë për prodhimin e djathit duke përdorur pajisjen sipas pretendimit 1, në mënyrë të vecantë për të prodhuar copat e djathit, një përzierje e djathit të papërpunuar që hidhet në kallëpe (4) dhe më pas, presuar për nxjerrjen e ujit dhe pas një procesi kthimi, përzierja e djathit të papërpunuar të presuar shëputet nga muri i brendshëm i kallëpit (4) dhe hiqet nga kallëpi (4), përzierja e djathit të përzier është objekt i lëvizjes tundjes në kallëp (4) direkt pas procesit të kthimit dhe hequr nga kallëpi direkt.

10. Metoda sipër pretendimit 9, **karakterizuar në atë që** lëvizja e tundjes është ekzekutuar horizontalisht ose vertikalisht.

11. Metoda sipas pretendimit 9 ose 10, **karakterizuar në atë që** lëvizja e tundjes ndodh të paktën një herë dhe përfshin të paktën një me disa goditje, në mënyrë të preferueshme me frekuencë më të thellë.

(11) **9311**

(97) EP2816898 / 22/01/2020

(96) 13707523.0 / 22/02/2013

(22) 09/04/2020

(21) AL/P/ 2020/234

(54) **PËRBËRJE PËR PËRDORIM LOKAL QË PËRMBAJNË FIPRONIL DHE PERMETRIN DHE METODAT E PËRDORIMIT**

21/08/2020

(30) 201261602472 P 23/02/2012 US

(71) Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc.

3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500, Duluth, GA 30096, US

(72) SOLL, Mark, David (605 Newport Shore, Alpharetta, GA 30005); PATE, James (582 County Road 579, Hampton, NJ 08827); BAKER, Lisa, A. (224 Buckingham Way, Somerset, NJ 08873)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

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

(57)

1. Një përbërje për përdorim lokal për trajtimin dhe parandalimin e një infektimi ektoparazitik që përmban:

nga 2 % (w/w) deri në 15 % (w/w) fipronil;
nga 30 % (w/w) deri në 55 % (w/w) permetrin; dhe
një vaji (vajra) neutral(e) dhe N-metil pirrolidon, ku vaji (vajrat) neutral(e) dhe N-metil pirrolidoni janë të pranishëm në një raport peshë : peshë prej nga 1:2.0 deri në 1:3.5, vaji (vajra) neutral(e) ndaj N-metil pirrolidonit; dhe
ku vaji (vajrat) neutral(e) i(të) përmendur(a) është(janë) një triglicerid i acideve yndyrore të bimëve të fraksionuara me gjatësi zinxhiri nga C₈ deri në C₁₀.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku fipronili i përmendur është i pranishëm në një përqendrim prej nga 4 % (w/w) deri në 8 % (w/w).
3. Përbërja e pretendimit 1, ku fipronili i përmendur është i pranishëm në një përqendrim prej afërsisht 6% (w/w).
4. Përbërja e pretendimit 1, ku permetrina e përmendur është e pranishme në një përqendrim prej nga 35 % (w/w) deri në 50 % (w/w).
5. Përbërja e pretendimit 1, ku permetrina e përmendur është e pranishme në një përqendrim prej nga 40 % (w/w) deri në 48 % (w/w).
6. Përbërja e pretendimit 1, ku permetrina e përmendur është e pranishme në një përqendrim prej afërsisht 45% (w/w).
7. Përbërja e pretendimit 1, ku fipronili i përmendur është i pranishëm në një përqendrim prej afërsisht 6.0% (w/w) dhe permetrina e përmendur është e pranishme në një përqendrim prej afërsisht 45 % (w/w).
8. Përbërja e pretendimit 1, ku të përmendurit vaji (vajrat) neutral(e) dhe N-metil pirrolidoni janë të pranishëm në një raport peshë : peshë prej 1:2.0 deri në 1:3.0, vaji (vajra) industrial(e) ndaj N-metil pirrolidonit.

9. Përbërja e pretendimit 1, ku vaji (vajrat) neutral(e) i (të) përmendur(a) është(janë) i(të) pranishëm (pranishme) në një përqendrim prej 12% (w/w) deri në 14% (w/w) dhe N-metil pirrolidoni i përmendur është i pranishëm në një përqendrim prej afërsisht 35% (w/w).
10. Përbërja e pretendimit 1, ku vaji(vajrat) neutral(e) i(të) përmendur(a) dhe N-metil pirrolidoni i përmendur janë të pranishëm në një raport peshë : peshë prej 1:2.5 deri në 1:3.0, vaj(vajra) neutral(e) ndaj N-metil pirrolidonit.
11. Përbërja e pretendimit 1, ku vaji(vajrat) neutral(e) i(të) përmendur(a) dhe N-metil pirrolidoni i përmendur janë të pranishëm në një raport peshë : peshë prej 1:2.5 deri në 1:3.5, vaj(vajra) neutral(e) ndaj N-metil pirrolidonit.
12. Përbërja e pretendimit 1, ku vaji(vajrat) neutral(e) i(të) përmendur(a) dhe N-metil pirrolidoni i përmendur janë të pranishëm në një raport peshë : peshë prej 1:2.2 deri në 1:2.4, vaj(vajra) neutral(e) ndaj N-metil pirrolidonit.
13. Përbërja e pretendimit 1, ku vaji(vajrat) neutral(e) i(të) përmendur(a) dhe N-metil pirrolidoni i përmendur janë të pranishëm në një raport peshë : peshë prej 1:2.5 deri në 1:2.8, vaj(vajra) neutral(e) ndaj N-metil pirrolidonit.
14. Përbërja e pretendimit 1, që përmban
afërsisht 6% (w/w) fipronil;
afërsisht 45% (w/w) permetrin;
12% deri në 14% (w/w) të triglicerideve të acideve yndyrore të bimëve të fraksionuara që kanë gjatësitë e zinxhirit të C₈ dhe C₁₀;
afërsisht 35% (w/w) N-metil pirrolidon; dhe
afërsisht 0.1 % (w/w) hidroksitoluen i butiluar.
15. Përbërja e secilit prej pretendimeve 1 deri në 14, e cila për më tej përmban një anti oksidant.
16. Përbërja e pretendimit 15, ku antioksidanti i përmendur është hidroksitoluen i butiluar.
17. Përbërja e secilit prej pretendimeve 1 deri në 16 e cila për më tej përmban një ose më shumë agjentë aktivë shtesë.
18. Përbërja e pretendimit 17, ku një ose më shumë agjent aktiv shtesë është një avermektin, një milbemecin, një spinosin, një spinosoid, një benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, një agjent aktiv amino acetonitril, një rregullator i rritjes së insekteve, një neonikotinoid ose një agjent aktiv ariloazol-2-il cianoetilamino, ose një kombinim i tyre.

19. Një përbërje për tu aplikuar, e cila përmban nga 2% (w/w) deri në 15% (w/w) fipronil; nga 30% (w/w) deri në 55% (w/w) permetrin; dhe një vaj (vajra) neutral(e) dhe N-metil pirrolidon, ku të përmendurit vaji(vajrat) dhe N-metil pirrolidoni janë të pranishëm në një raport peshë:peshë prej nga 1:2.5 deri në 1:3.5.
ku përbërja e përmendur është një lëng që ka një vëllim prej nga 1 mL deri në 10 mL; dhe
ku vaji(vajrat) i(të) përmendur(a) është(janë) një triglicerid i acideve yndyrore të bimëve të fraksionuara me gjatësi zinxhiri nga C₈ deri në C₁₀.
20. Përbërja e pretendimit 1 ose 19, e cila për më tej përmban sulfon ipronili nën rreth 3.5 % sipas zonës në raport me zonën e pikut për fipronil siç matet nëpërmjet HPLC në afërsisht tre muaj pas formulimit.
21. Përbërja e pretendimit 1 ose 19, e cila për më tej përmban sulfon fipronili ku sasia e përmendur e sulfonit të fipronilit në afërsisht tre muaj pas formulimit nuk është rritur me më shumë se 50 % nga sasia origjinale e sulfonit të fipronilit të përmendur të pranishëm në kohën e formulimit.
22. Një përbërje sipas pretendimit 1 për tu përdorur në trajtimin dhe parandalimin e një infektimi parazitik tek një kafshë.
23. Një përbërje për tu përdorur sipas pretendimit 22 ku infektimi parazitik është nga miza të qëndrueshme.
24. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose 19 ku vaji(vajrat) neutral(e) është(janë) përzgjedhur nga një triglicerid kaprilik/kaprik.

(11) **9251**

(97) EP3170818 / 19/02/2020

(96) 16198922.3 / 04/12/2008

(22) 17/04/2020

(21) AL/P/ 2020/240

(54) **FORMA TË NGURTA TË ACIDIT BENZOIK 3-(6-(1-(2,2-DIFLUOROBENZO[D][1,3] DIOKSOL-5-IL)CIKLOPROPANKARBOKSAMIDO)-3-METILPIRIDIN-2-IL)**

28/07/2020

(30) 12162 P 07/12/2007 US

(71) Vertex Pharmaceuticals Incorporated

50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US

(72) KESHAVARZ-SHOKRI, Ali (4285 Corte Langostino, San Diego, California 92130);

ZHANG, Beili (4505 Shorepointe Way, San Diego, California 92130) ;KRAWIEC,

Mariusz (46 Littlefield Lane, Marlborough, Massachusetts 01752)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

1. Një përbërje farmaceutike që përmban:

Acid benzoik 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3] dioksol-5-il) ciklopropankarboksamido) -3-metilpiridin-2-il) i karakterizuar si Formula I; një transportues farmaceutikisht i pranueshëm; dhe një agjent terapeutik shtesë i përzgjedhur nga një agjent mukolitik, bronkodilator, një anti-biotik, një agjent anti-infektiv, një agjent anti-inflamator, një modulator i rregullatorit të përcjellshmërisë transmembranore të fibrozës cistike (CFTR), ose një agjent ushqyes, ku Formula I karakterizohet si një formë kristalore që ka një sistem kristalor monoklinik, një grup hapësinor $P2_1/n$, dhe dimensionet vijuese të qelizës njësi:

$$\begin{aligned} a &= 4.9626 \text{ (7) } \text{\AA} & \alpha &= 90^\circ \\ b &= 12.2994 \text{ (18) } \text{\AA} & \beta &= 93.938 \text{ (9) }^\circ \\ c &= 33.075 \text{ (4) } \text{\AA} & \gamma &= 90^\circ, \text{ dhe/ose} \end{aligned}$$

ku Formula I **karakterizohet nga** një ose më shumë pika kulmore në $15.4 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$, $16.3 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$, dhe $14.5 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$ në një shpërndarje të pudrës së rrezeve-X të përfutur duke përdorur rrezatimin alfa Cu K alfa në 40 kV, 35 mA.

2. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku agjenti terapeutik shtesë është një modulator CFTR.
3. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku modulatori CFTR është N-(5-hidroksi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-okso-1H-kuinolinë-3-karboksamid.
4. Një përbërje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3 për tu përdorur në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.
5. Përdorimi i një përbërjeje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3 në prodhimin e një medikamenti për trajtimin e fibrozës cistike.
6. Acid benzoik 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-il)ciklopropankarboksamido)-3-metilpiridin-2-il) i karakterizuar si Formula I, për tu përdorur në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike tek një gjitar, ku metoda përmban administrimin tek gjitari të një sasive të efektshme të Formulës I; dhe ku metoda përmban administrimin e një agjenti terapeutik shtesë; ku Formula I është ashtu siç është përcaktuar në pretendimin 1.

7. Acid benzoik 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-il)ciklopropankarboksamido)-3-metilpiridin-2-il) i karakterizuar si Formula I për tu përdorur si në pretendimin 6, ku agjenti terapeutik shtesë është N-(5-hidroksi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-okso-1H-kuinolinë-3-karboksamid.
8. Acid benzoik 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-il)ciklopropankarboksamido)-3-metilpiridin-2-il) i karakterizuar si Formula I për tu përdorur si në pretendimin 6 ose pretendimin 7, ku Formula I administrohet sëbashku me, përpara se, ose pas agjentit terapeutik shtesë.
9. N-(5-hidroksi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-okso-1H-kuinolinë-3-karboksamid për tu përdorur në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike tek një gjitar, ku metoda përmban administrimin tek një gjitar të një sasi të efektshme të N-(5-hidroksi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-okso-1H-kuinolinë-3-karboksamidit; dhe ku metoda përmban administrimin e një agjenti terapeutik shtesë i cili është acid benzoik 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-il)ciklopropankarboksamido)-3-metilpiridin-2-il) i karakterizuar si Formula I; ku Formula I është ashtu siç është përcaktuar në pretendimin 1.
10. N-(5-hidroksi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-okso-1H-kuinolinë-3-karboksamid për tu përdorur si në pretendimin 9, ku N-(5-hidroksi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-okso-1H-kuinolinë-3-karboksamidi administrohet sëbashku me, përpara se, ose pas acidit benzoik 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-il)ciklopropankarboksamido)-3-metilpiridin-2-il) i karakterizuar si Formula I.
11. Përdorimi i acidit benzoik 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-il)ciklopropankarboksamido)-3-metilpiridin-2-il) i karakterizuar si Formula I në prodhimin e një medikamenti për trajtimin e fibrozës cistike tek një gjitar, ku medikamenti është përgatitur për administrim tek gjitari në një sasi të efektshme; ku medikamenti është përgatitur për tu administruar me një agjent terapeutik shtesë; ku Formula I është ashtu siç është përcaktuar në pretendimin 1.
12. Përdorimi sipas pretendimit 11, ku agjenti terapeutik shtesë është N-(5-hidroksi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-okso-1H-kuinolinë-3-karboksamid.
13. Përdorimi sipas pretendimit 11 ose pretendimit 12, ku medikamenti është përgatitur për tu administruar sëbashku me, përpara se, ose pas agjentit terapeutik shtesë.
14. Përdorimi i N-(5-hidroksi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-okso-1H-kuinolinë-3-karboksamidit në prodhimin e një medikamenti për trajtimin e fibrozës cistike tek një gjitar, ku medikamenti është përgatitur për tu administruar në një sasi të efektshme; dhe

ku medikamenti është përgatitur për tu administruar me një agjent terapeutik shtesë i cili është acidi benzoik 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-il)ciklopropankarboksamido)-3-metilpiridin-2-il) i karakterizuar si Formula I; ku Formula I është ashtu siç është përcaktuar në pretendimin 1.

15. Përdorimi sipas pretendimit 14, ku medikamenti është përgatitur për tu administruar sëbashku me, përpara se, ose pas agjentit terapeutik shtesë.

16. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku Formula I karakterizohet si një formë kristalore që ka një sistem kristalor monoklinik, një grup hapësinor $P2_1/n$, dhe dimensionet vijuese të qelizës njësi:

$$\begin{aligned} a &= 4.9626 (7) \text{ \AA} & \alpha &= 90^\circ \\ b &= 12.2994 (18) \text{ \AA} & \beta &= 93.938 (9)^\circ \\ c &= 33.075 (4) \text{ \AA} & \gamma &= 90^\circ. \end{aligned}$$

17. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku Formula I **karakterizohet nga** një ose më shumë pika kulmore në $15.4 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$, $16.3 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$, dhe $14.5 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$ në një shpërndarje të pudrës së rrezeve-X të përfutur duke përdorur rrezatimin alfa Cu K alfa në 40 kV, 35 mA.

18. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku Formula I karakterizohet si një formë kristalore që ka një sistem kristalor monoklinik, një grup hapësinor $P2_1/n$, dhe dimensionet vijuese të qelizës njësi:

$$\begin{aligned} a &= 4.9626 (7) \text{ \AA} & \alpha &= 90^\circ \\ b &= 12.2994 (18) \text{ \AA} & \beta &= 93.938 (9)^\circ \\ c &= 33.075 (4) \text{ \AA} & \gamma &= 90^\circ, \text{ dhe} \end{aligned}$$

ku Formula I **karakterizohet nga** një ose më shumë pika kulmore në $15.4 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$, $16.3 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$, dhe $14.5 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$ në një shpërndarje të pudrës së rrezeve-X të përfutur duke përdorur rrezatimin alfa Cu K alfa në 40 kV, 35 mA.

19. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1, 17, ose 18, ku Formula 1 **karakterizohet nga** një ose më shumë pika kulmore në $15.4 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$, $16.3 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$, dhe $14.5 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$.

20. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1, ose 17-19, ku Formula 1 për më tej **karakterizohet nga** një pikë kulmore në $14.8 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$.

21. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1, ose 17-20, ku Formula 1 për më tej **karakterizohet nga** një pikë kulmore në $17.8 \text{ gradë} \pm 0.2 \text{ gradë}$.

22. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1, ose 17-21, ku Formula 1 për më tej **karakterizohet nga** një pikë kulmore në 16.6 gradë $\pm$ 0.2 gradë.
23. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1, ose 17-22, ku Formula 1 për më tej **karakterizohet nga** një pikë kulmore në 7.8 gradë $\pm$ 0.2 gradë.
24. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1, ose 17-23, ku Formula 1 për më tej **karakterizohet nga** një pikë kulmore në 26.0 gradë $\pm$ 0.2 gradë.
25. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1, ose 17-24, ku Formula 1 për më tej **karakterizohet nga** një pikë kulmore në 21.6 gradë $\pm$ 0.2 gradë.
26. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1, ose 17-25, ku Formula 1 për më tej **karakterizohet nga** një pikë kulmore në 23.3 gradë $\pm$ 0.2 gradë.
27. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1, ose 17-19, ku Formula 1 për më tej **karakterizohet nga** një pikë kulmore në 14.8 gradë $\pm$ 0.2 gradë, 17.8 gradë $\pm$ 0.2 gradë, 16.6 gradë $\pm$ 0.2 gradë, 7.8 gradë $\pm$ 0.2 gradë, 26.0 gradë $\pm$ 0.2 gradë, 21.6 gradë $\pm$ 0.2 gradë, dhe 23.3 gradë $\pm$ 0.2 gradë.

(11) **9236**

(97) EP3262037 / 12/02/2020

(96) 16705515.1 / 19/02/2016

(22) 24/04/2020

(21) AL/P/ 2020/260

(54) **NJË DERIVAT KUINOLINE I RI PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN DHE PARANDALIMIN E INFEKSIONEVE VIRALE**

28/07/2020

(30) 15305274 23/02/2015 EP

(71) Institut Curie; ABIVAX; CNRS Centre National de la Recherche Scientifique and Université de Montpellier

26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, FR; 5 rue de la Baume, 75008 Paris, FR; 3 rue Michel Ange, 75794 Paris Cedex 16, FR ;163, rue Auguste Broussonnet, 34090 Montpellier, FR

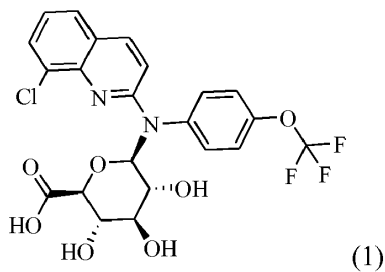
(72) SCHERRER, Didier (18 avenue de la Fée Mélusine, 34170 Castelnau Le Lez); GARCEL, Aude (383 Avenue Paul Riquet, 34160 CASTRIES); CAMPOS, Noëlie (Résidence Villa Borghese A32 20 rue des Droits del'Homme, 34920 Le Cres); TAZI, Jamal (4 rue Condorcet, 34380 Clapiers); VAUTRIN, Audrey (462 avenue de l'Europe (appt B15), 34170 Castelnau Le Lez); MAHUTEAU, Florence (36 avenue Hoche, 78470 Saint Remy Les Chevreuses); NAJMAN, Romain (29b rue du 11 novembre 1918, 94240 L'Hay-les-Roses) ;FORNARELLI, Pauline (13 rue des 4 cantons, 91140 Villebon Sur Yvette)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Derivat kuinoline i formulës (1)



ose një prej kripërave farmaceutikisht të pranueshme të saj.

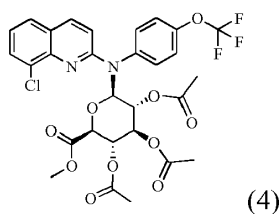
2. Derivati kuinoline sipas pretendimit 1, ose një prej kripërave farmaceutikisht të pranueshme të tij, për përdorim si një medikament.

3. Formula kuinoline (1) sipas pretendimit 1, ose një prej kripërave farmaceutikisht të pranueshme të saj, për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një infeksioni viral ose retroviral dhe në veçanti AIDS ose një gjendje e lidhur me-AIDS ose virusi Imunodeficient Njerëzor (HIV).

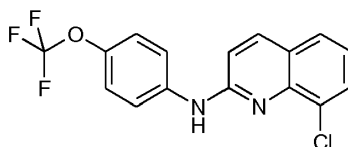
4. Kompozim farmaceutik që përfshin derivatin kuinoline sipas pretendimit 1, ose një prej kripërave farmaceutikisht të pranueshme të tij, dhe të paktën një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm.

5. Medikament që përfshin derivatin kuinoline sipas pretendimit 1, ose një prej kripërave farmaceutikisht të pranueshme të tij.

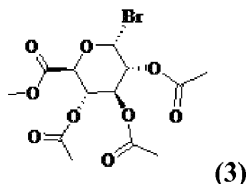
6. Proces për përgatitjen e një derivati kuinoline sipas Pretendimit 1, që përfshin hapin e trajtimit të përbërjes **(4)**



në një tretësirë të hidroperoksidit të litiumit, për shembull në një tretës të tillë si tetrahidrofuran ose dioksinë, të paraprirë në mënyrë opsionale nga një hap i marrjes së një përbërje **(4)** që konsiston në reaksionin e një përbërje të formulës **(2)**

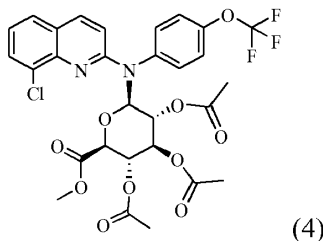


me një përbërje të formulës **(3)**:



në praninë e një kripe metali të rëndë të tillë si kripë kadmiumi, për shembull karbonat kadmiumi, në veçanti në një tretës të tillë si nitrometan, në mënyrë tipike në një temperaturë refluksi të tretësit.

7. Përbërja e formulës **(4)**



ose një prej kripërave farmaceutikisht të pranueshme të saj.

(11) **9237**

(97) EP2866797 / 29/04/2020

(96) 12756353.4 / 06/07/2012

(22) 12/05/2020

(21) AL/P/ 2020/296

(54) PËRBËRJE FARMACEUTIKE E INJEKTUESHME E QËNDRUESHME E ANTAGONISTIT RECEPTOR NEUROKININ 1 DHE PROCESI PËR PËRGATITJEN E SAJ

28/07/2020

(30)

(71) Pharmathen S.A.

6, Dervenakion Str., 15351 Pallini Attikis, GR

(72) KARAVAS, Evangelos (6 Dervenakion Str., GR-153 51 Pallini Attikis); DIAKIDOU, Amalia (6 Dervenakion Str., GR-153 51 Pallini Attikis); KONSTANTI, Louiza (6 Dervenakion Str., GR-153 51 Pallini Attikis); KOUTRIS, Efthimos (6 Dervenakion Str., GR-153 51 Pallini Attikis); BIKIARIS, Dimitrios (13, Menandrou Str., GR-54351 Tthessaloniki); CHATIDOU, Sotiria (6 Dervenakion Str., GR-153 51 Pallini Attikis); BARMPALEXIS, Panagiotis (6 Dervenakion Str., GR-153 51 Pallini Attikis); MINIOTI, Katerina (6 Dervenakion Str., GR-153 51 Pallini Attikis)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje farmaceutike me çlirim të kontrolluar për administrim intramuskulor ose nën lëkurë që përfshin Aprepitant ose Fosaprepitant ose kripë farmaceutikisht të pranueshme, derivati ose metaboliti i tyre, si ingredient i aktiv dhe një agjent i rritjes së viskozitetit në një përqëndrim që varion nga 0.01 mg/ml deri në 350 mg/ml bazuar në peshën totale të formulimit, për trajtimin e Sindromës së Vjelljes dhe Nauzesë së induktuar nga Kimioterapia, ku substanca aktive është ciluar në një raport constant për të paktën tre ditë pas administrimit.
2. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, që është në formë të një solucioni ujori gati për përdorim ose jo-ujor gati për të përdorur suspension ose përbërjen që është në solucion por formon një xhel pas administrimit.
3. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku agjenti i rritjes së viskozitetit është në një përqëndrim nga 1 mg/ml deri në 150 mg/ml bazuar në peshën totale të formulimit.
4. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 3, ku agjenti i rritjes së viskozitetit është një i zgjedhur nga alumin monostearate, karboksi metilcelulozë, dezoksikolate natriumi, xhelatin, glicerol, hidroksietil celulozë, hidroksipropilmetilcelulozë, lecitin, etere polioksietilene alkil, poloksamer, polioksietilated acide yndyrore, polisorbate, polietilene glikol, polivinil pirrolidone dhe natrium karboksimetilcelulozë.
5. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku më tej ajo përfshin një mjet lëng i papërziehem-në ujë jo-ujorëherein sic janë vaj susami ose kastori ose etil-oleate ose vaji i farës së pambukut ose përzjerjet e tyre.
6. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku më tej ajo përfshin një polimer biodegradues që ka një peshë molekulare nga 1,000 Da deri në mbi 100,000 Da.
7. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 6, ku polimeri biodegradues është një nga Poloksamer 108, poloksamer 408, PLLA-PEG 1100:600 kopolimer, PLLA-PEG 1300:600 kopolimer, PLLA-PEG 5000:2000 kopolimer, PLLA-PEG 5000:3000 kopolimer, PLLA-PEG 5000:5000 kopolimer dhe përzjerje e poloksamer/PLLA-PEG 1100:600.
8. Përbërja farmaceutike sipas ndonjë prej pretendimeve parardhëse, ku ajo më tej përfshin një ose më shumë përsheptues të zgjedhur nga tretës/lagës, zbutës, rregullues pH, antioksidantë, ruajtës, agjentë pezullues / flokulues ose kelating.
9. Një proces për përgatitjen e një formulimi injektues me çlirim të kontrolluar për administrim intramuskulor ose nën-lëkurë që përfshin Aprepitant ose Fosaprepitant ose kripë farmaceutikisht të pranueshme, derivati ose metaboliti i tyre, si ingredient i aktiv për trajtimin e Sindromës së Vjelljes dhe Nauzesë së induktuar nga Kimioterapia, ku substanca aktive është ciluar në një raport konstant për të paktën tre ditë pas administrimit, proces i cili përfshin hapat e mëposhtëm:

- Sasitë e peshuara të ingredientit aktiv dhe mjeti lëng (ujor ose jo-ujor) janë përzier në një shishe qelqi, ose një provëz dhe trazuar përafërsisht tridhjetë minuta derisa një solucion i qartë është arritur.

- Një agjent i rritjes së viskozitetit në një përqëndrim që varion nga 0.01 mg/ml deri në 350 mg/ml bazuar në peshën totale të formulimit dhe çdo përsheptues farmaceutikisht i pranueshëm opsional, i tillë si një polimer i biodegradueshëm është shtuar dhe duke trazuar për tridhjetë minuta të tjera.

- Në fund, pH i solucionit final është rregulluar në afërsisht shtatë.

10. Një proces për përgatitjen e një formulimi injektues me clirim të kontrolluar për administrim intramuskulor ose nën-lëkurë që përfshin Aprepitant ose Fosaprepitant ose kripë farmaceutikisht të pranueshme, derivati ose metaboliti i tyre, si ingredient i aktiv për trajtimin e Sindromës së Vjelljes dhe Nauzesë së induktuar nga Kimioterapia, ku substanca aktive është cliruar në një raport konstant për të paktën tre ditë pas administrimit, proces i cili përfshin hapat e mëposhtëm:

- Një agjent i rritjes së viskozitetit në një përqëndrim që varion nga 0.01 mg/ml deri në 350 mg/ml bazuar në peshën totale të formulimit dhe sasitë e peshuara të çdo përsheptuesi farmaceutikisht të tillë si një polimer i biodegradueshëm dhe një mjet lëng (ujor ose jo-ujor) janë përzier në një shishe qelqi, ose një provëz dhe trazuar përafërsisht tridhjetë minuta derisa një solucion i qartë të arrihet.

- Ingredient i farmaceutikisht aktiv është shtuar dhe duke trazuar për tridhjetë minuta të tjera.

- Në fund, pH i solucionit final është rregulluar në afërsisht shtatë.

11. Një proces për përgatitjen e një formulimi injektues me clirim të kontrolluar për administrim intramuskulor ose nën-lëkurë që përfshin Aprepitant ose Fosaprepitant ose kripë farmaceutikisht të pranueshme, derivati ose metaboliti i tyre, si ingredient i aktiv për trajtimin e Sindromës së Vjelljes dhe Nauzesë së induktuar nga Kimioterapia, ku substanca aktive është cliruar në një raport konstant për të paktën tre ditë pas administrimit, proces i cili përfshin hapat e mëposhtëm:

- Dy lëngje të ndryshme janë përgatitur. Një solucion i parë është përgatitur nga përzjerja e një agjenti të rritjes së viskozitetit në një përqëndrim që varion nga 0.01 mg/ml deri në 350 mg/ml bazuar në peshën totale të sasive të peshuara të formulimit dhe çdo përsheptuesi farmaceutikisht të pranueshëm i tillë si një polimer i biodegradueshëm me një mjet lëng (ujor ose jo-ujor) në një shishe qelqi ose një provëz dhe trazuar përafërsisht tridhjetë minuta.

- Një solucion i dytë është përgatitur duke përzier sasitë e peshuara të ingredientit aktiv dhe mjetit lëng (ujor ose jo-ujor) në një shishe qelqi, ose një provëz, dhe duke trazuar afërsisht për tridhjetë minuta.

- Në fund të dyja solucionet janë përzier së bashku në sasi të përshtatshme. pH i solucionit final është rregulluar në afërsisht shtatë.

(11) **9314**

(97) EP3254703 / 19/02/2020

(96) 17168534.0 / 20/04/2012

(22) 18/05/2020

(21) AL/P/ 2020/313

(54) VIRIONE TË VIRUSIT TË LIDHUR ME ADENO ME KAPSID VARIANT DHE METODAT E PËRDORIMIT TË TYRE

21/08/2020

(30) US 201161478355 P 22/04/2011 US

(71) The Regents of the University of California

1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607, US

(72) KLIMCZAK, Ryan R. (53 Clarendon Avenue, San Francisco, CA 94114); BYRNE, Leah C.T. (112 Barker Hall, University of California, Berkeley, CA 94720); SCHAFFER, David V. (19 Rima Court, Danville, CA 94526); KOERBER, James T. (325 Lenox Avenue 402, Oakland, CA 94610); FLANNERY, John G. (1054 Cragmont Avenue, Berkeley, CA 94708-1434); DALKARA MOUROT, Deniz (30 rue Maurice Barres, Dombasle sur Meurthe, 54110 Paris) ;VISEL, Meike (6532 Knott Avenue, El Cerrito, CA 94530)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një virion i virusit të lidhur me adeno rekombinant (rAAV), ose kompozim farmaceutik që përfshin virionin e lartpërmendur, për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje okulare në një individ në nevojë të tij, ku kompozimi përfshin një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm, dhe ku virioni i virusit të lidhur me adeno rekombinant (rAAV) përfshin:

a) një proteinë të kapsidit të AAV variant, ku proteina e kapsidit të AAV variant përfshin një futje të një peptidi në lidhjen GH të proteinës së kapsidit në lidhje me një proteinë të kapsidit të AAV parentale përkatëse, ku futja përfshin një sekuencë amino acide të zgjedhur nga LALGETTRPA (SEQ ID NO:45); LANETITRPA (SEQ ID NO:46), LAKAGQANNA (SEQ ID NO:47), LAKDPKTTNA (SEQ ID NO:48), KDTDTTTR (SEQ ID NO:57), RAGGSVG (SEQ ID NO:58), AVDTTKF (SEQ ID NO:59), STGKVPN (SEQ ID NO:60), LAKDTDTTRA (SEQ ID NO:61), LARAGGSVGA (SEQ ID NO:62), LAAVDTTKFA (SEQ ID NO:63), dhe LASTGKVPNA (SEQ ID NO:64); dhe

b) një acid nukleik heterolog që përfshin një sekuencë nukleotide që kodon një produkt të gjenit;

ku proteina e kapsidit variant infekton një qelizë retinale.

2. Virioni i rAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 1, ku vendi i futjes është brenda amino acideve 570-611 të proteinës së kapsidit të AAV2 të përcaktuar në SEQ ID NO:1, ose pozicionin përkatës në proteinën e kapsidit të serotipit tjetër të AAV.

3. Virioni i rAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku qeliza retinale është një fotoreceptor, një qelizë e ganglionës retinale, një qelizë Muller, një qelizë bipolare, një qelizë amakrine, një qelizë horizontale, ose një qelizë epitelium e pigmentuar retinale.

4. Virioni i rAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku trajtimi i lartpërmendur është nëpërmjet injeksionit intraokular.

- 5.** Virioni i rAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku trajtimi i lartpërmendur është nëpërmjet injeksionit intravitreal.
- 6.** Virioni i rAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku sëmundja okulare është glaukoma, retinit pigmentoza, degjenerim makular, retinoskizë, Amaurozë Kongjenitale e Leber-it, retinopati diabetike, akromotopsi, ose daltonizëm.
- 7.** Një virion i virusit të lidhur me adeno rekombinant (rAAV) që përfshin:
- a) një proteinë të kapsidit të AAV variant, ku proteina e kapsidit të AAV variant përfshin një futje të një peptidi në lidhjen GH të proteinës së kapsidit në lidhje me një proteinë të kapsidit të AAV parentale përkatëse, ku futja përfshin një sekuencë amino acide të zgjedhur nga LALGETTRPA (SEQ ID NO:45); LANETITRPA (SEQ ID NO:46), LAKAGQANNA (SEQ ID NO:47), LAKDPKTTNA (SEQ ID NO:48), LAKDITDTTRA (SEQ ID NO:61), LARAGGSVGA (SEQ ID NO:62), LAAVDITTKFA (SEQ ID NO:63), dhe LASTGKVPNA (SEQ ID NO:64), dhe ku proteina e kapsidit variant jep infektivitet të një qelize retinale; dhe
 - b) një acid nukleik heterolog që përfshin një sekuencë nukleotide që kodon një produkt të gjenit.
- 8.** Virioni i rAAV i pretendimit 7, ku vendi i futjes është brenda amino acideve 570-611 të proteinës së kapsidit të AAV2 ose pozicionin përkatës në proteinën e kapsidit të serotipit tjetër të AAV.
- 9.** Virioni i rAAV i çdonjërit prej pretendimeve 7 deri në 8, ku qeliza retinale është një fotoreceptor, një qelizë e ganglionës retinale, një qelizë Muller, një qelizë bipolare, një qelizë amakrine, një qelizë horizontale, ose një qelizë epitelium e pigmentuar retinale.
- 10.** Virioni i rAAV i pretendimit 7, ku ana e futjes është brenda amino acideve 587-588 të proteinës së kapsidit të AAV2 siç përcaktohet në SEQ ID NO:1 ose pozicionin korrespondues në proteinën e kapsidit të një tjetër serotipi AAV.
- 11.** Virioni i rAAV i çdonjërit prej pretendimeve 7 deri në 10, ku produkti i gjenit është një ARN ndërhyrës, një aptamer ose një polipeptid.
- 12.** Virioni i rAAV i pretendimit 11, ku polipeptidi zgjidhet nga grupi i përbërë prej: faktor neurotrofik që rrjedh nga glial, faktor i rrijtes së fibroblasteve 2, neurturin, faktor neurotrofik ciliar, faktor i rrijtes së nervit, faktor neurotrofik që rrjedh nga truri, faktor i rrijtes epidermale, rodopsin, frenues i lidhur me X i apoptozës, retinoskisin, RPE65, proteina-1 që ndërvepron me GTPase të retinit pigmentoza, periferin, periferin-2, një rodopsin, dhe iriq Sonik.

13. Një kompozim farmaceutik që përfshin:

- a) një virion të virusit të lidhur me adeno rekombinant (rAAV) të çdonjërit prej pretendimeve 7 deri në 12; dhe
- b) një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

14. Një acid nukleik i izoluar që përfshin një sekuencë nukleotide që kodon një proteinë të kapsidit të virusit të lidhur me adeno variant (AAV), ku proteina e kapsidit të AAV variant është siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 7 deri në 12.

15. Një qelizë mbartëse e izoluar, e modifikuar gjenetikisht që përfshin acidin nukleik të pretendimit 14.

(11) **9243**

(97) EP2882441 / 29/04/2020

(96) 13752753.7 / 08/08/2013

(22) 19/05/2020

(21) AL/P/ 2020/316

(54) **TRAJTIMI I SËMUNDJEVE INFLAMATORE DHE TË LIDHURA ME -
IMUNITETIN**

28/07/2020

(30) 201261681491 P 09/08/2012 US and 201261722718 P 05/11/2012 US

(71) Celgene Corporation

86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, US

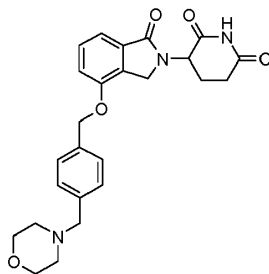
(72) SCHAFER, Peter, H. (126 John E. Busch Avenue, Somerset, NJ 08873); GANDHI, Anita (37 Stirling Road, Bernardsville, NJ 07924) ;CHOPRA, Rajesh (Flat 5, Ruvigny Mansions Putney Embankment, London SW15 1LE)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përberje për përdorim në një metodë për trajtimin, parandalimin ose menaxhimin e një sëmundje të lidhur me-imunitetin ose një sëmundje inflamatore, ku metoda përfshin administrimin te një pacient në nevojë të një sasive efektive të përbërjes së sipërpërmendur, dhe ku përbërja është një përberje prej formulës I



I,

ose një kripë, tretës, hidrat, stereozomer, tautomer farmaceutikisht të pranueshëm ose përzierje racemike e tyre, dhe ku sëmundja është lupus, skleroderma, lupus pernio,

sarkoidosis, sindroma Sjögren, vaskuliti i induktuar-ANCA, sindroma anti-fosfolipid ose gravis miastenia.

2. Përbërja për përdorim e pretendimit 1, ku sëmundja është eritematoza e lupusit sistematik, eritematoza e lupusit kutaneoz, skleroderma, lupus pernio, sarkoidosis, ose sindroma Sjögren.

3. Përbërja për përdorim e pretendimit 2, ku sëmundja është eritematoza e lupusit sistematik.

4. Përbërja për përdorim e pretendimit 3, ku eritematoza e lupusit sistematik është eritematoza e lupusit sistematik të rëndë.

5. Përbërja për përdorim e pretendimit 2, ku sëmundja është eritematoza e lupusit kutaneoz.

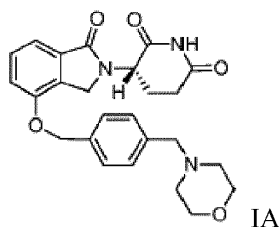
6. Përbërja për përdorim e pretendimit 2, ku sëmundja është skleroderma.

7. Përbërja për përdorim e pretendimit 6, ku skleroderma është sklerodermë e lokalizuar, sistematike, e limituar ose e shpërndarë.

8. Përbërja për përdorim e pretendimit 7, ku skleroderma sistematike përfshin sindromën CREST.

9. Përbërja për përdorim e pretendimit 2, ku sëmundja është sindroma Sjögren.

10. Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku përbërja është (S)-3-[4-(4-morfolinë-4-ilmetilbenziloksi)-1-okso-1,3-dihidro-isoindo-2-il]piperidine-2,6-dione prej formulës IA



ose një kripë, tretës, hidrat farmaceutikisht të pranueshëm ose tautomer i tyre.

11. Përbërja për përdorim e pretendimit 10, ku përbërja është (S)-3-[4-(4-morfolinë-4-ilmetilbenziloksi)-1-okso-1,3-dihidro-isoindo-2-il]piperidine-2,6-dione.

12. Përbërja për përdorim e pretendimit 10, ku përbërja është (S)-3-[4-(4-morfolinë-4-ilmetilbenziloksi)-1-okso-1,3-dihidro-isoindo-2-il]piperidine-2,6-dione hidrokloride.

13. Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 1-12, ku metoda përfshin më tej adiministrimin e një agjenti aktiv të dytë, i cili është një përbërje anti-inflamatore ose imunomodulatore.

14. Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 1-13, ku sasia efektive e përbërjes së sipërpërmendur është rreth 0.005 mg/kg deri në rreth 10 mg/kg të peshës së trupit të pacientit.

(11) **9258**

(97) EP3030227 / 08/04/2020

(96) 14753182.6 / 06/08/2014

(22) 21/05/2020

(21) AL/P/ 2020/319

(54) **FORMA DOZIMI ME CLIRIM TË QËNDRUESHËM PËR NJË FRENUES JAK1**

30/07/2020

(30) 201361863325 P 07/08/2013 US and 201361913066 P 06/12/2013 US

(71) Incyte Corporation

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

(72) PARIKH, Bhavnish (120 Portmarnock Drive Avondale, Avondale, Pennsylvania 19311); YELESWARAM, Krishnaswamy (136 Harrogate Drive, Landenberg,

Pennsylvania 19350); MODI, Dilip P. (59 E. Periwinkle Lane, Newark, Delaware 19711)
;SHETH, Trupti (23 Winding Road, Newark, Delaware 19702)
(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100
(57)

1. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje autoimmune, një kanceri, një çrregullimi mieloproliferativ, një sëmundjeje inflamatore, një sëmundje e resorbimit të kockës, ose refuzimi i transplantit të organit tek një pacient që ka nevojë për të, që përmban administrimin oral tek pacienti i përmendur të një doze një herë në ditë prej 200 mg, 300 mg, ose 600 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku doza përmban një ose më shumë forma të dozës me çlirim të qëndrueshëm ku secila përmban {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitril, ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme.
2. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku metoda përmban administrimin tek pacienti i përmendur të një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm si një dozim një herë në ditë të 600 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
3. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku:-
 - a) një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm janë gjashtë forma dozimi prej 100 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme; ose
 - b) një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm janë tre forma dozimi prej 200 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme; ose
 - c) një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm janë dy forma dozimi prej 300 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-fluoro-2-

(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme; ose

- d) një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm është një formë dozimi prej 600 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

4. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku metoda përmban administrimin tek pacienti i përmendur të një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm si një dozim një herë në ditë prej 200 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
5. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku metoda përmban administrimin tek pacienti i përmendur të një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm si një dozim një herë në ditë prej 300 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
6. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, sëmundja autoimmune e përmendur është një çrregullim lëkure, sklerozë e shumëfishtë, artriti reumatoid, artriti psoriatik, artriti juvenil, diabet i tipit I, lupus, sëmundja e zorrës së inflamuar, sëmundja Crohn, myasthenia gravis, nefropatitë imunoglobuline, miokarditi, çrregullimi tiroid autoimun, dermatiti atopik, psoriasis, sensibilizimi i lëkurës, irritimi i lëkurës, skuqjet e lëkurës, dermatiti i kontaktit ose sensibilizimi nga kontakti alergjik.
7. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku sëmundja autoimmune e përmendur është artriti reumatoid.
8. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij

farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku sëmundja autoimmune e përmendur është psoriasis.

9. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku kanceri i përmendur është kancer prostate, kancer i veshkës, kancer hepatic, kancer gjiri, kancer i mushkërisë, kancer i tiroides, sarkoma Kaposi, sëmundja Castleman, kancer pankreatik, limfomë, leuçemi, mielomë e shumëfishtë, polycythemia vera (PV), trombositemia thelbësore (ET), metaplasia mieloide me mielofibrozë (MMM), mielofibroza parësore (PMF), leuçemia mielogjenoze kronike (CML), leuçemia mielomonocitike kronike (CMML), sindroma hipereozinofilike (HES), mielofibroza idiopatike (IMF), ose sëmundja e mastociteve sistemike (SMCD).
10. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku:-
- a) çrregullimi mieloproliferativ i përmendur është mielofibrozë parësore (PMF); ose
 - b) çrregullimi mieloproliferativ i përmendur është mielofibrozë parësore (PMF) dhe metoda e përmendur rezulton në anemi të reduktuar.
11. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku sëmundja e transplantit të organit e përmendur është refuzimi i alograftit ose sëmundja transplantit kundër pritësit.
12. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku sëmundja e resorbimit të kockës e përmendur është osteoporozë, osteoartrit, resorbimi i kockës i shoqëruar me çekuilibrim hormonal, resorbimi i kockës i shoqëruar me terapi hormonale, resorbimi i kockës i shoqëruar me sëmundje autoimmune, ose resorbimi i kockës i shoqëruar me kancer.
13. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku:-

- a) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që nuk ka ngrënë siguron një kohë mesatare për të kulmuar përqendrimin e plazmës (T_{max}) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 0.5 orë deri në 3 orë; ose
- b) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që nuk ka ngrënë siguron një kohë mesatare për të kulmuar përqendrimin e plazmës (T_{max}) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile prej të paktën 0.5 orësh.

14. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku:-

- a) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që nuk ka ngrënë siguron një raport të përqendrimit kulmor mesatar të plazmës (C_{max}) ndaj përqendrimit mesatar 12-orësh të plazmës (C_{12h}) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 5 deri në 50; ose
- b) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që nuk ka ngrënë siguron një raport të përqendrimit kulmor mesatar të plazmës (C_{max}) ndaj përqendrimit mesatar 12-orësh të plazmës (C_{12h}) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 9 deri në 40; ose
- c) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që nuk ka ngrënë siguron një raport të përqendrimit kulmor mesatar të plazmës (C_{max}) ndaj përqendrimit mesatar 12-orësh të plazmës (C_{12h}) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 15 deri në 30.

15. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku:-

- a) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që nuk ka ngrënë siguron një gjysmë-jetë mesatare ($t_{1/2}$) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 1 orë deri në 20 orë; ose

- b) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që ka konsumuar një vakt me yndyrna të larta siguron një kohë mesatare për të kulmuar përqendrimin e plazmës (T_{max}) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 1 orë deri në 9 orë; ose
- c) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që ka konsumuar një vakt me yndyrna të larta siguron një kohë mesatare për të kulmuar përqendrimin e plazmës (T_{max}) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril prej të paktën 1.5 orë.

16. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku:-

- a) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që ka konsumuar një vakt me yndyrna të larta siguron një raport të përqendrimit kulmor mesatar të plazmës (C_{max}) ndaj përqendrimit mesatar 12-orësh të plazmës (C_{12h}) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 10 deri në 70; ose
- b) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që ka konsumuar një vakt me yndyrna të larta siguron një raport të përqendrimit kulmor mesatar të plazmës (C_{max}) ndaj përqendrimit mesatar 12-orësh të plazmës (C_{12h}) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 15 deri në 50; ose
- c) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që ka konsumuar një vakt me yndyrna të larta siguron një raport të përqendrimit kulmor mesatar të plazmës (C_{max}) ndaj përqendrimit mesatar 12-orësh të plazmës (C_{12h}) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 25 deri në 45.

17. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku:-

- a) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që ka konsumuar një vakt me yndyrna të larta siguron një gjysmë-jete mesatare ($t_{1/2}$) të {1-{1-[3-Fluoro-2-

(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 1 orë deri në 7 orë; ose

- b) administrimi oral i një ose më shumë formave të dozimit me çlirim të qëndrueshëm tek një individ që ka konsumuar një vakt me yndyrna të larta siguron një gjysmë-jete mesatare ($t_{1/2}$) të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril nga 2 orë deri në 5 orë.

18. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm janë secila një tabletë.

19. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm janë përgatitur nëpërmjet procesit që përmban kokërrizim të njomë.

20. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku:-

- a) secila një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm përmban një ose më shumë hipromeloza; ose
b) secila një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm përmban një ose më shumë mbushësa të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga hipromelozat dhe celulozat mikrokristalore.

21. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku secila një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm përmban një ose më shumë mbushësa të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga hipromelozat, celulozat mikrokristalore, stearati i magnezit, laktoza, dhe monohidrati i laktozës.

22. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 15, ku secila një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm përmban një hipromelozë të parë **të karakterizuar nga** të paturit një veshtulli të dukshme në një përqendrim prej 2% në ujë nga 80 mPa.s deri në 120 mPa.s dhe një

hipromeloze të dytë **të karakterizuar nga** të paturit një veshulli të dukshme në një përqendrim prej 2% në ujë nga 3000 mPa.s deri në 5600 mPa.s.

23. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku secila nga një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm përmban 10% deri në 15% ndaj peshës së një ose më shumë hipromelozeve.
24. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku:-
- a) secila një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm përmban 16% deri në 22% ndaj peshës së celulozës mikrokristalore; dhe/ose
 - b) secila një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm përmban 45% deri në 55% ndaj peshës së monohidratit të laktozës.
25. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku secila një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm përmban 0.3% deri në 0.7% ndaj peshës së stearatit të magnezit.
26. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku kripa e përmendur është kripë acide adipike e {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril.
27. Një ose më shumë forma dozimi me çlirim të qëndrueshëm, të cilat sëbashku sigurojnë një dozim oral një herë në ditë prej afërsisht 600 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, tek një pacient.
28. Një dozë që përmban një ose më shumë forma dozimi me çlirim të qëndrueshëm, e cila siguron një dozim oral një herë në ditë prej afërsisht 600 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, tek një pacient.

29. Një ose më shumë forma dozimi me çlirim të qëndrueshëm që përmbajnë {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme; ku një ose më shumë nga format e dozimit me çlirim të qëndrueshëm të përmendura ofrojnë sëbashku një dozim oral një herë në ditë prej 200 mg, 300 mg, ose 600 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, tek një pacient.
30. Një dozë, që përmban një ose më shumë forma dozimi me çlirim të qëndrueshëm që përmbajnë {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme; ku doza e përmendur siguron një dozim oral një herë në ditë prej 200 mg, 300 mg, ose 600 mg në një bazë të lirë të {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitril, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, tek një pacient.

(11) **9312**

(97) EP2704743 / 11/03/2020

(96) 12779347.9 / 04/05/2012

(22) 21/05/2020

(21) AL/P/ 2020/324

(54) **PËRBËRJE PËR FRENIMIN E AKTIVIZIMIT TË PLOTË TË VARUR TË MASP-2**

21/08/2020

(30) US 201161482567 P 04/05/2011 US

(71) Omeros Corporation

201 Elliott Avenue West, Seattle, WA 98119, US

(72) DUDLER, Thomas (13410 NE 36th Street, Bellevue, WA 98005); GOMBOTZ, Wayne, R. (15545 61st Avenue NE, Kenmore, WA 98028); PARENT, James, Brian (P.O. Box 10278, Bainbridge Island, WA 98110); TEDFORD, Clark, E. (4058 NE Lookout Lane, Poulsbo, WA 98370); KAVLIE, Anita (Stromsborgveien 39H, N-0287 Oslo); HAGEMANN, Urs, Beat (Nydalen Alle 29, N-0484 Oslo); REIERSEN, Herald (Njards Veo 5C, N-1412 Sofiemyr) ;KIPRIJANOV, Sergej (Hovseterveien 98, N-0768 Oslo)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antitrop monoklonal human i izoluar, ose fragmenti antigjen lidhës i tij, që lidhet me MASP-2 human dhe frenon aktivizimin e plotë të varur MASP-2, ku antitropi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij përfshin:

a) një rajon variabël të zinxhirit të rëndë që përfshin aminoacidin e përcaktuar në SEQ ID NO: 20; dhe

b) një rajon variabël të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 24.

2. Një antitруп ose një fragment i tij i pretendimit 1, ku antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij është zgjedhur nga grupi i përbërë nga Fv, Fab, Fab', F(ab)2, F(ab')2, një antitруп zinxhir i vetëm, një ScFv, një antitруп univalent pa një rajon kryesor dhe një antitруп të plotë.

3. Një antitруп ose fragment i tij i pretendimit 1, ku antitrupi i përmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë nga një molekulë IgG2, një molekulë IgG1 dhe një molekulë IgG4.

4. Një antitруп ose fragment i tij i pretendimit 3, ku molekula IgG4 përfshin një mutacion S228P.

5. Një molekulë acidi nukleik që kodon sekuencën aminoacide të një antitrupi MASP-2, ose një fragment antigjen-lidhës të tij, sic përcaktohet në pretendimin 1.

6. Një kasetë shprehjeje që përfshin një molekulë acidi nukleik që kodon një antitруп MASP-2 të shpikjes sipas pretendimit 5.

7. Një qelizë që përfshin të paktën një molekulë acidi nukleik që kodon një antitруп MASP-2 të pretendimit 1 sipas pretendimit 5 ose pretendimit 6.

8. Një metodë e gjenerimit të një antitrupi të izoluar anti-MASP-2 që përfshin kultivimin e qelizës së pretendimit 7 sipas kushteve që lejojnë për shprehjen e molekulave të acidit nukleik që kodojnë antitрупin anti-MASP-2 e pretendimit 1 dhe izolimin e antitrupit anti-MASP-2 të përmendur.

9. Një përbërje farmaceutike që përfshin antitрупin anti-MASP-2 monoklonal human, ose një fragment të tij, të pretendimit 1, dhe përshpejtues farmaceutikisht të pranueshëm.

10. Një përbërje farmaceutike e pretendimit 9, ku përbërja është formuluar për administrim intra-arterial, intravenoz, intrakranial, intramuskulor, me përthithje, me hundë ose nën lëkurë.

11. Një përbërje farmaceutike e pretendimit 9 që përfshin një njësi doze prej 1 mg deri në 1000 mg të një antitrupi të izoluar të fragmentit të tij të pretendimit 1.

(11) **9235**

(97) EP3348546 / 29/04/2020

(96) 16843560.0 / 23/08/2016

(22) 22/05/2020

(21) AL/P/ 2020/327

(54) **FORMA KRISTALINE E FRENUESIT TË RECEPTORIT ANDROGJEN DHE METODA E PËRGATITJES SË TIJ**

27/07/2020

(30) 201510574141 10/09/2015 CN and 201610073458 02/02/2016 CN

(71) Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd.

No. 7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, CN

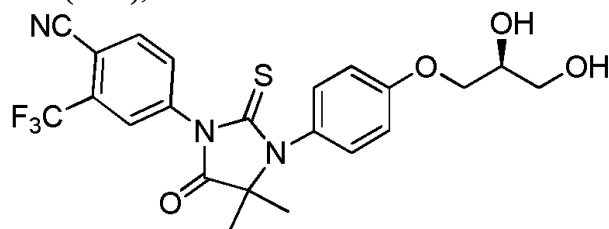
(72) WU, Guaili (No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047); GUO, Changshan (No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047); ZHONG, Liang (No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047); LU, Yun (No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Forma e kristalit I prej një përbërje të formulës (I), **karakterizuar në atë që** kristali ka një spektër difraksioni pluhuri me rreze-X, i cili është siguruar nga përdorimi i rrezatimit të Cu-Ka përfaqësuar nga këndi 2θ dhe distanca interplanare, siç shfaqet në Figurën 1, në të cilën ata janë kulmet karakteristike në rreth 8.89 (9.94), 9.97 (8.87), 11.22 (7.88), 14.28 (6.20), 15.17 (5.83), 15.51 (5.71), 16.77 (5.28), 19.91 (4.46), 21.13 (4.20), 22.48 (3.95), 24.06 (3.70), dhe 26.37 (3.38),



(I)

2. Një metodë për përgatitjen e formës së kristalit I të përbërjes së formulës (I) sipas pretendimit 1, që përfshin hapat e mëposhtëm:

1) shtimin e çdo forme kristali ose forme amorfe të përbërjes së formulës (I) në një sasi të përshtatshme të tretësit organik, që ngroh tretësit derisa pastrohet, dhe më pas e ftoh atë për të precipituar një kristal, ku tretësi organik është zgjedhur nga çdo njëri prej esterëve, ketoneve, nitrileve, dhe etereve që kanë 5 ose më pak atome karbon, ose një tretësirë të përzier të tyre;

2) filtrimin e kristalit, më pas larjen dhe tharjen e tij.

3. Metoda sipas pretendimit 2, karakterizuar në atë që tretësira në hapin 1) është një tretësirë e vetme zgjedhur nga etil acetati, acetoni, izopropil acetati, tetrahidrofurani, dhe acetonitrile, dhe një tretësirë e përzier e zgjedhur nga aceton/izopropil eter, etil acetati/n-hekzane, etil acetati/izopropil eter, dhe etil acetati/metil *tert*-butil eter, në mënyrë të preferueshme etil acetati/izopropil eter.

4. Metoda sipas pretendimit 3, ku raporti i vëllimit të tretësirës së përzier është ndërmjet 1:10 dhe 10:1, në mënyrë të preferueshme 1:1.
5. Një kompozim farmaceutik, që përfshin formën e kristalit I të përbërjes së formulës (I) sipas pretendimit 1, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
6. Forma e kristalit I të përbërjes së formulës (I) sipas pretendimit 1 ose kompozimit farmaceutik të pranueshëm sipas pretendimit 5 për përdorim në trajtimin e kancerit të prostatës.

(11) **9234**

(97) EP2892920 / 04/03/2020

(96) 13759234.1 / 09/09/2013

(22) 01/06/2020

(21) AL/P/ 2020/347

(54) **PEPTIDE FRENUESE TË DERIVUARA NGA RECEPTORI NXITËS I SHPREHUR NË QELIZAT-1 MIELOIDE (TREM-1) TË NGJASHME ME -TREM TRANSKRIPT 1 (TLT-1)DHE PËRDORIMET E TYRE**

27/07/2020

(30) 12306079 07/09/2012 EP

(71) INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) and Université de Lorraine

101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13, FR ;34 Cours Léopold CS 25233, 54052 Nancy Cedex, FR

(72) GIBOT, Sébastien (22 chemin de Nancy, 54110 Réméréville); BOUFENZER, Amir (105 boulevard de Champelle, 54600 Villers-lès-Nancy); AIT-OUFELLA, Hafid (25 rue Gabriel Péri, 94220 Charenton-le-Pont) ;DERIVE, Marc (30 rue Général de Castelnau, 54600 Villers-lès-Nancy)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një peptid prej më pak se 50 amino acide që përfshijnë të paktën 6 amino acide të njëpasnjëshëm nga sekuenca amino acide SEQ ID NO: 4 për përdorim në trajtimin e një sëmundje kardiovaskulare, ku sëmundja kardiovaskulare është zgjedhur nga një infarkt miokardial ose cerebral, infarkti miokardial akut, sëmundja e zemrës koronare, sindroma koronare akute, goditje, aneurzimë, pektoris angjina e mundimshme ose e stabilizuar, kardiomiopatia, sëmundja e zemrës hipertensive, dështimi i zemrës kronik, pushimi i zemrës akut, zemra pulmonale, disritmia kardiake, sëmundja e zemrës inflamatore e tillë si endokarditi, miokarditi, sëmundja arteriale periferike, SIRS-disfunksioni vaskular dhe i lidhur me miokardin, dhe ateroskleroza.

2. Peptidi për përdorim sipas pretendimit 1, që përfshin një 6 sekuenca amino acide të njëpasnjëshme zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 dhe SEQ ID NO: 7.

3. Peptidi për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, që përfshin një sekuençë amino acidi siç përcaktohet në SEQ ID NO: 4.

4. Peptidi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, që ka një gjatësi prej 6 deri në 20 amino acide.

5. Peptidi për përdorim sipas pretendimit **1, 2 ose 4**, që përbëhet prej një sekuence amino acide siç përcaktohet në SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 ose SEQ ID NO: 7.
6. Peptidi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve **1** deri në **5**, që përbëhet prej një sekuence amino acide siç përcaktohet në SEQ ID NO: 4.
7. Peptidi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve **1** deri në **6**, ku sëmundja kardiovaskulare është një infarkt miokardiak.
8. Peptidi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve **1** deri në **6**, ku sëmundja kardiovaskulare është aterosklerozë.
9. Peptidi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve **1** deri në **8**, ku peptidi i sipërpërmendur është për t'u injektuar në një subjekt në nevojë të tij.
10. Peptidi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve **1** deri në **9**, ku peptidi i sipërpërmendur është për t'u administruar në kombinim me një ose më shumë përbërje të tjera të sëmundjes anti-kardiovaskulare.
11. Peptidi për përdorim sipas pretendimit **10**, ku përbërjet e tjera të sipërpërmendura një ose më shumë sëmundje anti-kardiovaskulare janë zgjedhur nga përbërjet statine, qasje antikoagulante, përbërje anti-aldosterone, frenuesit ACE dhe bllokuesit-beta.

(11) **9228**

(97) EP2603513 / 11/03/2020

(96) 11749944.2 / 09/08/2011

(22) 10/06/2020

(21) AL/P/ 2020/377

(54) **KOMPONIM HETEROCIKLIK DHE PERDORIMI I TIJ SI MODULATOR ALOSTERIK POZITIV I RECEPTORIT AMPA;**

27/07/2020

(30) 2010179577 10/08/2010 JP

(71) Takeda Pharmaceutical Company Limited

1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) KORI, Masakuni (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED17-85

Jusohonmachi 2-chomeYodogawa-ku, Osaka-shiOsaka 532-0024); IMAEDA, Toshihiro

(c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1, Muraokahigashi 2-

chome, FujisawaKanagawa 251-0012); NAKAMURA, Shinji (c/o TAKEDA

PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-

shiKanagawa 251-0012); TOYOFUKU, Masashi (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL

COMPANY LIMITED26-1 Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012);

HONDA, Eiji (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1

Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012); ASANO, Yasutomi (c/o

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraokahigashi 2-chome,

Fujisawa-shiKanagawa 251-0012); UJIKAWA, Osamu (c/o TAKEDA

PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1, Muraokahigashi 2-chomeFujisawa,

Kanagawa 251-0012) ;MOCHIZUKI, Michiyo (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL

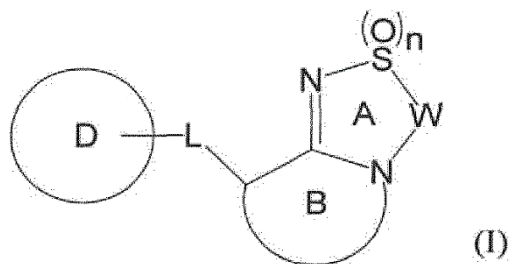
COMPANY LIMITED26-1 Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012)

(74) Ditika HOXHA

Rr."Emin DURAKU" No.6/1, Ap.4-02, Tiranë

(57)

1. Një komponim i përzgjedhur nga formula (I):



ku

unaza A dhe unaza B janë secila një unazë me 6-përbërës opsionalisht e zëvendësuar,

unaza B, si atom përbërës të unazës, përveç atomit të karbonit ka, një atom nitrogen dhe opsionalisht edhe 1 derinë 3 atome nitrogen,

unaza D është një unazë hidrokarboni jo-aromatik opsionalisht e zëvendësuar, një heterounazë jo-aromatike opsionalisht e zëvendësuar, një unazë hidrokarboni aromatike opsionalisht e zëvendësuar, ose një heterounazë aromatike opsionalisht e zëvendësuar,

W është -CH₂-CH₂- opsionalisht i zëvendësuar, ose -CH=CH- opsionalisht i zëvendësuar,

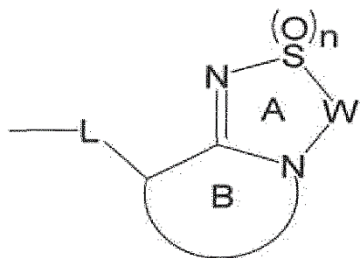
L është një lidhje, -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -CO-NH-, -CO-N(C₁₋₆alkil)-, -S-, -SO-, -SO₂, C₁₋₆alkilen, C₂₋₆alkenilen, ose C₂₋₆alkinilen, dhe

n është 0, 1 ose 2,

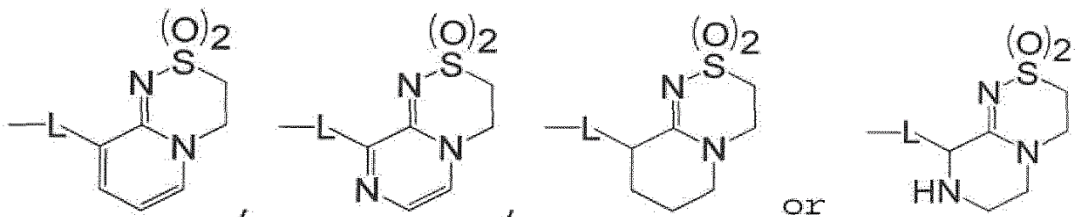
ose një kripë e tij.

2. Komponimi sipas pretendimit 1, ku W është -CH₂-CH₂- opsionalisht i zëvendësuar dhe n është 2, ose një kripë e tij.

3. Komponimi sipas pretendimit 1, ku formula strukturore e pjesëshme e përfaqësuar nga formula (I):



është



unaza B është opsionalisht e zëvendësuar nga zëvendësues (a) të përzgjedhur nga :

një atom halogjen;

hidroksi;

C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen;

C₁₋₆ alkoksi; dhe

C₁₋₆ alkil-karbonil,

ose një kripë e tij.

4. Komponimi sipas pretendimit 1, ku L është një lidhje, ose një kripë e tij.

5. Komponimi sipas pretendimit 1, ku unaza D është një unazë hidrokarboni jo-aromatik monociklike me 3-8 përbërës opsionalisht e zëvendësuar, një unazë hidrokarboni aromatik me 6-14- përbërës opsionalisht e zëvendësuar, një unazë hidrokarboni jo-aromatik me 6-14- përbërës opsionalisht e zëvendësuar, një heterounazë aromatike monociklike me 5-6 përbërës opsionalisht e zëvendësuar, një heterounazë jo-aromatike monociklike me 3-8-përbërës opsionalisht e zëvendësuar, një heterounazë aromatike e kondensuar me 8-14- përbërës opsionalisht e zëvendësuar, ose një heterounazë jo-aromatike e kondensuar me 6-14- përbërës opsionalisht e zëvendësuar, ose një kripë e tij.

6. Komponimi sipas pretendimit 1, ku unaza D është
 C_{3-7} cikloalkan, opsionalisht i zëvendësuar,
 C_{6-14} aren, opsionalisht i zëvendësuar,
dihidronaftalen opsionalisht i zëvendësuar
tetrahidronaftalen opsionalisht i zëvendësuar,
dihidroinden opsionalisht i zëvendësuar,
tiofen opsionalisht i zëvendësuar,
azetidië opsionalisht e zëvendësuar,
piperidinë opsionalisht e zëvendësuar,
furan opsionalisht i zëvendësuar,
piridinë opsionalisht e zëvendësuar,
pirazol opsionalisht i zëvendësuar,
1,2,4-oksadiazol opsionalisht i zëvendësuar,
dihidrobenzodioksin opsionalisht e zëvendësuar,
benzodioksol opsionalisht i zëvendësuar,
benzofuran opsionalisht i zëvendësuar,
indol opsionalisht i zëvendësuar,
kuinolin opsionalisht e zëvendësuar,
benzimidazol opsionalisht i zëvendësuar,
benzotiazol opsionalisht i zëvendësuar,
indazol opsionalisht i zëvendësuar, ose
dibenzotiofen opsionalisht i zëvendësuar,
ose një kripë e tij.

7. Komponimi sipas pretendimit 1, ku unaza D është C_{3-7} cikloalkan, C_{6-14} aren, dihidronaftalen, tetrahidronaftalen, dihidroinden, tiofen, azetidin, piperidin, furan, piridin, pirazol, 1,2,4-oksadiazol, dihidrobenzodioksin, dihidrobenzofuran, benzodioksol, benzofuran, indol, kuinoline, benzimidazol, benzothiazole, indazol ose dibenzotiofen, opsionalisht zëvendësuar nga 1 - 4 zëvendësues të përzgjedhur nga
 - (1) një atom halogjen;
 - (2) cian;
 - (3) hidroksi;
 - (4) okso;
 - (5) C_{1-6} alkil opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues (a) të përzgjedhur nga 1) një atom halogjen, 2) fenil opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues (a) të përzgjedhur nga një atom halogjen dhe C_{1-6} alkil dhe 3) C_{1-6} alkoksikarbonil;
 - (6) C_{3-7} cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar nga C_{1-6} alkoksikarbonil ose fenil;
 - (7) C_{1-6} alkil-karbonil;
 - (8) fenil-karbonil opsionalisht i zëvendësuar nga C_{1-6} alkoksi;
 - (9) C_{2-6} alkenil i zëvendësuar nga fenil;
 - (10) fenil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga një atom halogjen, C_{1-6} alkil, C_{3-7} cikloalkil

dhe C₁₋₆ alkoksi;

(11) pirazol opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen, and C₃₋₇ cikloalkil;

(12) pirrolidin;

(13) dihidrobenzofuran;

(14) morfolin;

(15) oksetan i zëvendësuar nga një atom halogjen;

(16) sulfanil i zëvendësuar nga një atom halogjen ose C₁₋₆ alkil;

(17) C₁₋₆ alkilsulfoniloksi i zëvendësuar nga një atom halogjen;

(18) di-C₁₋₆alkilkarbamoi;

(19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan;

(20) C₁₋₆alkoksi opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues (a) të përzgjedhur nga njëatom halogjen, C₃₋₇ cikloalkil, fenil opsionalisht i zëvendësuar nga njëatom halogjen, tetrahidrofuran and tetrahidropiran;

(21) C₃₋₇cikloalkiloksi opsionalishti i zëvendësuar nga C₁₋₆ alkil, oksoo ose C₂₋₆alkilenedioksi;

(22) C₃₋₇cikloalkeniloksi opsionalishti i zëvendësuar nga C₁₋₆alkil;

(23) feniloksi opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga njëatom halogjen, cian, hidroksi, C₁₋₆ alkil opsionalisht të zëvendësuar nga një atom halogjen, dhe C₁₋₆ alkoksi opsionalisht i zëvendësuar nga njëatom halogjen;

(24) piridiloksi opsionalisht i zëvendësuar nga njëatom halogjen, ose C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar nga njëatom halogjen;

(25) sililoksi i zëvendësuar nga C₁₋₆alkil;

(26) tetrahidrofuraniloksi;

(27) tetrahidropiraniloksi; dhe

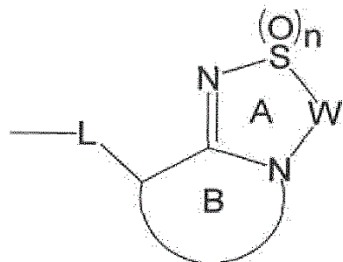
(28) dihidrobenzofuraniloksi, ose një kripë e tij.

8. Komponimi sipas pretendimit 1, ku unaza D është benzen opsionalisht i zëvendësuar nga 1-3 zëvendësues të përzgjedhur nga

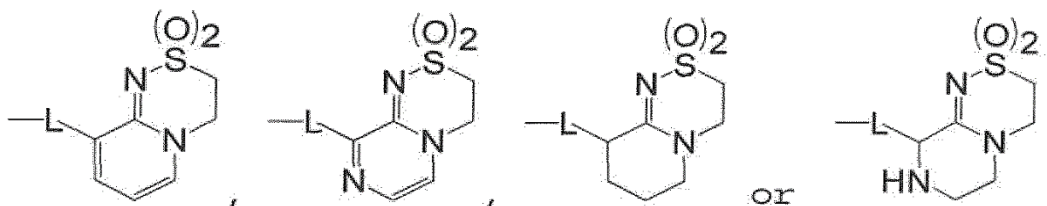
- (1) një atom halogjen;
- (2) cian;
- (3) hidroksi;
- (4) C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues(a) të përzgjedhur nga 1) një atom halogjen, 2) fenil opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues (a) të përzgjedhur nga një atom halogjen dhe C₁₋₆ alkil dhe 3) C₁₋₆ alkoksikarbonil;
- (5) C₃₋₇ cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆ alkoksikarbonil ose fenil;
- (6) C₁₋₆ alkil-karbonil;
- (7) fenil-karbonil opsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆ alkoksi;
- (8) C₂₋₆ alkenil substituted nga fenil;
- (9) fenil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen ose C₁₋₆ alkil;
- (10) pirazol opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga C₁₋₆ alkil opsionalisht nga një atom halogjen, dhe C₃₋₇ cikloalkil;
- (11) pirrolidin;
- (12) dihidrobenzofuran;
- (13) morfolin;
- (14) oksetan i zëvendësuar nga një atom halogjen;
- (15) sulfanil i zëvendësuar nga një atom halogjen ose C₁₋₆ alkil;

- (16) C₁₋₆alkilsulfoniloksi i zëvendësuar nga një atom halogjen;
 (17) di-C₁₋₆alkilkarbamoi;
 (18) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolane;
 (19) C₁₋₆alkoksi opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues(a) të përzgjedhur nga një atom halogjen, C₃₋₇cikloalkil, fenil opsionalisht i zëvendësuar nga njëatom halogjen, tetrahidrofuran dhe tetrahidropiran;
 (20) C₃₋₇cikloalkiloksi opsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆alkil, oksoo ose C2-6 alkilenedioksi;
 (21) C₃₋₇cikloalkeniloksi opsionalisht i zëvendësuar substituted nga C₁₋₆alkil;
 (22) feniloksi opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues (a) të përzgjedhur nga një atom halogjen, cian, hidroksi, C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen, dhe C₁₋₆alkoksi opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen ;
 (23) piridiloksi opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen, ose C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen;
 (24) sililoksi i zëvendësuar nga C₁₋₆alkil;
 (25) tetrahidrofuraniloksi;
 (26) tetrahidropiraniloksi; dhe
 (27) dihidrobenzofuraniloksi, ose një kripë e tij.

9. Komponimi sipas pretendimit 1, ku formula strukturore e pjesëshme e përfaqësuar nga formula (I):



është



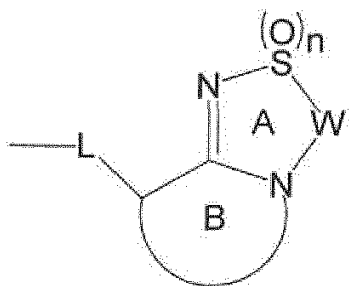
unaza B është opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues(a) të përzgjedhur nga njëatom halogjen;
 hidroksi;
 C₁₋₆alkil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen;
 C₁₋₆alkoksi; dhe
 C₁₋₆alkil-karbonil,
 unaza D është C₃₋₇cikloalkan, C₆₋₁₄aren, dihidronaftalen, tetrahidronaftalen, dihidroinden, tiofen, azetidinë, piperidinë, furan, piridinë,

pirazol, 1,2,4-oksadiazol, dihidrobenzodioksinë, dihidrobenzofuran, benzodioksol, benzofuran, indol, kuinolin, benzimidazol, benzotiazol, indazole ose dibenzotiofene, sejcili opsionalisht i zëvendësuar nga 1 - 4 zëvendësuesatë përzgjedhur nga

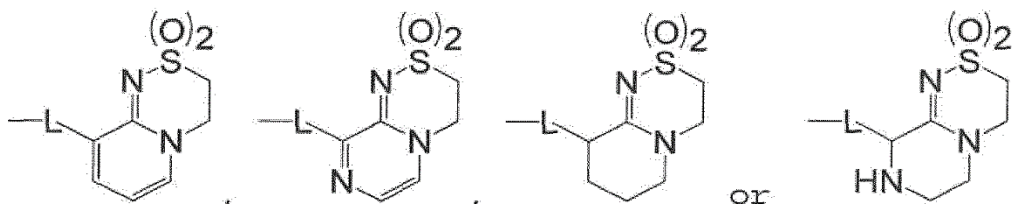
- (1) një atom halogjen;
- (2) cian;
- (3) hidroksi;
- (4) okso;
- (5) C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar ;
- (6) C₃₋₇ cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar;
- (7) karbonil i zëvendësuar ;
- (8) C₂₋₆ alkenil i zëvendësuar;
- (9) C₆₋₁₄ aril opsionalisht i zëvendësuar;
- (10) C₇₋₁₆ aralkil opsionalisht i zëvendësuar;
- (11) pirazol opsionalisht i zëvendësuar;
- (12) pirrolidinë;
- (13) dihidrobenzofuran;
- (14) morfolinë;
- (15) oksetan i zëvendësuar;
- (16) sulfanil i zëvendësuar;;
- (17) C₁₋₆ alkilsulfoniloksi i zëvendësuar;
- (18) di-C₁₋₆alkil-carbamoil;
- (19) dioksaborolan i zëvendësuar;
- (20) C₁₋₆ alkoksi opsionalisht i zëvendësuar;;
- (21) C₃₋₇ cikloalkiloksi;
- (22) C₃₋₇ cikloalkeniloksi opsionalisht i zëvendësuar;;
- (23) C₆₋₁₄ ariloksi opsionalisht i zëvendësuar;;
- (24) C₇₋₁₆ aralkiloksi opsionalisht i zëvendësuar;;
- (25) piridiloksi opsionalisht i zëvendësuar;
- (26) sililoksi i zëvendësuar;;
- (27) tetrahidrofuraniloksi;
- (28) tetrahidropiraniloksi; dhe
- (29) dihidrobenzofuraniloksi, dhe

L është një lidhje, -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -CO-NH-, -CO-N(C₁₋₆ alkyl)-, -S-, -SO-, -SO₂-, C₁₋₆alkilen, C₂₋₆ alkenilen ose C₂₋₆alkinilen, ose një kripë e tij.

10. Komponimi sipas pretendimit 1, ku formula strukturore e pjesëshme e përfaqësuar nga formula (I):



është



unaza B është opsionalisht e zëvendësuar nga zëvendësues të përzgjedhur nga një atom halogjen; hidroksi; C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen;

C₁₋₆ alkoksi; dhe

C₁₋₆ alkil-karbonil,

unaza D është C₃₋₇ cikloalkan, C₆₋₁₄ aren, dihidronaftalen, tetrahidronaftalen, dihidroinden, tiofen,

azetidinë, piperidinë, furan, piridinë, pirazol, 1,2,4-oksaadiazol,

dihidrobendiodksin, dihidrobendofuran, bendiodksol, bendofuran, indol, kuinolin, bendimidazol, bendotiazol, indazol ose dibendotiofen, opsionalishti zëvendësuar nga 1 - 4 zëvendësues të përzgjedhur nga

(1) një atom halogjen;

(2) cian;

(3) hidroksi;

(4) okso;

(5) C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues (a) të përzgjedhur nga 1) një atom halogjen, 2) fenil opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues (a) të përzgjedhur nga një atom halogjen dhe C₁₋₆ alkil and 3) C₁₋₆ alkoksikarbonil ;

(6) C₃₋₇ cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆ alkoksikarbonil ose fenil;

(7) C₁₋₆ alkil-karbonil;

(8) fenil-karbonil opsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆ alkoksi;

(9) C₂₋₆ alkenil i zëvendësuar nga fenil;

(10) fenil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 të përzgjedhur nga një atom halogjen, C₁₋₆alkil, C₃₋₇ cikloalkil dhe C₁₋₆ alkoksi;

(11) pirazolopsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 të përzgjedhur nga C₁₋₆alkil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen, dhe C₃₋₇ cikloalkil;

(12) pirrolidinë;

(13) dihidrobendofuran;

(14) morfolinë;

(15) oksetani zëvendësuar nga një atom halogjen;

(16) sulfanil i zëvendësuar nga një atom halogjen ose C₁₋₆alkil;

(17) C₁₋₆alkilsulfoniloksii zëvendësuar nga një atom halogjen;

(18) di-C₁₋₆ alkilkarbamoil;

(19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolane;

(20) C₁₋₆alkoksiopsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues (a) të përzgjedhur nga njëatom halogjen, C₃₋₇cikloalkil,

fenil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen, tetrahidrofuran dhe

tetrahidropiran;

(21) C₃₋₇cikloalkiloksiopsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆alkil, okso ose C₂₋₆alkilenedioksi;

(22) C₃₋₇cikloalkeniloksiopsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆alkil;

(23) feniloksiopsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 të përzgjedhur nga një atom halogjen, cian, hidroksi, C₁₋₆alkil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen, dhe C₁₋₆alkoksiopsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen;

(24) piridiloksiopsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen, ose C₁₋₆alkil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen;

(25) sililoksii zëvendësuar nga C₁₋₆alkil;

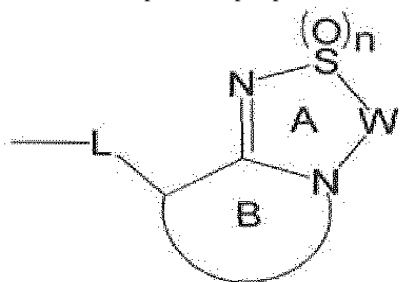
(26) tetrahidrofuraniloksi;

(27) tetrahidropiraniloksi; dhe

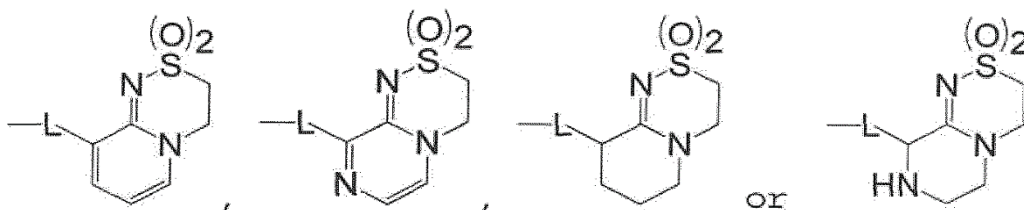
(28) dihidrobenzofuraniloksi,

L është një lidhje, -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -CO-NH-, -CO-N(C₁₋₆alkil)-, -S-, -SO-, -SO₂-, C₁₋₆alkilen, C₂₋₆ alkenilen ose C₂₋₆alkinilen, ose një kripë e tij.

11. Komponimi sipas pretendimit 1, ku formula strukturore e pjesëshme e përfaqësuar nga formula (I):



është



unaza B është opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues i përzgjedhur nga një atom halogjen; hidroksi; C₁₋₆ alkil dhe C₁₋₆ alkoksi;

unaza D është C₃₋₇ cikloalkan, benzen, nafthalen, piridinë ose tiofen opsionalisht ë zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

(1) një atom halogjen;

(2) hidroksi;

(3) C₁₋₆alkil opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues të përzgjedhur nga 1) një atom halogjen, dhe 2) fenil opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues i përzgjedhur nga një atom halogjen dhe C₁₋₆alkil;

(4) C₃₋₇cikloalkil;

(5) fenil-karbonil;

(6) C₂₋₆alkenil i zëvendësuar nga fenil;

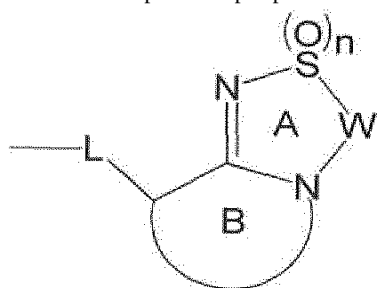
(7) fenil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen ose C₁₋₆alkil;

(8) pirrolidinë;

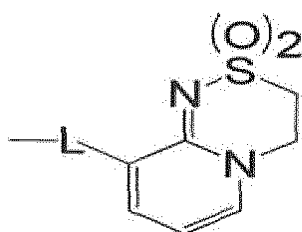
- (9) dihidrobenzofuran;
- (10) C₁₋₆alkilsulfoniloksii zëvendësuar nga një atom halogjen;
- (11) C₁₋₆alkoksiopsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues i përzgjedhur nga një atom halogjen, dhe C₃₋₇cikloalkil, fenil i zëvendësuar nganjë atom halogjen tetrahidrofuran dhe tetrahidropiran;
- (12) C₃₋₇cikloalkiloksiopsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆alkil;
- (13) C₃₋₇cikloalkeniloksiopsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆alkil;
- (14) feniloksiopsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga një atom halogjen, cian, hidroksi, C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen, dhe C₁₋₆ alkoksi;
- (15) piridiloksii zëvendësuar nga një atom halogjen, ose C₁₋₆alkil i zëvendësuar nga një atom halogjen;
- (16) tetrahidrofuraniloksi;
- (17) tetrahidropiraniloksi; dhe
- (18) dihidrobenzofuraniloksi, dhe

L është një lidhje, -O-, -O-CH₂-, -CO-NH-, C₁₋₆alkilen, ose C₂₋₆alkinilen, ose një kripë e tij.

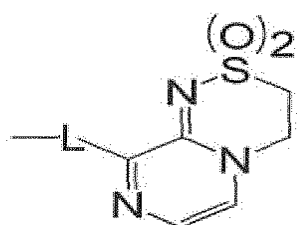
12. Komponimi sipas pretendimit 1, ku formula strukturore e pjesëshme e përfaqësuar nga formula (I):



është



or



unaza B është opsionalist e zëvendësuar nga C₁₋₆ alkil,
unaza D është benzen opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

- (1) një atom halogjen;
- (2) hidroksi;
- (3) C₁₋₆alkil opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues i përzgjedhur nga 1) një atom halogjen, dhe 2) fenil opsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues i përzgjedhur nga një atom halogjen, dhe C₁₋₆ alkil;
- (4) C₃₋₇ cikloalkil opsionalist i zëvendësuar nga C₁₋₆alkoksikarbonil ose fenil;

- (5) fenil-karbonil;
- (6) C₂₋₆alkenil i zëvendësuar nga fenil;
- (7) fenil opsionalisht i zëvendësuar nga një atom halogjen ose C₁₋₆alkil;
- (8) pirrolidinë;
- (9) dihidrobenzofuran;
- (10) C₁₋₆alkilsulfoniloksi i zëvendësuar nga një atom halogjen;
- (11) C₁₋₆alkoksiopsionalisht i zëvendësuar nga zëvendësues i përzgjedhur nga një atom halogjen, C₃₋₇ cikloalkil, fenil i zëvendësuar nga një atom halogjen, tetrahidrofuran dhe tetrahidropiran;
- (12) C₃₋₇ cikloalkiloksiopsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆alkil;
- (13) C₃₋₇ cikloalkeniloksiopsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆alkil;
- (14) feniloksiopsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga një atom halogjen, cian, hidroksi, C₁₋₆alkil opsionalist i zëvendësuar nga një atom halogjen, dhe C₁₋₆alkoksi;
- (15) piridiloksi i zëvendësuar nga një atom halogjen, ose C₁₋₆ alkil i zëvendësuar nga një atom halogjen;
- (16) tetrahidrofuraniloksi;
- (17) tetrahidropiraniloksi; dhe
- (18) dihidrobenzofuraniloksi, dhe

L është një lidhje,
ose një kripë e tij.

- 13.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 9-(4-fenoksifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksid, ose një kripë e tij.
- 14.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 9-[4-(4-metilfenoksi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksid, ose një kripë e tij.
- 15.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 9-[4-(cikloheksiloksi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksid ose një kripë e tij.
- 16.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 9-[4-(cikloheksiloksi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksid, ose një kripë e tij.
- 17.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 9-{4-[difluoro(fenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksidi, ose një kripë e tij.
- 18.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 9-[4-(3,4-dimetilfenoksi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksidi ose një kripë e tij.
- 19.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloksi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksid, ose një kripë e tij.
- 20.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 9-[4-(3-metilfenoksi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksid, ose një kripë e tij.
- 21.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 7-kloro-9-{4-[(5-kloropiridin-2-il)oksi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksid, ose një kripë e tij.
- 22.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 7-kloro-9-{4-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oksi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksidi, ose një kripë e tij.
- 23.** Komponimi sipas pretendimit 1, që është 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-2,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazine 2,2-dioksid, ose një kripë e tij.
- 24.** Një komponim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 23 ose një kripë e tij, për përdorim si një ilaç.

25. Komponimi për përdorim sipas pretendimit 24, që është një potencues i receptorit të AMPA.

26. Komponimi për përdorim sipas pretendimit 24, që është një agjent profilaktik ose terapeutik për depresionin, skizofreninë, sëmundjen e Alzheimerit, pagjumësinë nga stresi, sindromën e apnësë në gjumë ose çrregullimin hiperaktivitetit dhe të mungesës së vëmendjes.

27. Përdorimi i një komponimi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 23 ose një kripë të tij për prodhimin e një ilaçi profilaktik ose terapeutik për depresionin, skizofreninë, sëmundjen e Alzheimerit, pagjumësinë nga stresi, ose sindromën e apnësë në gjumë ose sindromën e hiperaktivitetit dhe të mungesës së vëmendjes.

%%%

(11) **9242**

(97) EP3178474 / 18/03/2020

(96) 16202982.1 / 22/03/2012

(22) 10/06/2020

(21) AL/P/ 2020/378

(54) **FORMULIMI FARMACEUTIK QE PERMBAN INOZITOL;**

28/07/2020

(30) MI20110445 22/03/2011 IT

(71) LO. LI. Pharma S.r.l.

Via dei Luxardo 33, 00156 Roma, IT

(72) UNFER, Vittorio (Via Cesare Massini 43, 00155 Rome)

(74) Ditika HOXHA

Rr."Emin DURAKU" No.6/1, Ap.4-02, Tiranë

(57)

1.Një kapsulë e butë që përbëhet nga një guackë me bazë xhelatine dhe një mbushje e guackës në fjalë,

mbushja në fjalë përmban një solucion, suspencion ose dispersion të principeve aktive, principet aktive në fjalë që janë:

- inozitol; dhe
- të paktën një prej acideve folikë, polifenolet e kakaos, xhenistein, L-argininë, vitamin E, selen, N-acetilcisteinë dhe melatoninë;

në një mbartës që përbehet nga xhelatinë, glycerol, etanol, ose përzierje të tyre;

ku inozitoli në fjalë është mio-inozitol.

2.Një kapsulë e butë që përbëhet nga një guackë me bazë xhelatine dhe një mbushje e guackës në fjalë, mbushja në fjalë përmban një solucion, suspension ose dispersion të inozitolit,

në një mbartës që përmban xhelatinë, gliceriol, etanol, ose përzierje të tyre, ku guacka në është opsionalisht e mbuluar me një pjesë të jashtme që e mbulon atë dhe që lejon çlirimin e inozitolit në zorrën e hollë, dhe ku inozitoli në fjalë është mio-inozitol.

3.Kapsula e butë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku mbështjellja (guacka) në fjalë është e veshur me një pjesë të jashtme që lehtëson tretjen.

4.Kapsula e butë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku kapsula me xhel të butë në fjalë është e kapërcyeshme.

5. Kapsula e butë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku guacka në fjalë përmban edhe një plastifikues.

6.Kapsula e butë sipas pretendimit 5, ku plastifikuesi në fjalë përzgjidhet nga grupi i përbërë nga polihidroksi alkoolet, glycerol, 1,2-propilen glikol dhe solucionet e sorbitolit.

7.Kapsula e butë sipas sejcilit prej pretendimeve të mëparshme, për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin suindromës policistike të vezores, rezistencës ndaj insulinës, hiperinsulinemisë, hiperglicemisë, hiperandrogjenizmit, sindromës metabolike, dislipidemisë, melitusit të diabetit të tipit 2 dhe sëmundjeve kardiovaskulare/cerebrovaskulare, në terapitë e Prokreacionit të Asistuar Mjekësor (MAP) me qëllim përmirësimin e cilësisë së oociteve (vezëve), dhe për të përmirësuar protokollet e stimulimit ovarian; në mënyrë të veçantë për të parandakluar sindromën e hiperstimulimit ovarian, irritueshmërinë, hipertensionin, osteoporozën, dislipideminë, rritjen në peshë, skuqjet dhe plakjen e lëkurës.

%%%

(11) **9240**

(97) EP3383203 / 29/04/2020

(96) 16808973.8 / 02/12/2016

(22) 12/06/2020

(21) AL/P/ 2020/386

(54) **PRODUKT NË QESE QË MERRET NË RRUGË ORALE**

28/07/2020

(30) 15197550 02/12/2015 EP

(71) Swedish Match North Europe AB
, 118 85 Stockholm, SE

(72) PERSSON, Tony (Sämsholm Bröderna 85, SE-524 93 Herrljunga) ;KINDVALL,
Mårten (Gunnel Weinåsväg 17, SE-415 24 Göteborg)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një produkt në qese që merret në rrugë orale që përfshin një material mbushës dhe një qese të

përshkueshme nga pështyma që rrethon materialin mbushës, produkti në qese që merret në rrugë orale i përmendur ka një drejtim gjatësor dhe një drejtim tërthor pingul me drejtimin gjatësor të përmendur, qesja e përshkueshme nga pështyma e përmendur përfshin një vulë të zgjatur parësore dhe një vulë të zgjatur dytësore, secila prej vulave të zgjatura parësore dhe dytësore të përmendura kanë një gjatësi vule që shtrihet përgjatë drejtimit tërthor të përmendur të produktit të përmendur dhe një gjerësi vule që shtrihet përgjatë drejtimit zgjatues të produktit, qesja e përshkueshme nga pështyma e përmendur përfshin më tej një vulë të vetme të zgjatur shtesë që ka një gjatësi vule që shtrihet përgjatë drejtimit gjatësor të produktit dhe një gjerësi vule që shtrihet përgjatë drejtimit tërthor të produktit,
karakterizuar në

gjerësinë e vulës së përmendur të vulës së zgjatur parësore të përmendur dhe vulës së zgjatur dytësore të përmendur duke qenë brenda intervalit të nga 0.1 mm deri në 1 mm, si psh brenda intervalit të nga 0.1 mm deri në 0.5 mm,

secila prej vulës së zgjatur parësore të përmendur dhe vulës së zgjatur dytësore të përmendura është një bashkim i siguar ultrasonik, vula e zgjatur parësore e përmendur vulos një pjesë skajore të jashtme parësore të qeses, dhe vula e zgjatur dytësore e përmendur vulos një pjesë skajore të jashtme dytësore të qeses së përshkueshme nga pështyma të përmendur, secila prej vulës së zgjatur parësore të përmendur dhe vulës së zgjatur dytësore të përmendur janë të njëjta me një skaj fundor të një materiali paketues që formon qesen e përmendur.

2. Një produkt në qese që merret në rrugë orale sipas pretendimit 1, ku gjerësia e vulës së përmendur të vulës së zgjatur shtesë të përmendur është e barabartë me ose më pak se 2 mm, si psh brenda intervalit të nga 0.1 mm deri në 2 mm ose nga 0.1 mm deri në 1 mm ose nga 0.1 mm deri në 0.5 mm.
3. Një produkt në qese që merret në rrugë orale sipas pretendimit 2, ku vula e zgjatur shtesë e përmendur është një bashkim i siguar ultrasonik.
4. Një produkt në qese që merret në rrugë orale sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku qesja e përshkueshme nga pështyma e përmendur është bërë nga fibra të paendura të kapura të celulozës së rigjeneruar dhe një lidhës.
5. Një produkt në qese që merret në rrugë orale sipas pretendimit 4, ku fibrat e kapura të celulozës së rigjeneruar janë fibra të kapura pëlhure viskoze.
6. Një produkt në qese që merret në rrugë orale sipas pretendimit 4 ose pretendimit 5, ku lidhësi përfshin një poliakrilate.
7. Një produkt në qese që merret në rrugë orale sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku produkti në qese që merret në rrugë orale është zgjedhur nga grupi i përbërë nga produkte duhani pa tym që merren në rrugë orale, produkte në qese që merren në rrugë orale që përmbajnë duhan pa nikotinë dhe produkte në qese që merren në rrugë orale pa-nikotinë pa-duhan.
8. Një enë për produktet në qese që merren në rrugë orale, ena e përmendur ka një bazë dhe një kapak të shkëputur së bashku sigurojnë një hapësirë të brendshme ene në të cilën ndodhet një shumicë e produkteve në qese që merret në rrugë orale sipas çdonjë prej pretendimeve 1-7.
9. Një enë sipas pretendimit 8, ku shumica e produkteve në qese që merren në rrugë orale zënë të paktën 30% të volumit të hapësirës së brendshme të enës.
10. Një enë sipas pretendimit 8 ose pretendimit 9, ku shumica e produkteve në qese që merren në rrugë orale është shpërndarë rastësisht në enë.
11. Një metodë për prodhimin e një ene që ka një shumicë të produkteve në qese që merren në rrugë orale të vendosur në hapësirën e saj të brendshme, ena e përmendur ka një bazë dhe një kapak të shkëputur së bashku sigurojnë hapësirën e brendshme të enës së përmendur, metoda e përmendur përfshin:
 - furnizimin dhe avancimin e të paktën një rrjete të materialit paketues, ku të paktën rrjeta e materialit paketues të përmendur avancon në një drejtim të udhëtimit;
 - furnizimin e materialit mbushës të të paktën një rrjetë e avancuar e materialit paketues të përmendur;
 - bashkimin dhe prerjen ultrasonike të të paktën një rrjete të avancuar të materialit paketues të përmendur të i cili materiali mbushës është furnizuar për të siguruar një

shumicë të qeseve që rrethojnë materialin mbushës, në këtë mënyrë secila prej tyre siguron produktin në qese që merret në rrugë orale që ka një drejtim gjatësor dhe një drejtim tërthor pingul me drejtimin gjatësor të përmendur, secila qese një vulë të zgjatur parësore dhe një vulë të zgjatur dytësore, secila prej vulave të zgjatura parësore dhe dytësore të përmendura kanë një gjatësi vulë që shtrihet përgjatë drejtimit tërthor të produktit dhe një gjerësi vulë që shtrihet përgjatë drejtimit gjatësor të produktit, gjerësia e vulës së përmendur është brenda intervalit të nga 0.1 mm deri në 1 mm, si psh brenda intervalit të nga 0.1 mm deri në 0.5 mm, vula e zgjatur parësore e përmendur vulos një pjesë skajore të jashtme parësore të qeses, dhe vula e zgjatur dytësore e përmendur vulos një pjesë skajore të jashtme dytësore të qeses, secila prej vulës së zgjatur parësore të përmendur dhe vulës së zgjatur dytësore të përmendura janë të njëjta me një skaj fundor të një materiali paketues që formon qesen; dhe

- furnizimin në këtë mënyrë të shumicës së siguruar të produkteve në qese që merren në rrugë orale te ena,

metoda e përmendur përfshin më tej

- formimin e të paktën një rrjete të avancuar të materialit paketues në një rrjetë tubulare, formimi i përmendur është kryer përpara ose pas furnizimit me materialin mbushës të përmendur, në këtë mënyrë siguron një rrjetë tubulare të avancuar të materialit paketues që përmban materialin mbushës; dhe

- bashkimin dhe prerjen ultrasonike e rrjetës tubulare të avancuar të përmendur të materialit paketues që përmban materialin mbushës.

12. Një metodë sipas pretendimit 11, ku bashkimi dhe prerja ultrasonike e përmendur janë kryer në të njëjtën kohë duke siguruar në këtë mënyrë një prerje në zonën e bashkimit.

(11) **9230**

(97) EP3197868 / 15/04/2020

(96) 15844057.8 / 23/09/2015

(22) 17/06/2020

(21) AL/P/ 2020/396

(54) **MODULATORË ALOSTERIKË NEGATIVË N-ALKILARIL-5-OKSIARIL-OKTAHIDRO-CIKLOPENTA[C] PIROLË TË NR2B**

27/07/2020

(30) 201462056284 P 26/09/2014 US

(71) Cadent Therapeutics, Inc.

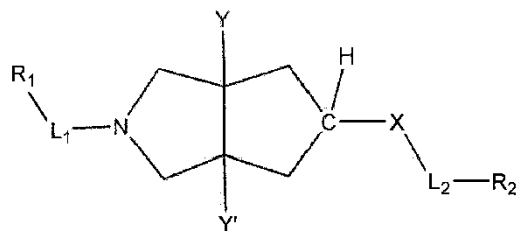
400 Technology Square, 10th Floor, Cambridge, MA 02139, US

(72) ANDERSON, David R. (32 Fawn Run, Salem, CT 06420); VOLKMANN, Robert A. (135 Dogwood Lane, Mystic, CT 06355); MENNITI, Frank S. (135 Dogwood Lane, Mystic, CT 06355)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)



1. Një përbërje e formulës I: (I) ose një kripë, solvat, hidrat, tautomer, ose stereoizomer farmaceutikisht të pranueshëm të tij, ku:

L_1 është C_1 - C_5 alkil i drejt ose i degëzuar i zëvendësuar me OH;

secili R_{10} dhe R_{10}' është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H; C_1 - C_6 alkil i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej OH, O- C_1 - C_5 alkil, $OPPO_3^{-2}M_2$, $OP(O)(OH)_2$, $OC(O)$ - C_1 - C_6 alkil, dhe $OC(O)O$ - C_1 - C_6 alkil ku M është një kation metalik monovalent; dhe C_3 - C_{18} cikloalkil i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej OH dhe O- C_1 - C_5 alkil me kusht që jo më shumë se një oksigjen të jetë bashkangjitur në çdo karbon; ose R_{10} dhe R_{10}' , së bashku me azotin të cilit i janë bashkëngjitur, mund të formojnë një heterocikël;

R_1 është C_3 - C_{18} cikloalkil, aril, ose heteroaril, ndonjëri prej të cilëve është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej OH, CN, halogjen, $-C_1$ - C_6 alkilaril, $-O$ - C_1 - C_6 alkilaril, O- R_{10} , $OPO_3^{-2}M_2$, $OP(O)(OH)_2$, SH, S- R_{10} , C_1 - C_5 alkil, C_1 - C_6 alkil i degëzuar, NH_2 , NHR_{10} , $NHS(O)_2R_{10}$, $N(R_{10})(R_{10}')$, dhe $NHCOR_{10}$ ku M është një kation metalik monovalent;

X është zgjedhur nga O, S, $-S(O)-$, dhe $-S(O)_2-$;

Y dhe Y' janë në mënyrë të pavarur H, halogjen, ose C_1 - C_5 alkil;

L_2 është një lidhje;

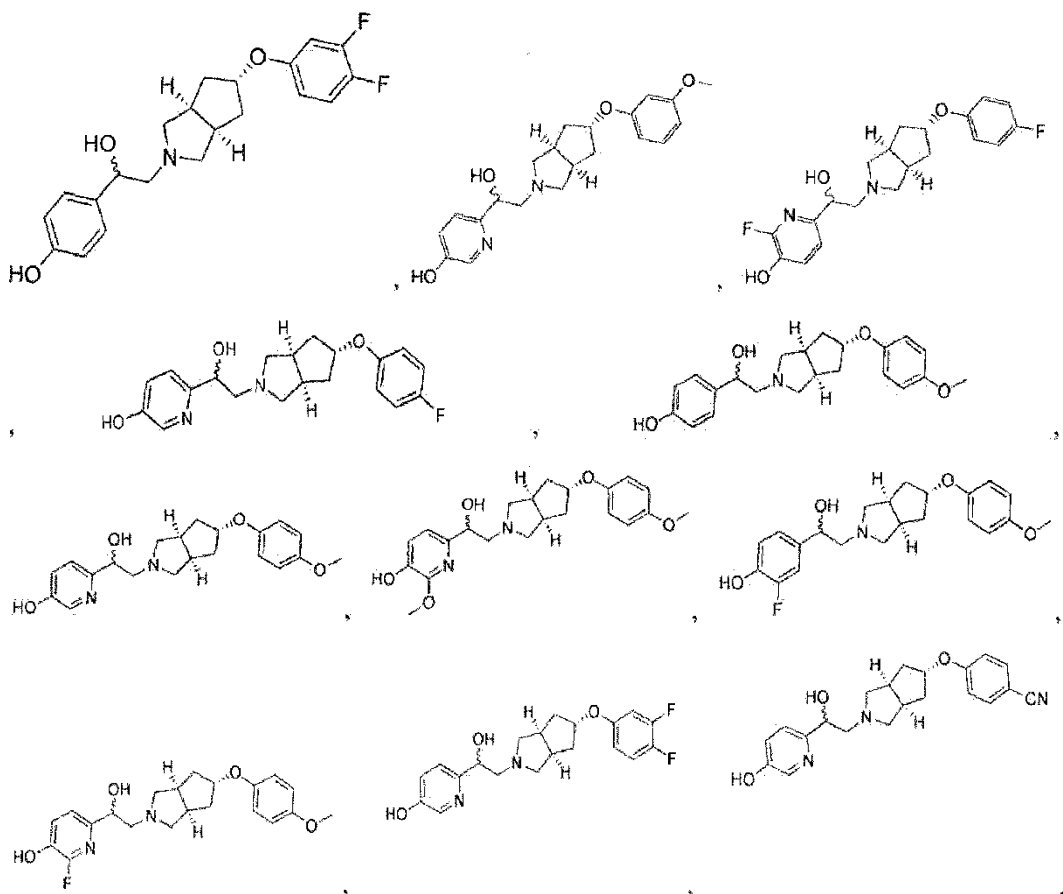
R_2 është fenil i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, OH, OR_{10} , CN, NH_2 , NHR_{10} , $N(R_{10})(R_{10}')$, SH, SR_{10} , SOR_{10} , SO_2R_{10} , SO_2NHR_{10} , $SO_2N(R_{10})(R_{10}')$, $CONH_2$, $CONR_{10}$, dhe $CON(R_{10})(R_{10}')$; ku aril është një grup hidrokarboni, aromatik, ciklik me 1 ose 2 unaza aromatike; dhe ku heteroarili është një radikal aromatik monociklik, biciklik ose policiklik prej 5 deri në 10 atome të unazës dhe që përmban një ose më shumë heteroatome unazore të zgjedhur nga N, O ose S, atomet e mbetura të unazës që janë C.

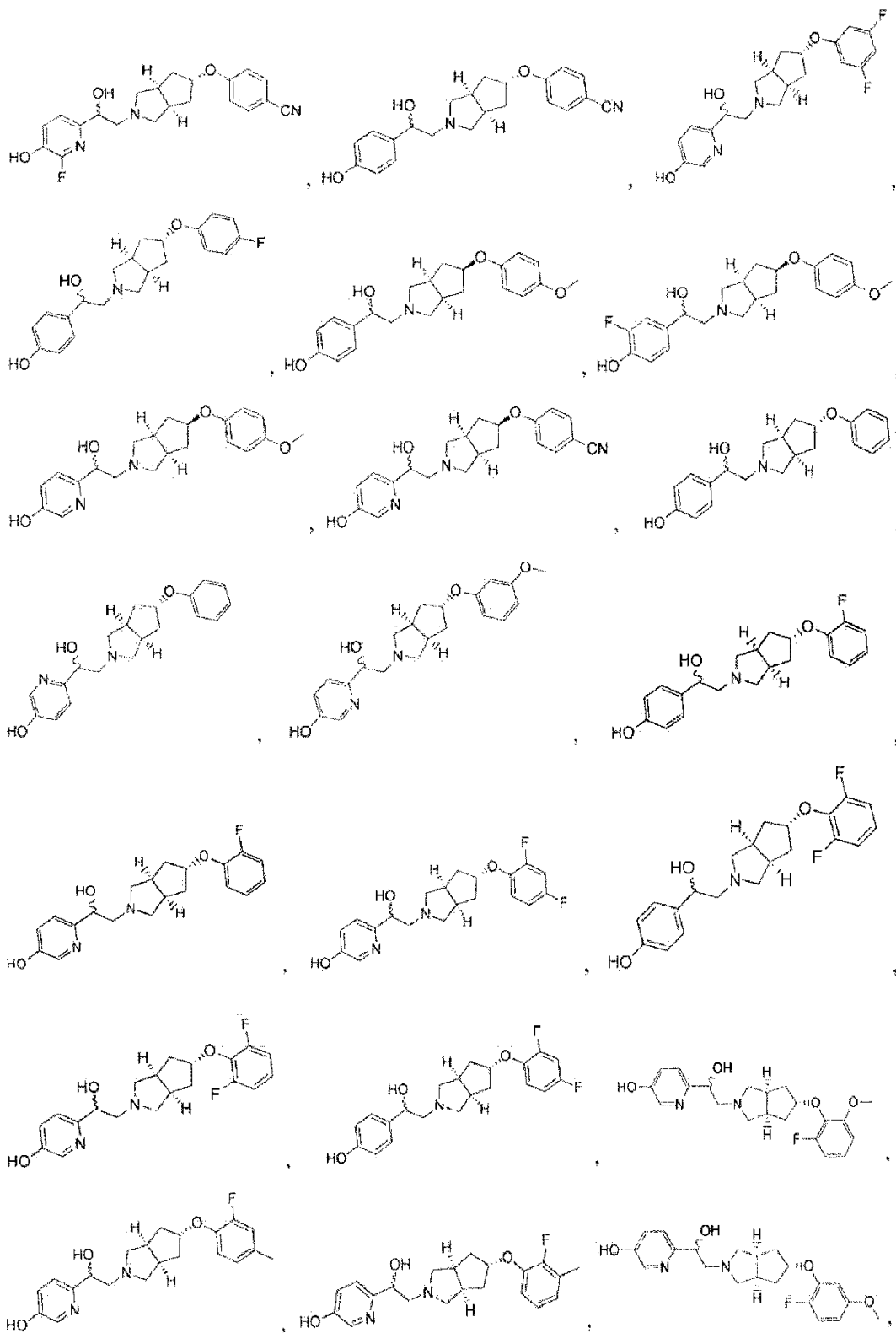
2. Përbërja e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku X është O.

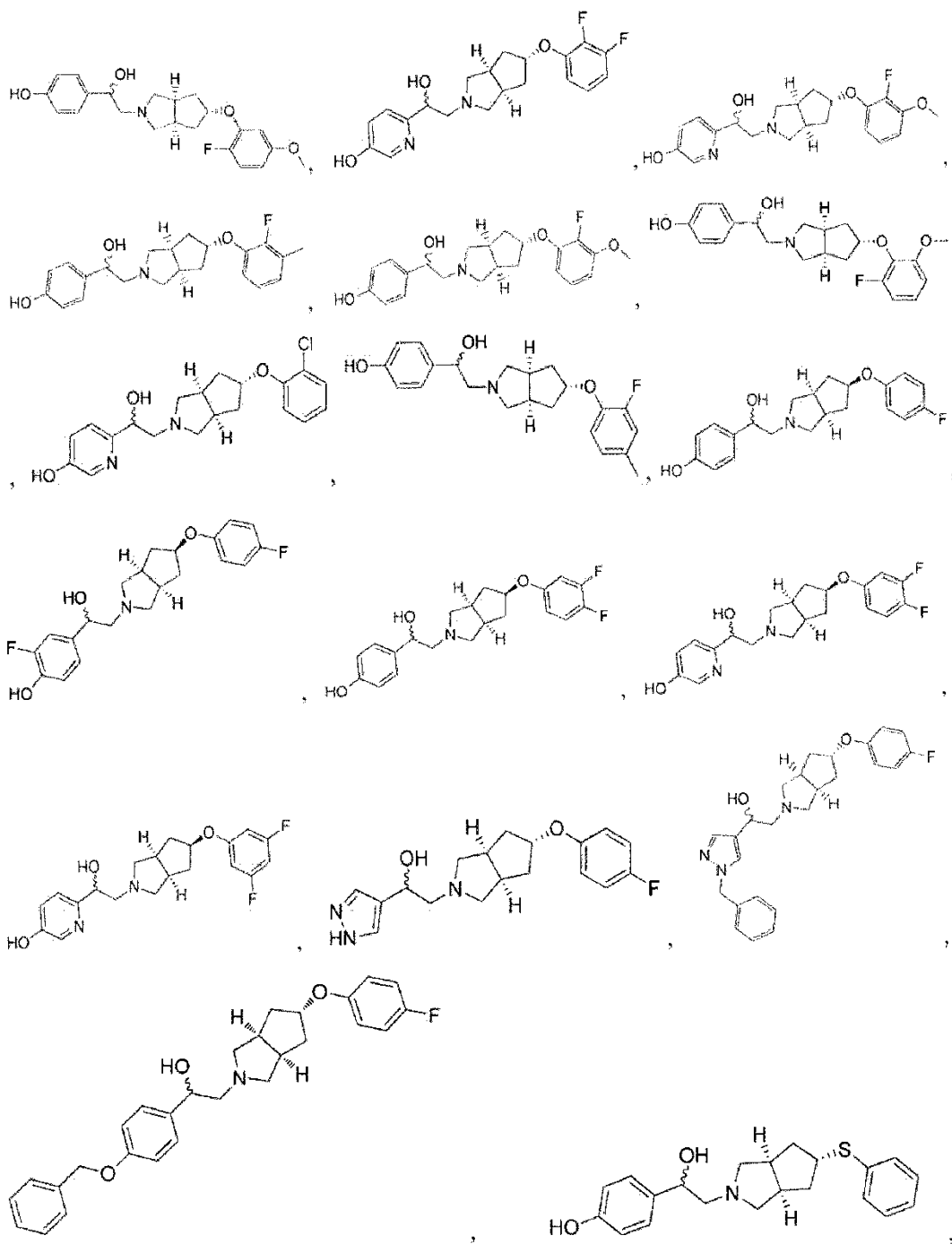
3. Përbërja e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku R₁ është aril ose heteroaril secili prej të cilëve është i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej OH, halogjen, OR₁₀, SH, SR₁₀, NH₂, NHR₁₀ dhe NHCOR₁₀.

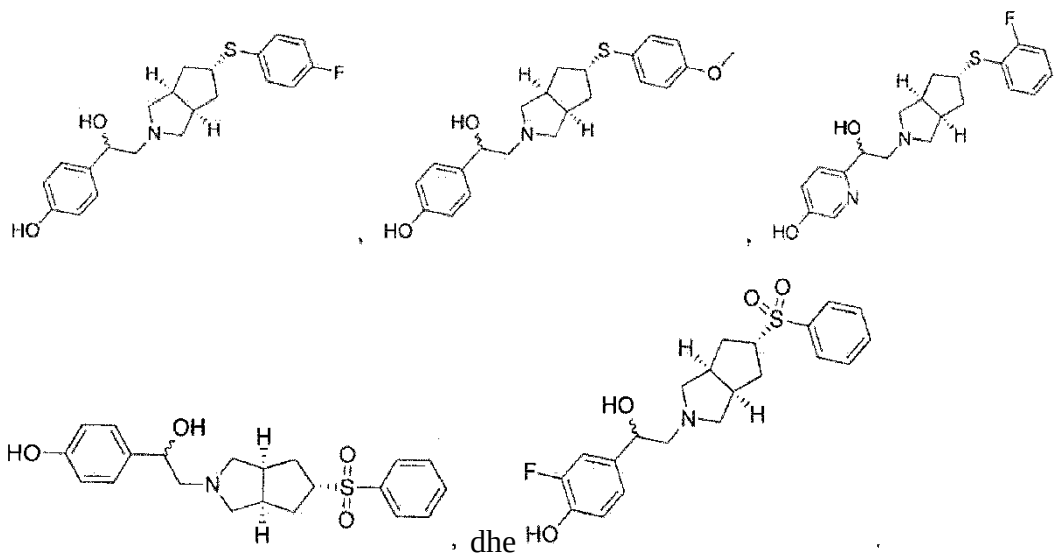
4. Përbërja e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku Y dhe Y' janë hidrogjen.

5. Një përbërje sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, e zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

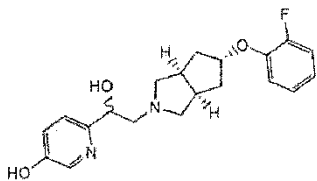




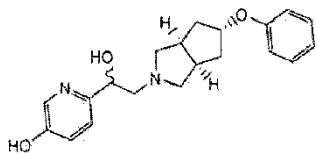




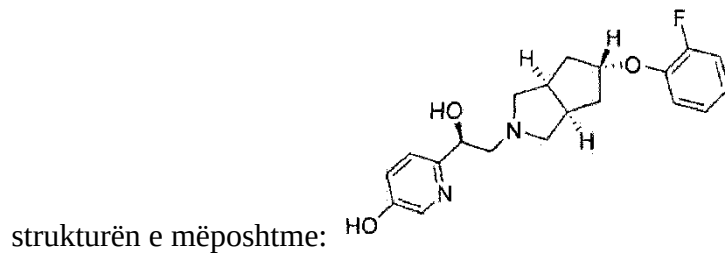
6. Përbërja e pretendimit 5, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, e cila është



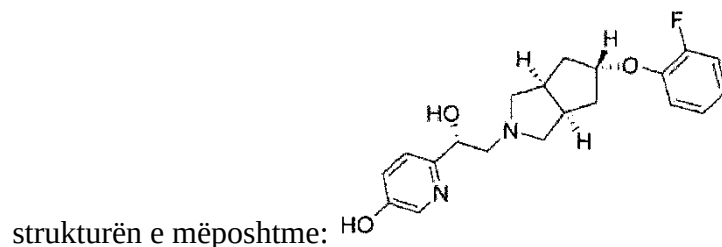
7. Përbërja e pretendimit 5, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, e cila është



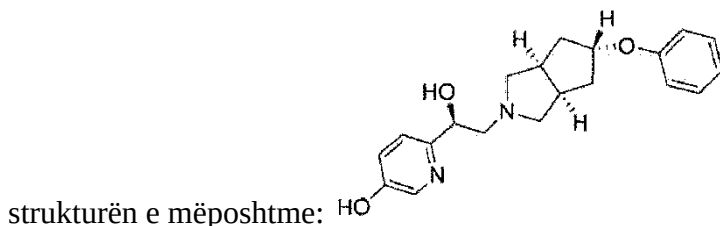
8. Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, që ka



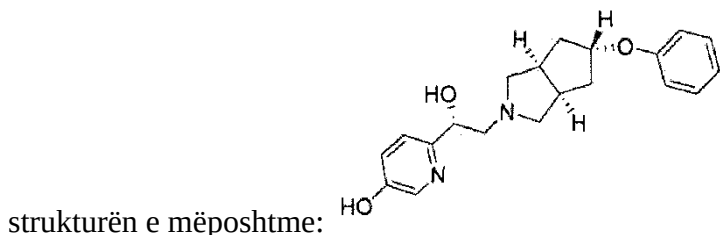
9. Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, që ka



10. Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, që ka



11. Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, që ka



12. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

13. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundje neurologjike, një funksion jonormal të trurit, dhe/ose një çrregullim emocional.

14. Përbërja ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim e pretendimit 13, ku sëmundja neurologjike është sëmundja e Parkinsonit.

15. Përbërja ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim e pretendimit 13, ku çrregullimi emocional është zgjedhur nga çrregullimi bipolar, sëmundja obsesive-kompulsive, çrregullimi i stresit post-traumatik ose ankthi.

16. Përbërja ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim e pretendimit 13, ku çrregullimi emocional është çrregullim depresiv kryesor ose depresion.

17. Përbërja ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim e pretendimit 13, ku çrregullimi emocional është depresion i fortë ose rezistent ndaj trajtimit.

18. Një kombinim farmaceutik që përfshin një sasi terapeutikisht efektive të një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 dhe një substancë e dytë e drogës, për administrim të njëkohshëm ose sekuencial.

(11) **9233**

(97) EP3191514 / 08/04/2020

(96) 15770570.8 / 10/09/2015

(22) 18/06/2020

(21) AL/P/ 2020/400

(54) **LIGANDE QË FUQIZOJNË BIOAKTIVITETIN E GONADOTROPINEVE**

27/07/2020

(30) 1458469 10/09/2014 FR and 1558078 31/08/2015 FR

(71) ReproPharm Vet

Centre Inra Val de Loire site de Tours, 37380 Nouzilly, FR

(72) KARA, Elodie (17 allée des Chênes, 37250 Veigne); DECOURTYE, Jérémie (12, rue du Docteur Guérin, 37000 Tours); CASTERET, Sophie (11, rue de la Bufeterie, 37190 Valleres); MAUREL, Marie-Christine (126, rue du Cluzel, 37000 Tours)

(74) Krenar LOLOÇI

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

Description

5. Technical field

[0001] The present invention relates to antibodies directed against follicle-stimulating hormone (FSH) and capable of potentiating the bioactivity of gonadotropins.

[0002] The present invention has its applications mainly in human and veterinary medicine, for inducing ovulation in a female mammal.

[0003] In the description below, the references between square brackets ([]) refer to the list of references presented at the end of the text.

Prior art

[0004] Gonadotropins (or gonadotrophins) are complex glycoprotein hormones which play a central role in the regulation of reproduction in vertebrates by acting on the functions of the gonads (ovaries and testicles). Two of these hormones are secreted in all vertebrates: luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). In two groups of mammals, members of the horse family and primates, there is also a chorionic gonadotropin (CG) secreted by the placenta: human chorionic gonadotropin (hCG) and equine chorionic gonadotropin (eCG) which both act via LH receptors.

[0005] Luteinizing hormone (LH) is produced by the gonadotropic cells of the anterior lobe of the pituitary gland under stimulation from GnRH, itself produced by the hypothalamus. LH stimulates testosterone production in males, whereas it is involved in modifications of the ovarian cycle in females where it is responsible for terminal follicular growth and for ovulation and then for conversion of the ruptured ovulatory follicle into the corpus luteum. During the luteal phase of the menstrual cycle, LH stimulates progesterone secretion by the corpus luteum, essential for the early development and implantation of the embryo. LH consists of an α -subunit common to all the glycoprotein hormones of one and the same species (such as FSH, CG and thyroid-stimulating hormone, TSH), and of a β -subunit responsible for the specificity of activity of the hormone; activity which exists only if the two subunits are noncovalently linked in the form of a dimer.

[0006] Follicle-stimulating hormone (or FSH) is produced by the anterior pituitary gland under stimulation from GnRH produced by the hypothalamus. In males, it stimulates the Sertoli cells essential for spermatogenesis. In females, it is responsible for the recruitment of immature primordial follicles, for their growth and for their differentiation into pre-ovulatory follicles by stimulating the FSH receptors of the granulosa cells. FSH consists of two subunits, α and β , and has a structure similar to that of LH. Only the dimer is capable of stimulating FSH receptors.

[0007] In females, the LH and FSH levels are cyclical: very low during the period of sexual rest or outside the ovulatory period, with a secretion peak in the preovulatory period.

[0008] Gonadotropins are used in veterinary and human medicine, to induce ovulation in female mammals. Although effective, these treatments present a health risk because of the use of hormones extracted from biological fluids (blood, urine) or from tissues (pituitary glands),

particularly in the veterinary field. This is the case with equine chorionic gonadotropin (eCG) extracted from gravid mare blood, and with a porcine LH and FSH extracted from pig pituitary glands. In the veterinary field, an hCG extracted from urine from pregnant women, Chorulon[®] (MSD laboratory), is also used.

[0009] In the human clinical field, and particularly the field of Assisted Reproductive Technology (or ART), hormones extracted from urine from menopausal women, such as Fostimon[®] (Laboratoire Genévrier) which is a purified FSH, and Menopur[®] (Ferring Pharmaceuticals laboratory), which is an hMG (human menopausal gonadotropin), a mixture of FSH and LH and the chorionic gonadotropin Endo5000, which is a purified hCG (Schering-Plough laboratory), are used. Use is also made of recombinant human FSHs, such as Gonal-F[®] (Merck Serono laboratory) and Puregon[®] (Merck Schering-Plough laboratory); and recombinant hCG and LH such as Ovidrel[®] and Luveris[®] (Merck Serono laboratory).

[0010] In addition, repeated use of these hormones usually causes an immune reaction which neutralizes the effect of the hormones, thus resulting in a decrease in therapeutic efficacy. However, it has also been demonstrated in some cases that the immune reaction can produce antibodies capable of potentiating the activity of the hormone when it is co-administered (patent EP 1 518 863) [1]. Since then, three anti-LH monoclonal antibodies capable of potentiating its action, and also that of FSH for two of them, have also been demonstrated (international application WO 2012/066519) [2].

Description of the invention

[0011] The inventors have now obtained monoclonal antibodies produced against the β -subunit of FSH, which are capable of potentiating its action and also that of LH and of hCG.

[0012] These monoclonal antibodies are respectively called CA5 and CH10.

[0013] The hybridoma which produced the CA5 antibody was deposited, in accordance with the Treaty of Budapest, on 10/03/2013 with the CNCM (Collection Nationale de Culture de Microorganismes [French National Collection of Microorganism Cultures], Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France), under number CNCM I-4801.

[0014] The hybridoma which produced the CH10 antibody was deposited, in accordance with the Treaty of Budapest, on 10/03/2013 with the CNCM (Collection Nationale de Culture de Microorganismes [French National Collection of Microorganism Cultures], Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France), under number CNCM I-4802.

[0015] The nucleotide sequences of the heavy and light chain variable regions of the CA5 and CH10 antibodies have been determined, and the corresponding peptide sequences have been deduced. They are presented respectively in tables 1 and 2 below.

Table 1

CA5 monoclonal antibody	
Heavy chain (VH)	
Nucleotide sequence (SEQ ID NO : 1)	GAGGTGAAGCTGGTGAATCTGGAGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG TTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAACTTCTGGGTTACCTTCAGTGATTTCTA CATGGAGTGGGTCCGCCAGCCTCCAGGGAAGAGACTGGAGTGGATTGC TGCAAGTAGAAACAAAGCTAAGGATTATACAACAGAGTACAGTGCATCT GTGAAGGGTCGGTTCATCGTCTCCAGAGACACTTCCCAAAGCATCCTCT ACCTTCAGATGAATGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCCATTTATTTCTGT GCAAGAGATGCAAGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACT GTCTCTGCA
Peptide sequence (SEQ ID NO : 2)	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFSDFYMEWVRQPPGKRLEWIAAS RNKAKDYTTEYSASVKGRFIVSRDTSQSILYLQMNALRAEDTAIFYCARDARF AYWGQGTLVTVSA
Light chain (VL)	
Nucleotide sequence (SEQ ID NO : 3)	GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAAGTGGAGA GAAGATTACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTAGC AATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTC CTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGA TCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTGTGAAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATA GCTATCCTCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA
Peptide sequence (SEQ ID NO : 4)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKITMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYPRTF GGGTKLEIK

Table 2

CH10 monoclonal antibody

Heavy chain (VH)	
Nucleotide sequence (SEQ ID NO : 5)	GAGGTGCAGCTTGTTGAGTCTGGTGGAGGATTGGTGCAGCCTAAAGGG TCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATACCTACGC CATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTTGC TCGCATAAGAAGTAAAAGTAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCCACCATCTCCAGAGATGATTCACAAAGCATGCTCT ATCTGCAAATGAACAACTTGAAAAGTGGAGACACAGCCATGTATTACTG TGTGAGACAGGATTACTACGGTAGTAGCTACTTTGACTACTGGGGCCAA GGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
Peptide sequence (SEQ ID NO : 6)	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVA RIRSKSNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVR QDYYGSSYFDYWGGQTTLTVSS
Light chain (VL)	
Nucleotide sequence (SEQ ID NO : 7)	GACATTGTGATGACTCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGACTCCAGGAG ATAGAGTCTCTCTTTCCTGCAGGGCCAGCCAGAGTATTAGCGACTACTTA CACTGGTATCAACAAAAATCACATGAGTCTCCAAGGCTTCTCATCAAATA TGCTTCCCAATCCATCTCTGGGATCCCCTCCAGGTTCAGTGGCAGTGGAT CAGGGTCAGATTTCACTCTCAGTATCAACAGTGTGGAACCTGAAGATGT TGGAGTGTATTACTGTCAAATGGTCACAGCTTTCGTACACGTTCCGGA GGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
Peptide sequence (SEQ ID NO : 8)	DIVMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQISDYLHWYQQKSHESPRLLIKYAS QSISGIPSRFSGSGSGSDFTLSINSVEPEDVGVVYCCQNGHSFPYTFGGGTKLEI K

[0016] The sequences encoding the CDRs (complementarity determining regions) have been determined from the sequences of the variable regions of the heavy (VH-CDR) and light (VL-CDR) chains of the CA5 and CH10 antibodies above. The corresponding peptide sequences have been deduced and are presented respectively in tables 3 and 4 below.

Table 3

CA5 monoclonal antibody

VH-CDR1 (SEQ ID NO : 9)	GFTFSDFY
VH-CDR2 (SEQ ID NO : 10)	SRNKAKDYTT
VH-CDR3 (SEQ ID NO : 11)	ARDARFAY
VL-CDR1 (SEQ ID NO : 12)	QSLLYSSNQKNY
VL-CDR2	WAS
VL-CDR3 (SEQ ID NO : 13)	QQYYSYPRT

Table 4

CH10 monoclonal antibody	
VH-CDR1 (SEQ ID NO : 14)	GFTFNTYA
VH-CDR2 (SEQ ID NO : 15)	IRSKSNNYAT
VH-CDR3 (SEQ ID NO : 16)	VRQDYYGSSYFDY
VL-CDR1 (SEQ ID NO : 17)	QSIDY
VL-CDR2	YAS
VL-CDR3 (SEQ ID NO : 18)	QNGHSFPYT

[0017] A follicle-stimulating hormone (FSH) ligand which potentiates the bioactivity of FSH, of luteinizing hormone (LH) and of chorionic gonadotropin (CG), characterized in that it comprises the paratope of an anti-FSH β -subunit antibody, is described.

[0018] For the purposes of the present invention, the term "anti-FSH β -subunit antibody" is intended to mean any antibody obtained by immunization of an animal on the basis of primary injections of FSH followed by several boosters with injection of the FSH β -subunit. The injections can be given using FSH from various mammals, for example ovine, human, bovine, caprine or porcine, equine, canine, murine, etc., FSH and β -subunits of FSH of homologous or heterologous origin. Thus, the CA5 and CH10 monoclonal antibodies were obtained following an immunization using ovine FSH and ovine FSH β -subunit.

[0019] A subject of the present invention is thus a follicle-stimulating hormone (FSH) ligand which potentiates the bioactivity of FSH, of luteinizing hormone (LH) and of chorionic gonadotropin (CG), characterized in that the ligand is an antibody or a fragment thereof and in that:

the heavy chain variable domain contains the following CDRs:

- VH-CDR1, defined by the sequence GFTFSDFY (SEQ ID NO : 9);

- VH-CDR2, defined by the sequence SRNKAKDYTT (SEQ ID NO : 10);
- VH-CDR3, defined by the sequence ARDARFAY (SEQ ID NO : 11); and

the light chain variable domain contains the following CDRs:

- VL-CDR1, defined by the sequence QSLLYSSNQKNY (SEQ ID NO : 12);
- VL-CDR2, defined by the sequence WAS;
- VL-CDR3, defined by the sequence QQYYSPRT (SEQ ID NO : 13).

[0020] A subject of the present invention is thus a follicle-stimulating hormone (FSH) ligand which potentiates the bioactivity of FSH, of luteinizing hormone (LH) and of chorionic gonadotropin (CG), characterized in that the ligand is an antibody or a fragment thereof and in that:

the heavy chain variable domain contains the following CDRs:

- VH-CDR1, defined by the sequence GFTFNTYA (SEQ ID NO : 14);
- VH-CDR2, defined by the sequence IRSKSNNYAT (SEQ ID NO : 15);
- VH-CDR3, defined by the sequence VRQDYYGSSYFDY (SEQ ID NO : 16); and

the light chain variable domain contains the following CDRs:

- VL-CDR1, defined by the sequence QSISDY (SEQ ID NO : 17);
- VL-CDR2, defined by the sequence YAS;
- VL-CDR3, defined by the sequence QNGHSFPYT (SEQ ID NO : 18).

[0021] For the purposes of the present invention, the term "CDR" is intended to mean the three hypervariable regions of the variable regions of the heavy and light chains of an antibody which constitute the elements of the paratope and make it possible to determine the complementarity of the antibody with the epitope of the antigen. These three hypervariable regions are framed by four constant regions which constitute the "framework" regions (FRs) and give the variable domain a stable configuration.

[0022] In particular, a subject of the present invention is thus a ligand according to claim 2 or 4.

[0023] A ligand according to the present invention is for example:

- the CA5 monoclonal antibody produced by the CNCM I-4801 hybridoma;
- the CH10 monoclonal antibody produced by the CNCM I-4802 hybridoma;

- a VL or VH fragment of an antibody above used alone or in mixture;
- a Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, dsFv or scFv fragment of an antibody above. Preferably, it is a Fab fragment or an scFv fragment, for example a scFv fragment of peptide sequence SEQ ID NO: 20 or SEQ ID NO: 22;
- a bivalent, trivalent or tetravalent form (diabodies, triabodies, tetrabodies) of two, three or four scFv fragments, respectively;
- a recombinant antibody comprising the paratope of an antibody above and the constant regions of which have been modified so as to minimize the immunogenicity with respect to the animal or the human being for which it is intended. For example, it is a chimeric (humanized, ovinized, caprinized, bovinized, porcized, etc.) or entirely humanized, ovinized, caprinized, bovinized, porcized antibody.

[0024] By way of nonlimiting example, the nucleotide sequences of scFvs derived from the CA5 and CH10 antibodies have been determined, and the corresponding peptide sequences deduced, and are presented respectively in tables 5 and 6 below.

Table 5

CA5 scFv	
Nucleotide sequence (SEQ ID NO : 19)	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCAGGCGGCGGCCTGGTACAACCTGGTGGC TCACTGCGCCTGAGCTGCGCAACCAGCGGTTTTACCTTTAGCGATTCTA CATGGAATGGGTTCCGCAACCGCCGGTAAGCGTCTGGAATGGATCGC GGCGAGCCGTAACAAGGCGAAAGATTATACCACTGAATATAGCGCGTC GGTGAAAGGTCGCTTCATTGTCTCGCGCGATACCAGCCAGTCGATTCTG TATCTGCAAATGAATGCCCTGCGTGCCGAAGACACGGCCATCTACTTCT GTGCGCGTGATGCACGCTTTGCCTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGAC CGTTAGCGCCGGTGGTGGCGGTTCAAGTGGTGGCGGTAGCGGTGGCG GTGGCTCAGATATTCAGATGACCCAGACCCCGTCAAGCCTGGCGGTGTC AGTCGGCGAAGAGATTACTATGAGCTGTAAAAGCTCGCAGAGCCTGCT GTACTCATCGAACCAGAAAAATTACCTGGCATGGTATCAACAGAAGCCG GGTCAGTCGCCGAACTGCTGATCTACTGGGCCTCAACCCGTGAGAGCG GCGTACCGGATCGCTTTACTGGCAGCGGCAGCGGCACGGACTTTACGCT GACGATTAGCTCGGTGAAGGCCGAAGACCTGGCGGTTTATTATTGCCAA

	CAGTACTATAGCTACCCTCGTACCTTCGGCGGCGGCACGAAACTCGAGA TTAAACATCACCATCACCATCACTAACTCGAGATCAAGTAA
Peptide sequence (SEQ ID NO : 20)	QVQLQQSGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFSDFYMEWVRQPPGKRLEWIA ASRNKAKDYTTEYSASVKGRFIVSRDTSQSILYLQMNALRAEDTAIFYCARD RFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTPSSLAVSVGEEI TMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGDFTLTISVKAEDLAVYYCQQYYSYPRTFGGGTKLEIKHHHHHH

Table 6

CH10 scFv	
Nucleotide sequence (SEQ ID NO : 21)	CAGGTGCAGCTGCAGCAATCAGGCGGCGGCCTGGTCCAACCGAAAGGT AGCCTGAAACTGTCGTGCGCCGCGAGCGGCTTTACGTTCAACACTTACG CGATGAATTGGGTGCGTCAGGCGCCTGGTAAAGGCCTGGAATGGGTGG CACGCATCCGTTCAAAAAGCAACAATTACGCGACGTATTATGCAGACAG CGTAAAAGATCGCTTTACCATCAGCCGTGATGATTACAGTCAATGCTGT ACCTGCAAATGAATAACCTGAAAAGTGAAGACACTGCGATGTATTATTG TGTTGCCAGGACTATTACGGTAGCTCGTATTCGATTACTGGGGCCAA GGCACCACCCTGACGGTGAGCTCGGGTGGCGGTGGCTCAGGTGGTGGT GGTAGCGGCGGTGGCGGTAGCGATATCCAGATGACCCAGACCCCGGCA ACCCTGAGCGTTACCCTGGTGACCGCGTTTCGCTGAGCTGCCGTGCCTC GCAGAGCATTTCGGACTATCTGCACTGGTATCAGCAAAAATCACACGAA TCACCGCTCTGCTGATTAAGTACGCCAGCCAATCGATTAGCGGTATTCC GAGCCGCTTTTCGGGCTCGGGTTCGGGCTCGGATTTTACCCTGTCAATTA ATAGCGTAGAGCCGGAAGATGTAGGCGTCTACTATTGTCAGAACGGCC ATTATTCCCGTACACGTTTGGCGGCGGCACCAAGCTCGAGATTAAGCA TCACCATCATCACCATTAACCTCGAGATCAAGTAA
Peptide sequence (SEQ ID NO : 22)	QVQLQQSGGGLVQPKGSLKLSAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRKSNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTEDTAMYYCV RQDYWGSSYFDYWGGTTLTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTPATL SVTPGDRVSLSCRASQISDYLHWYQQKSHESPRLLIKYASQISGIPSRFSGS GSGSDFTLSINSVEPEDVGYYCQNGHSFPYTFGGGTKLEIKHHHHHH

[0025] A nucleotide sequence encoding a ligand according to the invention, is described.

[0026] A recombinant vector, in particular an expression vector, comprising a nucleotide sequence as above, is described.

[0027] A host cell comprising a nucleotide as described above or a recombinant vector as described above, is described. For example, it is the CNCM I-4801 and CNCM I-4802 hybridomas or a cell transformed with a nucleotide sequence or a recombinant vector according to the invention.

[0028] A method for producing a ligand according to the invention, characterized in that it comprises culturing host cells as described above in an appropriate medium, and recovering said ligand from said culture, is described.

[0029] The inventors have demonstrated that the CA5 antibody strongly potentiates porcine, ovine and bovine FSH and, to a lesser extent although significantly, human FSH. In addition, the inventors have demonstrated that the scFvs derived from the CA5 and CH10 antibodies have the same binding and potentiating properties as the antibodies from which they are derived.

[0030] A subject of the present invention is also a complex formed from a ligand and from a gonadotropin, or from an active peptide thereof, capable of binding to said ligand and the activity of which is potentiated by said ligand. For example, it is the complex of a ligand with LH, with the chorionic gonadotropin (CG) hormone or with FSH which have been extracted from biological tissues or fluids or which are recombinant, or an active peptide of said hormones capable of binding to said ligand and the activity of which is potentiated by said ligand.

[0031] A subject of the present invention is also a ligand or complex according to the invention for use as a medicament, in particular for potentiating the bioactivity of FSH, of LH and of chorionic gonadotropin (CG) for inducing ovulation or even polyovulation in a female mammal or for reducing hormone-dependent infertility or hypofertility problems in a male or female mammal. Said medicament also makes it possible to increase the level of circulating endogenous progesterone secreted by one or more corpora lutea in a female mammal, thus promoting early embryonic development and reducing the risk of abortion.

[0032] A method for meat production, wherein said method comprises the administration of ligand and/or of complex of the invention to a non-human animal female mammal, is described.

[0033] A subject of the present invention is also a ligand and/or complex of the invention for use in the treatment of hormone-dependent infertility or of hypofertility in a mammal. In the case of a female mammal suffering from infertility or hypofertility, the administration of the ligand or complex of the invention will make it possible to stimulate a natural, medically assisted or artificial procreation. It should be noted that the administration of the ligand or complex of the invention to

a healthy female mammal will also make it possible to trigger ovulation in the context of natural or artificial procreation.

[0034] For the purposes of the present invention, the term "hormone-dependent infertility/hypofertility" is intended to mean infertility/hypofertility due to hormonal insufficiency, for example low circulating concentrations of FSH and LH or an absence of these hormones resulting, for example, from an external cause (for example pesticides) or an internal cause (for example, pituitary or hypothalamic insufficiency or a problem of gonad receptiveness to LH and/or FSH due to an abnormality of LH, FSH or CG receptors or gonadotropins, for example a receptor mutation or polymorphism).

[0035] The ligands and complexes of the invention can be used in humans or animals, in particular members of the ovine, bovine, caprine, equine, porcine, murine, canine, camel, etc. families.

[0036] The ligands, the hormones or the complexes according to the invention can be administered either separately, or sequentially, or jointly, by injection, for example intramuscular, intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, transcutaneous, intradermal, intraorbital, intraocular or ophthalmic injection, or via the transocular route, without modifying their potentiating effect.

[0037] A subject of the present invention is also a pharmaceutical composition comprising a ligand or a complex of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier. Said pharmaceutical composition can also comprise an FSH and/or an LH and/or a chorionic gonadotropin (CG) hormone.

[0038] Other advantages may further emerge to those skilled in the art on reading the examples below, illustrated by the appended figures, given by way of illustration.

Brief description of the figures

[0039]

- Figure 1 illustrates the *in vitro* potentiating effect of the CA5 (A) and CH10 (B) monoclonal antibodies on the bioactivity of ovine FSH (oFSH), on bovine granulosa cells.
- Figure 2 represents the *in vitro* potentiating effect of the CA5 (A) and CH10 (B) monoclonal antibodies on the bioactivity of ovine FSH (oFSH) on an HEK 293 cell line stably transfected with the human FSH receptor.
- Figure 3 represents the *in vitro* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody on the bioactivity of ovine FSH (oFSH) on an HEK 293 cell line stably transfected with the human FSH receptor and the Glosensor® vector.

- Figure 4 represents the potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody on the bioactivity of porcine FSH (pFSH) on an HEK 293 cell line stably transfected with the human FSH receptor and the Glosensor® vector.
- Figure 5 represents the *in vitro* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody (A to E) and of the CA5 scFv (F) on the bioactivity of human FSH (hFSH) on an HEK 293 cell line stably transfected with the human FSH receptor and the Glosensor® vector.
- Figure 6 represents the *in vitro* potentiating effect of the CH10 monoclonal antibody on the bioactivity of ovine FSH (oFSH) on an HEK 293 cell line stably transfected with the human FSH receptor and the Glosensor® vector.
- Figure 7 represents the potentiating effect of the CH10 monoclonal antibody on the bioactivity of human FSH (hFSH) *in vitro* on an HEK 293 cell line stably transfected with the human FSH receptor and the Glosensor® vector.
- Figure 8 represents the *in vivo* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody on the bioactivity of ovine FSH (oFSH) (A) and on the bioactivity of the human FSHs (hFSH) Gonal-F®, Puregon® and Fostimon® (B) in the female rat.
- Figure 9 represents the *in vivo* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody on the bioactivity of the human FSH (hFSH) Gonal-F® (A) and the potentiating effect of CA5 scFv on the bioactivity of the human FSHs (hFSH) Gonal-F® (A), Puregon® and Fostimon® (B) in the female rat.
- Figure 10 represents the *in vivo* potentiating effect of the CH10 monoclonal antibody on the bioactivity of ovine FSH (oFSH) (A) and on the bioactivity of the human FSH (hFSH) Gonal-F® (B) in the female rat.
- Figure 11 represents the *in vivo* potentiating effect of the CH10 monoclonal antibody on the bioactivity of the human FSHs (hFSH) Puregon® and Fostimon® (A) and the potentiating effect of CH10 scFv on the bioactivity of the human FSH (hFSH) Gonal-F® (B) in the female rat.
- Figure 12 represents the *in vivo* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody on the bioactivity of the human chorionic gonadotropins (hCG) Chorulon® and Endo 5000 in the male rat.
- Figure 13 represents the *in vivo* potentiating effect of the CH10 monoclonal antibody on the bioactivity of the human chorionic gonadotropins (hCG) Chorulon® and Endo 5000® in the male rat.
- Figure 14 represents the *in vivo* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody on the bioactivity of the endogenous gonadotropins in ewes at the end of the sexual season.
- Figure 15 represents the *in vivo* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody on the bioactivity of the endogenous gonadotropins in ewes during the period of the sexual season.

- Figure 16 represents the *in vivo* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody injected alone, on the endogenous gonadotropins in heifers: effect on estradiol secretion.
- Figure 17 represents the *in vivo* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody injected alone, on the endogenous gonadotropins in heifers: effect on the characteristics of the preovulatory LH peak.
- Figure 18 represents the *in vivo* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody injected alone, on the endogenous gonadotropins in heifers: effect on the progesterone secretion.
- Figure 19 represents the *in vivo* potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody injected alone after 25 IU of hFSH, on follicular growth in female monkeys.
- Figure 20 represents the conformational epitope of the CA5 ligand on the hFSH, hCG, hLH, oLH, pLH, oFSH and pFSH hormones and on the human FSH receptor.
- Figure 21 represents the conformational epitope of the CH10 ligand, on the hFSH, hCG, hLH, oLH, pLH, oFSH and pFSH hormones and on the human FSH receptor.
- Figure 22 represents the *in vitro* potentiating effect of various fragments of the CA5 monoclonal antibody on the bioactivity of ovine FSH and of human FSH.
- Figure 23 represents the *in vivo* potentiating effect, in the female rat, of various fragments of the CA5 monoclonal antibody on the bioactivity of human FSH.

EXAMPLES

EXAMPLE 1: OBTAINING THE LIGANDS OF THE INVENTION, AND CHARACTERIZATION THEREOF

1/ Mouse immunization strategy

[0040] The injections were all carried out intraperitoneally on mice (Balb/C). Five mice were used for each immunization strategy.

Mouse immunization strategy for the CA5 antibody and the CH10 antibody

[0041] A first injection (D0) was carried out with 100 µg of purified ovine FSH with complete Freund's adjuvant. Several booster injections were then carried out according to the following sequence:

- D21 and D44: 100 µg of purified ovine FSH with incomplete Freund's adjuvant;

- D134 and D204 : 50 µg of ovine FSH beta-subunit with incomplete Freund's adjuvant;
- D217, D218 and D219: 30 µg of ovine FSH beta-subunit without adjuvant;
- D220: fusion.

2/ Isotyping

[0042] The isotyping of the CA5 and CH10 antibodies was carried out with the FastElysa iotyping kit sold by RD Biotech (reference RDB 3255) according to the manufacturer's recommendations.

[0043] The CA5 antibody is an immunoglobulin of IgG2a class and of Kappa isotype. The optical density (OD) values obtained were 0.335 and 0.371 respectively.

[0044] The CH10 antibody is an immunoglobulin of IgM class and of Kappa isotype. The optical density (OD) values obtained were 0.2 and 0.124 respectively.

3/ Sequencing

[0045] The nucleotide sequences of the variable part of the heavy (VH) and light (VL) chains of the CA5 and CH10 antibodies secreted by the CNCM I-4801 and CNCM I-4802 hybridomas respectively, were determined from their messenger RNA (mRNA) according to the protocol below.

[0046] The RNAs were extracted from the cells using the Nucleospin® RNA kit (Macherey Nagel, Germany) according to the manufacturer's recommendations. The purified RNA concentrations were estimated by measuring the absorbance (A) at 260 nm and their quality was estimated by the A260 nm/280 nm ratio and visually after electrophoretic migration on an agarose gel.

[0047] The complementary DNAs of the mRNAs were then synthesized using an oligo-dT₁₈ as primer by reverse transcription reaction with the M-MLV enzyme (Ref. M1701, Promega, USA) according to the manufacturer's recommendations.

[0048] The synthesis of the second DNA strand was carried out by a polymerase chain reaction (PCR) according to the following protocol: the following are added to 4 µl of the reverse transcription reaction in a final volume of 50 µl: the reaction buffer (1X final concentration), 200 µM of each dNTP, 300 nM of forward and reverse primers, 1.25 U of GoTaq polymerase (Ref M3175, Promega, USA).

[0049] For the amplification of the variable part of the light chains, nine different primer pairs were used (MKRev2 to 8 + MKC5For) and three different pairs for those of the heavy chains (CA5: VHRev1 + VHFor, CH10: VHRev1 + MµCFor).

Table 7: Nucleotide sequences of the primers used for sequencing the heavy (VH) and light (VL) chains of the CA5 antibody

CA5 antibody		
Heavy chain (VH)		
Name	5'-3' sequence	SEQ ID NO
VHRev1	CGGGATCCTCTAGAGGTCCAACTGCAGGAGTCAGG	SEQ ID NO : 23
VHFor	CAGGGGCCAGTGGATAGAC	SEQ ID NO : 24
Light chain (VL)		
MKRev5	GACATTGTGATGACCCAGTCT	SEQ ID NO : 25
MKC5For	GGATACAGTTGGTGCAGCATC	SEQ ID NO : 26

Table 8: Nucleotide sequences of the primers used for sequencing the 5' part of the heavy (VH) and light (VL) chains of the CA5 antibody

CA5 antibody		
Heavy chain (VH)		
Name	5'-3' sequence	SEQ ID NO
CA5VH_Fw	CACTTTTACATGGTATCCAGTG	SEQ ID NO : 27
CA5VH_Rev	GTTTCTACTTGCAGCAATCCACT	SEQ ID NO : 28
Light chain (VL)		
CA5VL_Fw	GAWTCACAGRCCCAGGTTC	SEQ ID NO : 29
CA5VL_Rev	CCCAGTAAATCAGCAGTTTAGGA	SEQ ID NO : 30

Table 9: Nucleotide sequences of the primers used for sequencing the heavy (VH) and light (VL) chains of the CH10 antibody

CH10 antibody		
Heavy chain (VH)		
Name	5'-3' sequence	SEQ ID NO
VHRev1	CGGGATCCTCTAGAGGTCCAACTGCAGGAGTCAGG	SEQ ID NO : 23
MμCFor	GGGGAAGACATTTGGGAAGG	SEQ ID NO : 31
Light chain (VL)		
MKRev2	GATATTGTGATGACGCAGGCT	SEQ ID NO : 32

MKRev3	GATATTGTGATAACCCAG	SEQ ID NO : 33
MKRev4	GACATTGTGCTGACCCAATCT	SEQ ID NO : 34
MKRev6	GATATTGTGCTAACTCAGTCT	SEQ ID NO : 35
MKRev8	GACATCCAGCTGACTCAGTCT	SEQ ID NO : 36
MKC5For	GGATACAGTTGGTGCAGCATC	SEQ ID NO : 37

Table 10: Nucleotide sequences of the primers used for sequencing the 5' part of the heavy (VH) and light (VL) chains of the CH10 antibody

CH10 antibody		
Heavy chain (VH)		
Name	5'-3' sequence	SEQ ID NO
CH10VH_Fw	ATGGTGTTGGGGCTGAAGTG	SEQ ID NO : 38
CH10VH_Rev	CAGTTCATGGCGTAGGTATTGA	SEQ ID NO : 39
Light chain (VL)		
CH10VL_Fw	TTCTGGAYTTCAGCCTCCAG	SEQ ID NO : 40
CH10VL_Rev	GATTGGGAAGCATATTTGATGAG	SEQ ID NO : 41

[0050] The PCR program used is composed of an initial denaturation for 2 min at 95°C followed by 30 cycles of denaturation for 30 sec at 95°C, hybridization for 30 sec at 47°C and amplification for 1 min at 72°C and, finally, a final amplification for 5 min at 72°C. The PCR products obtained were desalted with the QIAquick®Gel extraction kit (Ref 28704, Qiagen GmbH, Germany), then ligated with the pGEMT easy vector plasmid (Ref A1360, Promega, USA) so as to be used to transform bacteria. The plasmid DNA extracted from various bacterial clones was sent for sequencing analysis (Macrogen Europe, the Netherlands).

[0051] The 5'-terminal nucleotide sequences of the VH and VL of the two antibodies were subsequently determined through the design of specific primers anchored in the leader sequences of the cDNAs (Fw primer). These primers were designed following the identification of homology by alignment between the VL and VH sequences previously obtained and the database of the IMGT/V-QUEST software (Brochet et al., Nucl. Acids Res., 36 : W503-508, 2008; Giudicelli et al., Cold Spring Harb Protoc., 2011(6) : 695-715, 2011) [3, 4] and extraction of the leader sequences of interest from IMGT/GENE-DB (Giudicelli et al., Nucl. Acids Res., 33 : D256-261, 2005) [5]. The reverse (Rev) primers were designed in the previously determined respective VH and VL sequences of each of the

antibodies. The protocol used to obtain the 5' part is the same as that described in the previous paragraph.

[0052] The consensus nucleotide sequences were deduced from the alignment of the sequences using the MultAlin software (Corpet, Nucl. Acids Res., 16(22) : 10881-10890, 1988) [6]. The transcription into polypeptide sequences and the annotation of the CDRs were carried out using the IMGT/V-QUEST software. The results are presented in tables 11 to 14.

Table 11: Nucleotide and peptide sequences of the heavy (VH) and light (VL) variable parts of the CA5 antibody

Antibody (CA5)	
Heavy chain (VH)	
Nucleotide sequence SEQ ID NO : 1	GAGGTGAAGCTGGTGGAAATCTGGAGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTT CTCTGAGACTCTCCTGTGCAACTTCTGGGTTACCTTCAGTGATTTCTACAT GGAGTGGGTCCGCCAGCCTCCAGGGAAGAGACTGGAGTGGATTGCTGCA AGTAGAAACAAAGCTAAGGATTATACAACAGAGTACAGTGCATCTGTGAA GGGTCGGTTCATCGTCTCCAGAGACACTTCCCAAAGCATCCTCTACCTTCA GATGAATGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCCATTTATTTCTGTGCAAGAGA TGCAAGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
Peptide sequence SEQ ID NO : 2	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFSDFYMEWVRQPPGKRLEWIAASR NKAKDYTTEYSASVKGRFIVSRDTSQSILYLQMNALRAEDTAIFYCARDARFAY WGQGTLVTVSA
Light chain (VL)	
Nucleotide sequence SEQ ID NO : 3	GACATTGTGATGTACAGTCTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAG AAGATTACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTAGCAAT CAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAA ACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTT CACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAA GGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGCTATCCTCG GACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA
Peptide sequence SEQ ID NO : 4	DIVMSQSPSSLAVSVGEKITMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLI YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVKAEDLAVYYCQQYYSYPRTFGGG TKLEIK

Table 12: Nucleotide and peptide sequences of the heavy (VH) and light (VL) variable parts of the CH10 antibody

CH10 antibody	
Heavy chain (VH)	
Nucleotide sequence SEQ ID NO : 5	GAGGTGCAGCTTGTTGAGTCTGGTGGAGGATTGGTGCAGCCTAAAGGGTC ATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATACCTACGCCATG AACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTTGCTCGCAT AAGAAGTAAAAGTAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGA CAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCACAAAGCATGCTCTATCTGCAAAT GAACAACTTGAAAAGTGGAGACACAGCCATGTATTACTGTGTGAGACAGG ATTACTACGGTAGTAGTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCA CAGTCTCCTCA
Peptide sequence SEQ ID NO : 6	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKSNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMYLYQMNNLKTEDTAMYYCVRQDY YGSSYFDYWGGQTTLTVSS
Light chain (VL)	
Nucleotide sequence SEQ ID NO : 7	GACATTGTGATGACTCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGACTCCAGGAGAT AGAGTCTCTCTTTCCTGCAGGGCCAGCCAGAGTATTAGCGACTACTTACAC TGGTATCAACAAAAATCACATGAGTCTCCAAGGCTTCTCATCAAATATGCTT CCCAATCCATCTCTGGGATCCCCTCCAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGT CAGATTTCACTCTCAGTATCAACAGTGTGGAACCTGAAGATGTTGGAGTGT ATTACTGTCAAATGGTCACAGCTTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCA AGCTGGAAATAAAA
Peptide sequence SEQ ID NO : 8	DIVMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQSISDYLHWYQQKSHESPRLLIKYASQSI SGIPSRFSGSGSGSDFTLINSVEPEDVGVYYCQNGHSFPYTFGGGKLEIK

Table 13: CDRs of the heavy (VH) and light (VL) variable parts of the CA5 antibody

VH-CDR1 (SEQ ID NO: 9)	GFTFSDFY
VH-CDR2 (SEQ ID NO: 10)	SRNKAKDYTT
VH-CDR3 (SEQ ID NO: 11)	ARDARFAY

et al., Nature, 341: 544-546, 1989) [7] which contains, under the control of a LacZ inducible promoter, a PelB signal sequence which, fused in reading frame with the gene of the recombinant antibody fragment, allows trafficking of the synthesized protein to the bacterial periplasm. In the periplasm, this signal sequence is eliminated by a peptidase.

[0056] After verification, by sequencing, of the quality of the constructs, the pSW1-CA5 and pSW1-CH10 plasmids were used to transform, by heat shock, HB2151 bacteria (T53040, Interchim, France) made competent (Li et al., Afr. J. Biotechnol., 9(50) : 8549-8554, 2010) [8].

Table 15: Nucleotide and peptide sequences of the CA5 scFv

CA5 scFv	
Nucleotide sequence SEQ ID NO : 19	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCAGGCGGCGGCCTGGTACAACCTGGTGGCT CACTGCGCCTGAGCTGCGCAACCAGCGGTTTTACCTTTAGCGATTTCTAC ATGGAATGGGTTCGCCAACCGCCGGGTAAGCGTCTGGAATGGATCGCG GCGAGCCGTAACAAGGCGAAAGATTATACCACTGAATATAGCGCGTCGG TGAAAGGTCGCTTCATTGTCTCGCGCGATACCAGCCAGTCGATTCTGTAT CTGCAAATGAATGCCCTGCGTGCCGAAGACACGGCCATCTACTTCTGTGC GCGTGATGCACGCTTTGCCTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACCGTT AGCGCCGGTGGTGGCGGTTCAAGTGGTGGCGGTAGCGGTGGCGGTGGC TCAGATATTCAGATGACCCAGACCCCGTCAAGCCTGGCGGTGTCAGTCG GCGAAGAGATTACTATGAGCTGTAAAAGCTCGCAGAGCCTGCTGTACTC ATCGAACCAGAAAAATTACCTGGCATGGTATCAACAGAAGCCGGGTGAG TCGCCGAAACTGCTGATCTACTGGGCCTCAACCCGTGAGAGCGGCGTAC CGGATCGCTTTACTGGCAGCGGCAGCGGCACGGACTTTACGCTGACGAT TAGCTCGGTGAAGGCCGAAGACCTGGCGGTTTATTATTGCCAACAGTAC TATAGCTACCCTCGTACCTTCGGCGGCGGCACGAAACTCGAGATTAAACA TCACCATCACCATCACTAACTCGAGATCAAGTAA
Peptide sequence SEQ ID NO : 20	QVQLQQSGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFSDFYMEWVRQPPGKRLEWIAA SRNKAKDYTTEYSASVKGRFIVSRDTSQSILYLQMNALRAEDTAIFYCARDAR FAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTPSSLAVSVGEEIT MSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIWASTRESGVDPDRFTGS GSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSPRTFGGGTKLEIKHHHHHH

Table 16: Nucleotide and peptide sequences of the CH10 scFv

CH10 scFv	
Nucleotide sequence SEQ ID NO : 21	CAGGTGCAGCTGCAGCAATCAGGCGGCGGCCTGGTCCAACCGAAAGGT AGCCTGAAACTGTCGTGCGCCGCCAGCGGCTTTACGTTCAACACTTACGC GATGAATTGGGTGCGTCAGGCGCCTGGTAAAGGCCTGGAATGGGTGGC ACGCATCCGTTCAAAAAGCAACAATTACGCGACGTATTATGCAGACAGC GTAAAAGATCGCTTTACCATCAGCCGTGATGATTACAGTCAATGCTGTA CCTGCAAATGAATAACCTGAAACTGAAGACACTGCGATGTATTATTGTG TTCGCCAGGACTATTACGGTAGCTCGTATTTGATTACTGGGGCCAAGGC ACCACCCTGACGGTGAGCTCGGGTGGCGGTGGCTCAGGTGGTGGTGGT AGCGGCGGTGGCGGTAGCGATATCCAGATGACCCAGACCCCGGCAACCC TGAGCGTTACCCCTGGTGACCGCGTTTCGCTGAGCTGCCGTGCCTCGCAG AGCATTTCCGACTATCTGCACTGGTATCAGCAAAAATCACACGAATCACC GCGTCTGCTGATTAAGTACGCCAGCCAATCGATTAGCGGTATTCCGAGCC GCTTTTCGGGCTCGGGTTCGGGCTCGGATTTTACCCTGTCAATTAATAGC GTAGAGCCGGAAGATGTAGGCGTCTACTATTGTCAGAACGGCCATTCAT TCCCGTACACGTTTGGCGGCGGCACCAAGCTCGAGATTAAGCATCACCAT CATCACCATTAACCTCGAGATCAAGTAA
Peptide sequence SEQ ID NO : 22	QVQLQQSGGGLVQPKGSLKLSAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKSNYYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTEDTAMYYCV RQDYYGSSYFDYWQGTTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTPATL SVTPGDRVSLSCRASQSIDYLVHWYQQKSHESPRLLIKYASQSIGIPSRFSGS GSGSDFTLSINSVEPEDVGVYYCQNGHSFPYTFGGGTKLEIKHHHHHH

b/ Production of the recombinant antibody fragments

- Bacterial culture

[0057] A preculture was prepared in 5 ml of 2xYT medium containing 50 µg/ml of ampicillin overnight at 37°C. The following day, 500 µl of this preculture were inoculated into 500 ml of the same medium and grown at 37°C at 150 RPM until an OD_{600nm} of 1.4 was obtained. The synthesis of the scFv was induced by adding 0.1 mM of IPTG for 16 h at 16°C at 150 RPM.

- Extraction

[0058] The culture medium was centrifuged for 30 min at 4500 g at 4°C. The remainder of the preparation was carried out at 4°C. To extract the bacterial periplasm, the pellet was resuspended and incubated in 10 ml of TES (0.2 M Tris, pH 8, 0.5 M EDTA, 0.5 M sucrose) for 30 min to which were then added 15 ml of TES diluted to ¼, followed by further incubation for 30 min. The bacterial extract was centrifuged for 30 min at 10 000g. The supernatant was dialyzed against PBS overnight. The dialyzed supernatant was immediately treated in order to purify the scFv or stored at -20°C until use.

[0059] The production of the scFv in the periplasm was analyzed by Western blotting using an anti-His-Tag HRP antibody (Ref R93125 Life Technologies, France) according to the manufacturer's recommendations for use.

- Purification

[0060] The periplasm was centrifuged for 20 min at 5 000 g at 4°C. The supernatant was incubated with HIS-Select® Nickel Affinity Gel (Sigma-Aldrich, MO, USA) with stirring for 1 h at 4°C. The gel was washed with a 0.05 M sodium phosphate buffer containing 0.3 M NaCl, pH8, then the same buffer with 20 mM of imidazole added thereto, until an OD_{280nm} close to 0 was obtained. The scFv was then eluted with a 0.05 M sodium phosphate buffer containing 0.3 M NaCl and 250 mM imidazole, pH8. The eluate was dialyzed against PBS overnight. It is stored at -20°C.

- Quality control

[0061] The purified scFv was analyzed by electrophoresis on a 15% polyacrylamide gel after staining with Coomassie blue and by exclusion chromatography on a Sephadex™ 75 10 /300 GL column (Ref 17-5174-01 GE Healthcare, Germany).

5/ Specificity

[0062] The specificity of the antibodies and of the scFv thereof was studied by the ELISA technique. Each hormone evaluated was prepared at the concentration of 10 µg/ml in a 0.1M sodium carbonate buffer, pH 9.6, and distributed in a proportion of 100 µl per well on an ELISA plate. The adsorption time was 18 hours at +4°C. After five washes, the wells were treated with 100 µl of PBS supplemented with 0.1% Tween and 1% BSA for 45 minutes at 37°C, then each antibody or scFv was distributed in a proportion of 100 µl/well and incubated for one hour at 37°C. On each hormone

evaluated, the antibodies and the scFvs were distributed at various concentrations according to a range of 10 to 250 µg/ml for the antibodies and of 10 to 150 or 200 µg/ml for the scFvs.

[0063] After five washes, a secondary antibody coupled to peroxidase (HRP) was distributed in a proportion of 100 µl/well and incubated for one hour at 37°C. Depending on the isotype of the monoclonal antibody studied, the secondary antibody was an anti-IgG1 HRP (Ref. 115-035-205, Jackson ImmunoResearch Laboratories Inc), an anti-IgG2a HRP (Ref. 115-035-206, Jackson Laboratories) or an anti-IgM HRP (Ref. 115-035-075, Jackson Laboratories). For the scFvs, an anti-His Tag HRP (Ref. R93125 Life Technologies, France) was used. After five washes, the enzymatic activity was revealed with TMB distributed in a proportion of 100 µl/well. The revealing time was from 5 to 30 min at ambient temperature depending on the rate of the reaction. After the reaction had been stopped with 1M H₂SO₄ (50 µl/well), the strength of the colored reaction (optical density) was measured using a spectrophotometer for ELISA plates.

[0064] For the CA5 and CH10 antibodies and the scFvs thereof, the percentage of cross reaction was calculated relative to the values obtained with ovine FSH (oFSH) considered to be the 100% reference value. The percentage of cross reaction was calculated conventionally by comparing the dose-response curves obtained with the concentration range of the antibody or of the scFv. On the basis of the curve obtained with the reference hormone:

- let A be the concentration giving 50% of the maximum optical density (ED 50). On the basis of the curve obtained with another hormone,
- let B be the concentration corresponding to the same optical density value as that used to define A.

The percentage of cross reaction is equal to A divided by B and multiplied by 100 : [(A/B) X 100].

- *Specificity of the CA5 antibody and of the scFv thereof*

[0065] Table 17 illustrates the percentages of cross reaction of the CA5 antibody with the α- and β-subunits (s.u.) of ovine FSH and the β- subunit of human FSH :

Table 17

CA5	oFSH	α-s.u. oFSH	β-s.u. oFSH	β-s.u. hFSH
Cross reaction	100%	6%	80%	50%

[0066] The CA5 antibody recognizes the ovine α -subunit very little, but strongly recognizes the β -subunit of ovine FSH (80%); it also cross reacts with the β -subunit of human FSH, less strongly (50%). Its specificity is anti-FSH β -subunit.

[0067] Table 18 illustrates the percentages of cross reaction of CA5 and of the CA5 scFv with porcine FSH (pFSH) and various human FSHs:

Table 18

	oFSH	pFSH	hFSH (Gonal F)	hFSH (Puregon)	hFSH (Fostimon)	hMG (Menopur)
CA5	100%	134%	128%	70%	76%	61%
CA5 scFv	100%	61%	ND	ND	10%	10%

[0068] The CA5 antibody exhibits strong recognition of porcine FSH and of the human FSH Gonal-F. It also cross reacts significantly with the other human FSHs between 61 and 76%. The CA5 antibody recognizes the FSHs tested better in their dimeric form, which tends to indicate specificity against a conformational epitope.

[0069] The CA5 scFv significantly recognizes pFSH (61%) and more weakly an hFSH (Fostimon) and hMG (Menopur). The cross reaction on the other two human FSHs could not be measured (ND) because of binding that was too weak. The binding of the CA5 scFv, just like that of the whole antibody, therefore appears to be dependent on the conformation of the hormone, which is probably modified during the adsorption onto the plastic of the ELISA plate.

[0070] The specificity of the CA5 scFv was evaluated with respect to porcine LH (pLH), ovine LH (oLH), bovine LH (bLH), eCG and the hCGs Chorulon and Endo 5000. The results are given in table 19:

Table 19

	oLH	pLH	bLH	eCG	Chorulon	Endo 5000
CA5 scFv	25%	29%	33%	ND	10%	ND

[0071] The binding of the CA5 scFv is significant with respect to the animal LHs with a cross reaction between 35% and 40%. Conversely, only the hCG Chorulon is weakly recognized (10%). The binding that was too weak on the other two hCG adsorbed did not make it possible to quantify cross reaction. These results reinforce the hypothesis of a specificity toward a conformational epitope,

given the biological effects of CA5 and of the scFv thereof obtained *in vitro* and *in vivo* on the hCG activity (see results in examples 2 and 3).

[0072] This hypothesis is reinforced by the results obtained by Western blotting by incubating the CA5 antibody on oFSH migrated on a 5% polyacrylamide gel under denaturing or non-denaturing conditions. Only the β -oFSH band was recognized under non-denaturing conditions and gave a significant signal. No signal was observed on the oFSH migrated under denaturing conditions.

[0073] An estimation of the dissociation constant K_d of the scFv, with respect to the various FSH, LH and CG studied, was calculated on GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA, version 5) using the "*One site - Specific binding*" function in a saturation binding model ("*saturation binding experiment model*", GraphPad PRISM software). The various values obtained are indicated in tables 20 and 21.

Table 20

CA5 scFv	oFSH	pFSH	hFSH Gonal-F	hFSH Puregon	hFSH Fostimon	hMG Menopur
K_d (10^{-6} M)	0.54	1.24	1.43	2.67	2.03	2.41

Table 21

CA5 scFv	oLH	pLH	hLH	eCG	hCG Chorulon	hCG Endo 5000
K_d (10^{-6} M)	1.95	2.47	2.43	4.07	3.80	3.14

[0074] Comparison of the dissociation constants K_d thus estimated indicates a greater affinity of the CA5 scFv for the ovine and porcine FSHs with a value of 0.54 and 1.24 μ M respectively. With the exception of the recombinant human FSH Gonal F (K_d 1.43 μ M), the CA5 scFv exhibits a lower affinity for the human FSHs (K_d of 2.03 to 2.67 μ M). In comparison with oFSH and pFSH, the CA5 scFv exhibits a medium affinity with respect to ovine LH and porcine LH (K_d of 1.95 and 2.47 μ M respectively). The K_d s estimated with respect to the hCGs and the eCG (K_d of 3.14 to 4.07 μ M) indicate a lower affinity of the CA5 scFv for these hormones.

- *Specificity of the CH10 antibody and of the scFv thereof*

[0075] Table 22 illustrates the percentages of cross reaction of the CH10 antibody with the α - and β - subunits (s.u.) of ovine FSH and the β -subunit of human FSH:

Table 22

CH10	oFSH	α -s.u. oFSH	β -s.u. oFSH	β -s.u. hFSH
Cross reaction	100%	43%	88%	40%

[0076] The CH10 antibody preferentially recognizes the β -subunit of ovine FSH (88%) and two times less the β -subunit of human FSH and the ovine α -subunit (40% and 43%). According to these results, the specificity of CH10 is anti-FSH β -subunit, preferentially anti-oFSH β -subunit. It recognizes to a lesser extent, but not insignificantly, the ovine α -subunit unlike the CA5 antibody. All of these results can lead to the hypothesis of an epitope involving mainly β but also α , on the region of linkage of the two subunits for example.

[0077] Table 23 illustrates the percentages of cross reaction of CH10 and of the CH10 scFv obtained with porcine FSH (pFSH) and various human FSHs:

Table 23

	oFSH	pFSH	hFSH (Gonal F)	hFSH (Puregon)	hFSH (Fostimon)	hMG (Menopur)
CH10	100%	24%	50%	71%	100%	48%
CH10 scFv	100%	175%	32%	67%	30%	61%

[0078] The CH10 antibody and the scFv thereof exhibit a strong recognition of the animal FSHs and a cross reaction ranging from 30 to 100% for the human FSHs.

[0079] The specificity of the CH10 scFv was evaluated with respect to porcine LH (pLH), ovine LH (oLH), bovine LH (bLH), eCG and the hCGs Chorulon and Endo 5000. The results are given in table 24:

Table 24

	oLH	pLH	bLH	eCG	Chorulon	Endo 5000
CH10 scFv	68%	63%	52%	ND	ND	ND

[0080] The binding of the CH10 scFv with respect to the animal LHs is significant with a cross reaction between 52% and 68%. Conversely, the binding that was too weak on the hCG and the eCG adsorbed did not make it possible to quantify a cross reaction. These results reinforce the hypothesis of a specificity toward a conformational epitope, given the biological effects of CH10 and

of the scFv thereof obtained *in vitro* and *in vivo* on the activity of the hCGs Chorulon and Endo 5000 (see results in examples 2 and 3).

[0081] An estimation of the dissociation constant K_d of the CH10 scFv, with respect to the various FSH, LH and CG studied, was calculated on GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA, version 5) using the "*One site - Specific binding*" function in a saturation binding model ("*saturation binding experiment model*", GraphPad PRISM software). The values obtained are indicated in tables 25 and 26.

Table 25

CH10 scFv	oFSH	pFSH	hFSH Gonal-F	hFSH Puregon	hFSH Fostimon	hMG Menopur
K_d (10^{-6} M)	2.85	5.22	1.82	11.5	1.59	7.36

Table 26

CH10 scFv	oLH	pLH	bLH	eCG	hCG Chorulon	hCG Endo 5000
K_d (10^{-6} M)	1.55	2.47	1.94	1.97	1.47	2.09

[0082] The dissociation constants K_d thus estimated indicate an affinity of the CH10 scFv both for the ovine and porcine FSHs (K_d of 7.51 and 5.22 μ M) and for the human FSHs Gonal F and Fostimon and the hMG Menopur (K_d of 1.82, 1.59 and 7.36 μ M respectively). The K_d s estimated with respect to the hCGs and the eCG (K_d of 1.47 to 2.09 μ M) indicate good affinity of the CH10 scFv for these hormones compared with the FSHs.

EXAMPLE 2: *IN VITRO* MEASUREMENT OF THE POTENTIATING EFFECT OF THE LIGANDS OF THE INVENTION ON THE BIOACTIVITY OF FSH

[0083] The demonstration of the potentiating effect of the ligands of the invention on the bioactivity of FSH was carried out by comparing the biological response obtained with various cell types or lines stimulated either with FSH alone or with the FSH / monoclonal antibody (MAb) complex.

[0084] In each of the cases, comparison of the dose-response curves obtained made it possible to quantify the potentiating effect *in vitro* of the MAb on the biological activity of the complexed FSH.

The statistical analysis of the results was carried out using the Prism software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA, version 5).

1/ On primary cultures of bovine granulosa cells

[0085] The potentiating effect of the CA5 and CH10 MAbs on the bioactivity of ovine FSH (oFSH) was first of all characterized on bovine granulosa cells endogenously expressing the bovine FSH receptor.

[0086] Hybridoma supernatants at the final concentration of 0.1 µg/ml of CA5 or CH10 antibody were incubated with a range of ovine or human FSH ranging from 3 ng/ml to 25 ng/ml, for 30 mn at 37°C.

[0087] The bovine granulosa cells were taken by ovarian puncture on cow ovaries from follicles having a diameter ranging from 2 to 6 mm, according to the protocol described by Chopineau et al. (Mol. Cell Endocrinol., 92(2) : 229-39, 1993) [8] and Wehbi et al. (Endocrinology, 151(6) : 2788–2799, 2010) [9]. The bovine granulosa cells in suspension in a McCoy's 5A medium (Lonza, Belgium, reference BE12-688F), prepared at 80 000 cells per 0.5 ml, were stimulated for 3 hours at 37°C, with stirring, in the presence of 48 µg/ml of IBMX (Sigma Aldrich, France, reference I5879), with a range of FSH of from 3 ng/ml to 25 ng/ml, alone or pre-complexed with a monoclonal antibody according to the protocol above. The biological response measured was cAMP secretion.

[0088] After centrifugation, the cAMP produced was assayed in the culture supernatant using an ELISA kit (Biomedical Technologies Inc., MA, USA, BT-730).

[0089] The results are presented in figure 1.

[0090] The results show an amplification of cAMP secretion by a factor of 1.3 times for CA5 and by a factor of 5.5 times for CH10 on the activity of ovine FSH. The statistical analysis by two-way analysis of variance (two-way ANOVA, GraphPad PRISM software) shows a significant effect ranging from $p < 0.05$ (*) for CA5 to $p < 0.01$ (**) and $p < 0.001$ (***) for CH10.

2/ On HEK 293 cell line stably transfected with the human FSH receptor

[0091] The potentiating effect of the MAbs on the FSH of various species was measured on HEK 293 cells stably expressing the human FSH receptor. This system made it possible to measure the cAMP production following activation of the FSH receptor after a stimulation with FSH alone or with the FSH / MAb complex for one hour at 37°C.

[0092] For this, 60 000 cells were distributed into wells of 96-well plates (Becton Dickinson, NJ, USA, reference 353072) and cultured for 24 h at 37°C, 5% CO₂ in a humid atmosphere, in 100 µl of MEM medium (Ozyme, France, reference BE12-611F) containing 10% FCS (Lonza, Belgium, reference DE14-801F), 1% penicillin/streptomycin (Sigma Aldrich, France, reference P-4333) and 400 µg/ml of G418 (Sigma Aldrich, France, reference A1720). After 2 h of weaning in MEM medium, the cells were stimulated for 1 h at 37°C. The culture supernatant was recovered and assayed using an ELISA kit (Biomedical Technologies Inc., MA, USA, BT-730). The results express the amount of cAMP secreted at the end point. They were analyzed using the Prism software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA, version 5).

[0093] Figure 2 represents the potentiating effect of the CA5 and CH10 monoclonal antibodies on the bioactivity of ovine FSH (oFSH) *in vitro* on HEK 293 cells stably transfected with the human FSH receptor. For this, the cells were stimulated either with a range of from 3 ng/ml to 32.5 ng/ml of ovine FSH, or with the same FSH range points previously incubated, for 30 minutes at 37°C, with the monoclonal antibody (final concentration 0.1 µg/ml) before the stimulation of the cells. A two-way analysis of variance (two-way ANOVA, GraphPad PRISM software) made it possible to compare the dose-response curves obtained with the FSH alone or with the FSH/monoclonal antibody complex. The CA5 antibody showed a potentiating effect ranging from 160% to 200% on the activity of oFSH; this effect is significant for the 32.5 ng/ml concentration of oFSH ($p < 0.05$). The CH10 antibody exerts a greater potentiating effect on oFSH for all of the concentrations tested ranging from 225% for the 3 ng/ml point ($p < 0.01$) to 260% for the 10 ng/ml and 33 ng/ml points respectively ($p < 0.001$).

3/ On HEK 293 cell line stably transfected with the human FSH receptor and with the Glosensor[®] system

[0094] The potentiating effect of the MABs on the FSHs of various species was measured in real time on HEK 293 cells stably expressing the human FSH receptor and the GloSensor™ vector (Promega, France). This cell system made it possible to monitor the cAMP production following stimulation of the FSH receptor with the agonist (FSH alone or FSH / monoclonal antibody complex) in real time. Following the binding of the cAMP on the GloSensor™ protein, the GloSensor™ substrate (Promega, France, reference E1291) was hydrolyzed and resulted in an emission of luminescence measured by means of a PolarStar Optima reader (BMG Labtech, Germany) and expressed in RLU (Relative Luminescence Units). This stable line was developed by the Biology and Bioinformatics of Signaling Systems team at the INRA [French National Institute for Agricultural

Research] center, Val de Loire, 37380 Nouzilly, France) and was kindly made available for these assays.

[0095] For this, the HEK 293 cells were cultured in a proportion of 80 000 cells per well of a transparent-bottom, white 96-well microplate (Dominique Dutscher, France, reference 655903) and cultured in 100 µl of MEM medium (Ozyme, France, reference BE12-611F) supplemented with 10% FCS (Lonza, Belgium, reference DE14-801F), 1% penicillin / streptomycin (Sigma Aldrich, France, reference P-4333), 200 µg/ml of hygromycin B (Life Technologies™, France, reference 10687010) and 400 µg/ml of G418 (Sigma Aldrich, France, reference A1720) overnight. After 2 h of weaning in 100 µl of MEM medium supplemented with 1% BSA (PAA, France, reference K45012) and containing 4% of GloSensor™ substrate for 2 h at ambient temperature in the dark, the plate of cells was placed in the PolarStar Optima reader and a first reading was carried out for 5 minutes in order to measure the basal level of luminescence. The plate was then removed from the reader and 11 µl of ligand (FSH alone or FSH / monoclonal antibody complex) were added thereto so as to obtain the concentrations indicated. The luminescence emitted was then measured for approximately 1 h 30.

[0096] The results obtained were analyzed using the Prism software (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA, USA, version 5). The non-linear function "log (agonist) versus response" was used to plot the response as a function of the FSH concentration. This made it possible to characterize and compare the EC50 for the FSH alone and the FSH complexed with the monoclonal antibody. For each example, the significant effect of the FSH / potentiating antibody complex was measured by two-way analysis of variance (two-way ANOVA, GraphPad PRISM software) by comparing the two curves in their entirety.

- CA5 monoclonal antibody

[0097] Figure 3 illustrates the cAMP production kinetics curves expressed in relative luminescence units as a function of time (in minutes) obtained at the concentrations 0 - 0.1 - 0.3 – 1 and 3 nM of ovine FSH alone or complexed with the CA5 antibody. It is observed that the cells "stimulated" by the antibody alone, without FSH, show no response: the luminescent signal remains at its basal level (curve 3A). The CA5 antibody alone exerts no agonist or antagonist effect on the human FSH receptor expressed by the HEK 293 cells. Conversely, the CA5 monoclonal antibody (final concentration 6 nM), complexed with oFSH very significantly and notably amplifies the stimulating activity of the hormone. An increase in the maximum cell response of 350% and 330% at the concentrations of 0.1 and 0.3 nM of oFSH (curves B and C) and an increase of 230% and 140%

respectively for the concentrations of 1 and 3 nM of oFSH (curves D and E) are thus observed. The amplitude of the potentiating effect becomes less with the higher concentrations of oFSH (1 and 3 nM) because of a saturation of the cell response and of the luminescent signal at 11000 RLU in this case. The EC50 value measured by GraphPad Prism is $2.36 \times 10^{-9} \text{M}$ for oFSH and $2.83 \times 10^{-10} \text{M}$ for the oFSH/CA5 complex, reflecting an increase of one unit of LogEC50 (from $10^{-8.6}$ to $10^{-9.54}$) when the FSH is complexed with the CA5 antibody. The difference between the two curves of oFSH compared with oFSH/CA5 is highly significant for all of the oFSH doses tested ($p < 0.001$).

[0098] The potentiating effect of the CA5 antibody measured on porcine FSH is illustrated by figure 4. An increase of 190% of the maximum response at 0.03 nM of pFSH is observed when said pFSH is complexed with the CA5 antibody (final concentration 6 nM) (curve A), but this increase is not significant. The potentiating effect reaches 250% at the 0.1 nM concentration of pFSH (curve B) and is significant ($p < 0.01$). The level of response obtained with 0.03 nM pFSH complexed with CA5 is equivalent to that obtained with 0.1 nM pFSH alone (500 RLU compared with 585 RLU respectively), which means that the 0.03 nM pFSH / CA5 complex induces the same amplitude of response as the pFSH alone at a concentration 3.3 times higher (0.1 nM; i.e. 0.5 Log).

[0099] Finally, the potentiating effect of CA5 was studied on the activity of recombinant human FSH (Gonal-F, Serono laboratory). Figure 5 illustrates the cAMP production kinetics curves expressed in relative luminescence units as a function of time (minutes) obtained during a stimulation with the concentrations 0.03 - 0.1 - 0.2 - 0.3 nM of FSH alone or complexed with the CA5 antibody (6 nM). A potentiating effect of 235% was observed with the 0.03 nM hFSH concentration, of 200% was observed with 0.1 and 0.2 nM of hFSH, then of 170% was observed with the highest hFSH concentration of 0.3 nM because of a saturation of the cell system (maximum 10530 RLU). The EC50 calculation by GraphPad Prism indicated a value of $5.86 \times 10^{-10} \text{M}$ for hFSH and of $1.36 \times 10^{-10} \text{M}$ for the hFSH/CA5 complex, reflecting an increase of 0.63 in LogEC50 (from $10^{-9.23}$ to $10^{-9.86}$) when the FSH is complexed with the CA5 antibody. The potentiating effect of the CA5 scFv was also studied on the bioactivity of hFSH at 0.01 nM. A significant increase of 160% ($p < 0.01$) was obtained at the scFv concentration of 36 nM (figure 5). This increase was similar to that of the divalent whole CA5 antibody. This result means that the monovalent fragment has the same FSH-activity-potentiating properties as the CA5 antibody.

[0100] Although significant ($p < 0.001$), the potentiating effect of the CA5 antibody on the bioactivity of human FSH remains smaller than on the bioactivity of ovine FSH for which an increase of one Log unit was obtained between the EC50 of oFSH and that of the oFSH / CA5 complex.

- CH10 monoclonal antibody

[0101] The modulatory effect of the CH10 antibody was studied on ovine FSH (oFSH) and on human FSH (hFSH) (Gonal F, Serono laboratory).

[0102] Figure 6 illustrates the amplifying effect of the CH10 antibody (10 nM) on the bioactivity of oFSH prepared at the concentrations of 0.01 – 0.03 and 0.1 nM. On the low concentrations (0.01 and 0.03 nM) an increase of 185% of the cell response is obtained with the oFSH / CH10 complex (curves A and B). At the oFSH concentration of 0.1 nM, the increase is 312% with the oFSH / CH10 complex (curve C). These increases are very significant ($p < 0.001$).

[0103] The potentiating effect of CH10 (1.3 nM) was measured on human FSH prepared at from 0.1 nM to 3 nM (figures 7A and B). A moderate but significant ($p < 0.001$) increase ranging from 140% to 150% was observed. The EC50 values measured by GraphPad Prism were 2.85×10^{-10} M for hFSH and 3.17×10^{-10} M for the hFSH / CH10 complex (figure 7C).

[0104] The potentiating effect of CH10 is exerted more specifically on ovine animal FSH. A weak effect of the CH10 antibody was observed on human FSH.

EXAMPLE 3: *IN VIVO* MEASUREMENT OF THE POTENTIATING EFFECT OF THE LIGANDS OF THE INVENTION ON THE BIOACTIVITY OF FSH AND LH/CG IN THE RAT MODEL

[0105] After having been characterized *in vitro*, the potentiating effect of each monoclonal antibody was characterized *in vivo*, in the female rat for their effect on the bioactivity of FSH and in the male rat for their effect on the bioactivity of LH/CG, that they also recognize.

[0106] In order to measure the FSH bioactivity, the protocol used was that of the biological assay described by Steelman and Pohley (Steeleman SL, Pohley FM. Endocrinology, 53 : 604-616. 1953) [12]. In order to measure the LH bioactivity, the protocol used was that of the assay described by Scobey et al. (Scobey et al., Reprod. Biol. Endocr. 3 : 61, 2005) [13].

[0107] The effect of the antibodies on the FSH activity was evaluated using ovine and human FSHs. The effect of the antibodies on the LH activity was evaluated on two preparations of hCG (human chorionic gonadotropin).

[0108] The statistical analysis was carried out with the GraphPad Prism software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA, version 5). Since the results related to experiments carried out on batches of five animals, a non-parametric, one-way analysis of variance (Kruskal Wallis test), followed by Dunn's correction, was applied or a non-parametric t-test (Mann-Whitney test). For the

results relating to larger numbers (n>30) resulting from the compilation of several bioassays, a parametric test (unpaired Student's t test) followed by a Bonferroni correction was applied.

1/ Potentiating effect of the antibodies on the bioactivity of FSH in the female rat

[0109] The potentiating effect of the CA5 and CH10 antibodies and of the scFv thereof was studied on ovine FSH and on various preparations of human FSH used in human reproduction, Gonal-F and Puregon (recombinant FSHs from the Merck Serono and Merck Schering-Plough laboratories respectively), and Fostimon and Menopur (extracted FSHs sold by the laboratories Genevrier and Merck Schering-Plough respectively).

[0110] As described in the protocol of Steelman and Pohley, 21-day-old immature female rats received, for three consecutive days, two injections, in the morning and the evening, of 100 µl of a mixture of hCG and FSH comprising a constant amount of hCG (3.5 IU) supplemented with a variable amount of FSH ranging from 0.5 to 1.5 IU for the human FSH (Gonal F, Puregon, Fostimon, Menopur) or from 0.5 to 2 µg for the ovine FSH (extracted hormone). Injections were carried out subcutaneously into the nape of the neck. Each experiment comprised a minimum of four batches: one batch treated with physiological saline (serum Φ), one batch treated with the antibody or the scFv alone, one batch treated with the hCG+FSH mixture, and one batch treated with the hCG/FSH mixture supplemented with 2 µg of purified scFv antibody.

[0111] In the case of a treatment with the hormone/antibody or scFv complex, before the injection, the FSH + antibody mixture was preincubated for 20 minutes at 37°C or at ambient temperature, without distinction, and then added to the hCG. The hCG can without distinction be mixed with the FSH during the incubation of the complex.

[0112] On the fourth day, the female rats were weighed, and their ovaries were taken, dissected and then weighed. The results are expressed in milligram of ovary/100 grams of body weight. The increase in the weight of the ovaries is proportional to the amount of bioactive FSH injected. This makes it possible to quantify and compare the bioactivity of the same amount of hormone injected alone or as a complex with an antibody.

[0113] Comparison of the bioactivity of the FSH injected alone or complexed with the antibody or with the scFv makes it possible to measure the differential of the response and to thus quantify the potentiating effect of the antibody or of the scFv thereof.

Effect of the CA5 antibody and of the scFv thereof

[0114] Figure 8A illustrates a representative example of the effect of the CA5 antibody on the ovine FSH bioactivity. Each batch comprised five females. The batch treated with the CA5 antibody injected alone exhibited the same mean weight of the ovaries as the females of the control batch having received physiological saline (25.6 mg and 29.15 mg respectively). The batch having received the conventional hormonal treatment (3.5 IU hCG + 0.5 µg oFSH) gave a mean weight of the ovaries of 85.7 mg significantly higher than the control batch ($p < 0.05$). The batch treated with the ovine FSH precomplexed with the CA5 antibody exhibited a mean weight of 198 mg, i.e. a very significant increase in the FSH bioactivity of 231% compared with the batch having received the conventional hormonal treatment ($p < 0.0001$). The potentiating effect of CA5 on the activity of ovine FSH, *in vivo*, was analyzed on several experiments, all of the results of which are presented in table 27. The increase in the mean weight of the ovaries, recorded on three experiments, following a stimulation with the hormone / CA5 complex, is highly significant ($p < 0.0001$).

Table 27

batch	Mean $\pm$ sem	numbers	statistics
Serum Φ	25.6 $\pm$ 2.4	13	NS
CA5	29.15 $\pm$ 4.6	15	
hCG+oFSH	98.12 $\pm$ 6.37	13	*** $p < 0.0001$
hCG+oFSH+CA5	165.8 $\pm$ 11.54	12	

[0115] The effect of CA5 on the human FSHs was also analyzed on large numbers over the course of several experiments. The results are presented in table 28 below.

Table 28

batch	Mean $\pm$ sem	numbers	statistics
hCG+hFSH	73.93 $\pm$ 1.525	77	*** $p < 0.0001$
hCG+hFSH+CA5	128.3 $\pm$ 4.323	80	

[0116] The increase in the mean ovary weight recorded in the females treated with the hFSH Gonal F / CA5 complex is 173%: the mean weight of the ovaries goes from 73.93 mg in the females having received a conventional treatment to 128.3 mg in the females having been treated with the hormone/CA5 complex. This difference is highly significant ($p < 0.0001$, unpaired t-test).

[0117] Finally, the potentiating effect was studied on two other preparations of human FSH (Puregon and Fostimon). The results shown in figure 8B are a representative example. A significant increase of 153% was recorded on the activity of the human FSH Puregon ($p<0.05$) and of 142% on the activity of the human FSH Fostimon (NS). In comparison, the increase recorded on the activity of the human FSH Gonol F was 179% in this experiment ($p<0.05$).

[0118] In conclusion, the CA5 antibody exerts a major potentiating effect on ovine FSH and a potentiating effect that is also considerable on the activity of human FSH, originating from various pharmaceutical preparations.

[0119] The effect of the CA5 scFv was studied in the same protocol as the whole antibody. Figure 9A shows the results obtained. The same potentiating effect on the activity of the human FSH Gonol F was obtained with the whole antibody or with the scFv thereof, said effect being significant ($p<0.05$).

[0120] Various methods of injection of the hormone / scFv mixtures were evaluated and compared with the conventional protocol (subcutaneous injection). Thus, a bioassay for the purpose of comparing an intraperitoneal injection of the hormonal mixture with an intraperitoneal injection of the hormonal mixture followed by a second, delayed, injection of the CA5 scFv 15 minutes later (figure 9A) was carried out. In this case, an increase of 146% was obtained in the females treated with the hormone/scFv complex with a mean weight of the ovaries going from 61 mg (batch hCG+hFSH Gonol F) to 89 mg (batch scFv then hCG+hFSH Gonol F). These results are significant since they demonstrate that the potentiating effect of the CA5 scFv can be set up *in vivo* even if the scFv is injected alone, independently of the hormone and at a later time. The hormone / scFv complex can become formed *in vivo* in the animal treated.

[0121] The potentiating effect of the CA5 scFv was also studied on the activity of the human FSHs Fostimon and Puregon (figure 9B). A significant increase of 140% was obtained on the activity of the FSH Puregon ($p<0.05$) and a non-significant increase of 126% was obtained on the activity of the FSH Fostimon (NS).

Effect of the CH10 antibody and of the scFv thereof

[0122] The potentiating effect of CH10 on the activity of ovine FSH, *in vivo*, was analyzed during several experiments, all of the results of which are presented in figure 10A. Comparison on three experiments of the response between the female rats treated with the hCG+oFSH mixture and those treated with the hormone / CH10 complex demonstrates a significant increase of 145% ($p<0.01$).

The mean weight of the ovaries recorded was 87.55 ± 3.724 mg in the females treated with the hCG+oFSH mixture (n=12) to 126.6 ± 9.6 mg/100 g of body weight in the female rats treated with the hormone / CH10 complex (n=13). No effect of the CH10 antibody alone was observed on the ovarian response.

[0123] The potentiating effect of CH10 on the human FSH Gonal-F was also analyzed on large numbers over the course of several experiments. The results are presented in table 29 below and in figure 10B.

Table 29

batch	Mean $\pm$ sem	numbers	statistics
hCG+hFSH GONAL F	73.93 ± 1.525	77	*** p<0.0001
hCG+hFSH Gonal F+CA5	128.3 ± 4.323	80	

[0124] An increase of 170% in the mean weight of the ovaries was recorded in the females treated with the Gonal F/CH10 complex. This difference is highly significant (p<0.0001, unpaired t-test).

[0124] The potentiating effect of CH10 was also investigated on the human FSHs Puregon and Fostimon (figure 11A). A significant increase of 145% and 174% was obtained respectively (p<0.05). Figure 11B shows the effect of the hFSH Gonal F / CH10 scFv complex by conventional subcutaneous injection and by time-delayed intraperitoneal injection. A significant increase of 160% (p<0.05) was obtained by conventional injection and an increase of 150%, although not significant, was obtained by independent intraperitoneal injections of the CH10 scFv and of the hFSH. The potentiating effect of the CH10 scFv can thus become set up *in vivo*, whether it is injected separately or preincubated with the hormone.

Potentiating effect of the antibodies on the bioactivity of LH/CG in the rat

[0126] Because of the very high cost of ovine LH, these biological assays were carried out with hCG, which is readily available, in a very pure and inexpensive form. The effect of the antibodies was studied on two preparations of extracted human hCG (human chorionic gonadotropin), one used in human reproduction in the context of assisted reproductive technology treatments: ENDO 5000 (Schering-Plough laboratory) and the other used in veterinary medicine: Chorulon (MSD laboratory).

[0127] According to the protocol of Scobey et al. [13], the bioactivity of LH or of hCG was quantified with respect to the increase in weight of the seminal vesicles, the development of which is

androgen-dependent. The weight varies proportionally to the activity of the hCG and thus makes it possible to quantify and compare the biological activity of the hormone injected alone or complexed with the antibody studied. The protocol was carried out with 25-day-old young rats that were injected subcutaneously, once a day for four days, with 100 µl of 1.5 IU of hCG or of a mixture of 1.5 IU hCG + 2 µg of antibody, preincubated for 20 min at 37°C. On the fifth day, the rats were weighed and then sacrificed. Their seminal vesicles (SVs) were removed, dissected and weighed. The weight of the seminal vesicles is expressed in mg/100 g of body weight in order to be able to compare and combine the results obtained with various batches. In each experiment, each of the conditions was tested on a batch of five rats. The same experiment was repeated several times.

[0128] The effect of CA5 on the two preparations of hCG: Chorulon and Endo 5000 is shown in figure 12. Histogram A is a representative example of a bioassay carried out on six batches of five rats. A very significant potentiating effect ($p < 0.0001$, Krustal and Wallis test) was obtained with the hCG Chorulon / CA5 complex with an increase of 196% in the weight of the seminal vesicles compared with the batch treated with hCG alone. A significant effect was also obtained with the hCG ENDO 5000 / CA5 complex with an increase in the weight of 193% ($p < 0.01$). It is observed that the batch treated with the CA5 antibody alone shows no change in the weight of the seminal vesicles compared with the control animals treated with physiological saline: the antibody alone exerts no effect on the target organ contrary to the complex.

[0129] The sum of the results obtained during the repetitions of this bioassay with the two hCGs confirms a highly significant potentiating effect ($p < 0.0001$, unpaired t-test) of the hormone / CA5 complex:

- on numbers of 53 and 56 animals respectively, the mean weight of the SVs was 28.8 mg/100 g in the rats treated with the hCG Chorulon and 46.7 mg/100 g in the rats treated with the complex (increase of 162%) (figure 12B);
- on numbers of 26 and 30 animals respectively, the mean weight of the SVs was 24.64 mg/100 g in the rats treated with hCG ENDO 5000 and 48.13 mg/100 g in the rats treated with the complex (increase of 195%) (figure 12C).

[0130] The CH10 antibody also exhibited a significant potentiating effect on the hCG Chorulon and the hCG ENDO 5000, *in vivo*, in the rat.

[0131] Figure 13A illustrates a representative case of a bioassay carried out on six batches of five rats. A very significant potentiating effect ($p < 0.0001$, Krustal and Wallis test) was obtained with the

hCG Chorulon / CH10 complex with an increase of 193% in the weight of the seminal vesicles compared with the batch treated with hCG alone. A significant effect was also obtained on the batch treated with the hCG ENDO 5000 / CH10 complex with an increase in the weight of 199% ($p < 0.0001$). It is observed that the batch treated with the CH10 antibody alone shows no change in the weight of the seminal vesicles compared with the control animals treated with physiological saline. CH10 not complexed to the hormone thus has no specific effect on the target organ.

[0132] The compilation of the results obtained during the repetitions of this bioassay with the two hCGs confirms a highly significant potentiating effect ($p < 0.0001$, unpaired t-test) of the hormone / CH10 complex:

- on numbers of 34 and 35 animals respectively, the mean weight of the SVs was 29.6 mg/100 g in the rats treated with the hCG Chorulon compared with 50.04 mg/100 g in the rats treated with the complex (increase of 169%) (figure 13B);

- on numbers of 13 and 15 animals respectively, the mean weight of the SVs was 24.64 mg/100 g in the rats treated with the hCG ENDO 5000 and 51.39 mg/100 g in the rats treated with the complex (increase of 208%) (figure 13C).

EXAMPLE 4: *IN VIVO* MEASUREMENT OF THE POTENTIATING EFFECT OF THE LIGANDS OF THE INVENTION ON THE BIOACTIVITY OF ENDOGENOUS GONADOTROPINS IN EWES

[0133] After having demonstrated and characterized the potentiating effect *in vivo*, of the CA5 and CH10 monoclonal antibodies, in a rodent (small animal), the objective was to study the effect of each antibody on the activity of FSH in productive livestock, which are larger: ewes.

[0134] For this, a study was carried out on pubescent, Ile de France, ewes, all of the same age, with the aim of evaluating the potentiating effect of the antibodies on the treated ewes' own hormones (endogenous hormones). The study of the specificity showed strong binding of the CA5 and CH10 antibodies for ovine FSH and more variable binding for ovine LH. For this purpose, a treatment comprising only injection of an antibody alone was developed in order to evaluate the efficacy thereof.

[0135] In the protocols set up in ewes, each antibody was thus injected alone and not preincubated with the exogenous FSH, as was done in the studies in the female rat. Furthermore, each antibody was injected into ewes free of any prior stimulation of the ovary: the animals received no hormonal treatment for stimulating ovulation with a gonadotropin prior to the injection of the antibody.

[0136] The potentiating effect of the anti-FSH antibodies CA5 and CH10 was evaluated during protocols carried out right in the middle of the sexual season (January) or at the end of the sexual season (end of March). The protocols were all carried out on ewes in which the ovulatory cycle was presynchronized by implanting a vaginal sponge impregnated with a progestogen (45 mg of fluorogestone acetate (FGA) – MSD) for 14 days. The potentiating effect was analyzed by comparing the ovulatory response (number of ovulations) and the establishing of one or more functional corpora lutea of good quality (size of the progesterone secretion) in control ewes (physiological saline batch), ewes stimulated with a porcine FSH treatment (FSH batch) and ewes stimulated with an antibody alone (antibody batch).

[0137] In each protocol, a plasma LH assay was carried out by the ELISA method in order to detect and date the pre-ovulatory peak of LH. To evaluate the ovulatory response, an endoscopic observation of the ovaries was carried out by laparoscopy, under anesthesia, eight days after withdrawal of the vaginal sponge, in order to count the number of corpora lutea and to observe their appearance.

[0138] To evaluate the functionality and the quality of the corpus luteum or corpora lutea, a quantitative progesterone ELISA assay was carried out using daily blood samples from the 1st to the 21st day after withdrawal of the sponge.

[0139] All the statistical analyses were carried out with the GraphPad Prism Version 5.0 software (GraphPad, San Diego, CA, USA).

CA5 antibody

[0140] The potentiating effect of the CA5 antibody (IgG) was evaluated in two protocols (1 and 2) in the sexual season period and at the end of sexual season.

In protocol 1, carried out at the end of sexual season:

[0141]

- the "CA5 antibody" batch (n=6) received three injections of purified CA5, intramuscularly: 2 mg 4 days before the withdrawal of the sponge, 1 mg before the withdrawal and 1 mg at the time of the withdrawal of the sponge;
- the "control" batch (n=5) received an injection of physiological saline, intramuscularly, 24 h before the withdrawal of the sponge;

- the "FSH" batch (n=5) received an intramuscular injection of 100 µg of porcine FSH (pFSH) 24 h before the withdrawal of the sponge and of 90 µg 12 h before the withdrawal of the sponge.

[0142] The analysis of the ovulatory response gave the results presented in table 30 below.

Table 30

	Serum Φ batch	FSH batch	CA5 alone batch	Statistics
Number of ewes per batch	5	5	6	
Number of ewes having ovulated per batch	2/5 (40%)	2/5 (40%)	2/6 (35%)	NS
Number of corpora lutea per ewe having ovulated	1.5 $\pm$ 0.7	3 $\pm$ 2.8	1.5 $\pm$ 0.7	NS
Moment of the LH peak (hours after withdrawal)	72 $\pm$ 17	60 $\pm$ 0	78 $\pm$ 25	NS

[0143] The statistical analysis was carried out by means of a Fisher's exact test.

[0144] Compared with the control and FSH batches, the results obtained in the CA5 batch do not show any significant effect on the ovulatory response. None of the parameters measured shows a trend.

[0145] The progesterone secretion profile during the luteal phase obtained in the three batches is illustrated in figure 14. For each individual, the progesterone concentration values (ng/ml) were standardized with respect to the number of corpora lutea. Each curve represents the mean of the progesterone values obtained in the females of each batch at a time t.

[0146] A significant effect of the CA5 antibody was observed on the strength of progesterone secretion per corpus luteum and on the start of the establishing thereof (figure 14A). An effect is observed on the CA5 curve, compared with the curves of the FSH and serum Φ batches, a beginning of progesterone secretion as early as D4 followed by a significant increase in the secretion which is maintained throughout the luteal phase until the end of cycle. The mean progesterone values at D10 are 1.38 ng/ml - 0.92 and 0.52 ng/ml respectively for the CA5, FSH and serum Φ batches and 2.58 – 1.7 and 1.18 ng/ml at D15. The comparison of the three curves was carried out using a paired non-parametric t test (Wilcoxon test). Thus, the curve of the CA5 batch is higher than the curve of

the FSH batch and significantly different ($p < 0.01$), likewise with the curve of the control batch ($p < 0.001$). The curve of the FSH batch is higher and significantly different than that of the control batch ($p < 0.001$).

[0147] To quantify this significant and constant increase in the level of progesterone secretion until the end of cycle in the ewes under CA5 stimulation, the area under the curve (AUC) was calculated with the GraphPad Prism version 5.0 software. The results are shown in figure 14B and show that the AUC of the CA5 curve (23.61 arbitrary units) tends to be higher than the AUC of the serum Φ curve (8 units), but this difference is not significant. Likewise, the AUC of the FSH curve (12 units) is not significantly different than the control curve.

[0148] In conclusion, the injection of CA5 in ewes gives the same results as a conventional treatment with FSH in terms of ovulation induction, but enables faster establishment of progesterone secretion and the maintaining of a more effective functional corpus luteum with a higher circulating progesterone level, guaranteeing a better success of the early embryonic development and the maintaining of gestation (decreased risk of abortion).

In protocol 2, carried out in the sexual season:

[0149]

- the "CA5 antibody" batch (n=7) received a single intramuscular injection of 2 mg of CA5 antibody 24 h before withdrawal of the sponge;
- the "control" batch (n=9) received an injection of physiological saline, intramuscularly, 24 h before the withdrawal of the sponge;
- the "FSH" batch (n=11) received an intramuscular injection of 100 μ g of porcine FSH (pFSH) 24 h before the withdrawal of the sponge and of 90 μ g 12 h before the withdrawal of the sponge.

[0150] The analysis of the ovulatory response gave the results presented in table 31 below. The statistical analysis was carried out by means of a Fisher's exact test.

Table 31

	Serum Φ batch	FSH batch	CA5 alone batch	Statistics
Number of ewes per batch	9	11	7	

Number of ewes having ovulated per batch	4/9 (44%)	4/11 (36%)	7/7 (100%)	***, p<0.0001
Number of corpora lutea per ewe of the batch	0.67 ± 0.3	0.9 ± 0.5	1.5 ± 0.4	NS, p=0.06
Number of corpora lutea per ewe having ovulated	1.5 ± 0.3	3 ± 1.4	1.5 ± 0.4	NS
Moment of the LH peak (hours after withdrawal)	64 ± 13	56 ± 7	57 ± 4.4	NS

[0151] Compared with the control and FSH batches, the results obtained in the CA5 batch show a very significant effect of the antibody injected alone on the ovulatory response. Indeed, 100% of the females (7/7) having received an injection of 2 mg of antibody ovulated, compared with 44% and 36% respectively for the serum Φ batch and the FSH batch ($p<0.0001$, Fisher's exact test). The number of corpora lutea obtained per female on the total numbers of the batch is likewise greater in the "CA5" batch, almost significantly ($p=0.06$, Mann-Whitney t test): 1.5 corpora lutea compared with 0.9 (FSH) and 0.67 (serum Φ) respectively. The mean number of corpora lutea per female having ovulated is not significantly different between the three batches.

[0152] The mean moment of appearance of the LH peak is not significantly different between the three batches. Despite everything, a tendency toward less variability in the arrival of the LH peak (and thus in the moment of ovulation) is observed in the CA5 batch compared with the FSH batch and especially serum Φ batch.

[0153] The progesterone secretion profile during the luteal phase following the ovulation is shown in figure 15A. For each individual, the progesterone concentration values (ng/ml) were standardized with respect to the number of corpora lutea. Each curve of the figure represents the mean of the progesterone values obtained in the females of each batch. A notable effect of the CA5 antibody was observed on the strength of the progesterone secretion: a considerable and very significant increase in progesterone secretion per corpus luteum was observed throughout the luteal phase compared with the curves of the FSH batch and of the serum Φ batch. The mean values at D10 are 2.44 ng/ml, 1.3 and 0.62 ng/ml respectively for the CA5, FSH and serum Φ batches, and 2.88 – 1.42 and 1.18 ng/ml at D15. The comparison of the three curves was carried out by means of a paired non-parametric t test (Wilcoxon test). The curve of the CA5 batch is significantly higher and different

than the curve of the FSH batch ($p < 0.01$), likewise with the curve of the control batch ($p < 0.001$). The curve of the FSH batch is significantly different than that of the control batch ($p < 0.001$).

[0154] To quantify this notable and constant increase in the progesterone secretion level per corpus luteum throughout the luteal phase of the cycle in the ewes under CA5 stimulation, the area under the curve (AUC) was calculated with the GraphPad Prism version 5.0 software. The results are shown in figure 15B and show that the AUC of the CA5 curve (24.20 units) is significantly higher by a factor of 3 than the AUC of the serum Φ curve (8.1) ($p < 0.05$, non-parametric Mann-Whitney t-test). Conversely, the AUC of the FSH curve is not significantly different than the control curve.

[0155] In conclusion, the use of the CA5 antibody in the form of a single intramuscular injection of 2 mg gave, very significantly, better results than a conventional treatment with FSH, allowing:

- 1- the induction of ovulation in 100% of the females stimulated,
- 2- the development of corpora lutea of better quality with progesterone secretion much higher than that observed following an FSH treatment and a very fast establishment as early as D4. It should be emphasized that the impact on this additional property of CA5 compared with an FSH treatment is very important. This is because the plasma progesterone concentration is a key factor in embryonic development, particularly in its early phases.

[0156] The faster establishing of progesterone secretion and the maintaining of a more effective functional corpus luteum with a higher circulating progesterone level is the guarantee of a better success of the early embryonic development and of the maintaining of gestation with a decreased risk of abortion.

[0157] All of the results indicate that the potentiating antibodies, particularly CA5, injected *in vivo* in ewes is capable of complexing the animal's endogenous gonadotropic hormones and of potentiating the biological activity of the animal's own hormones.

[0158] The potentiating effect of the CA5 antibody in ewes is capable of inducing a stimulation of the ovary stronger than the conventional FSH hormonal treatment: ovulation induction is 100% in the sexual season and in all cases a considerable increase in circulating progesterone concentration, of 200% to 300%, is maintained throughout the luteal phase. This additional effect is major for reducing progestogen-dependent embryonic development failure rates and the risks of abortion.

EXAMPLE 5: *IN VIVO* MEASUREMENT OF THE POTENTIATING EFFECT OF THE CA5 LIGAND OF THE INVENTION ON THE BIOACTIVITY OF ENDOGENOUS GONADOTROPINS IN HEIFERS

[0159] After having demonstrated and characterized the potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody in rats and ewes, the objective was to study its effect on the activity of endogenous gonadotropins in a larger animal: the heifer. For this, a treatment comprising only the injection of the antibody alone was developed in Prim'Holstein heifers so as to evaluate the efficacy thereof. These heifers were free of any prior stimulation of the ovary, the animals having received no ovulation-stimulating hormonal treatment with a gonadotropin prior to the injection of the antibody.

[0160] The protocol aiming to evaluate the potentiating effect of the CA5 antibody was carried out on Prim'Holstein heifers 20 to 22 months old, the ovulatory cycle of which was synchronized beforehand by implanting a progestogen implant (3.3 mg Norgestomet, Crestar® – MSD) for 7 days. An injection of GnRH (0.004 mg of buserelin acetate, Crestar® Pack - MSD) was carried out on the day the implant was implanted, followed by an injection of prostaglandins 24 hours before the withdrawal of the implant (Prosolvin® - Virbac).

[0161] The animals were separated into two batches:

- the "CA5" batch (n=4) received two injections of 11 mg of purified CA5 antibody intramuscularly: the first given 24 hours after the implantation of the implant and the second given 24 hours before the withdrawal of the progestogen implant;
- the "control" batch (n=3) received two injections of physiological saline, intramuscularly, the first given 24 hours after the implantation of the implant and the second given 24 hours before the withdrawal of the progestogen implant.

[0162] The potentiating effect was analyzed by comparing the ovulatory response (ovulation or no ovulation) and the establishment of a functional corpus luteum of good quality (size of the corpus luteum and size of the progesterone secretion) in the control heifers (physiological saline batch), and in the heifers treated with the antibody alone (CA5 batch).

[0163] A plasma LH and estradiol assay was carried out by the ELISA method in order to detect and date the pre-ovulatory LH peak, and to monitor the estradiol secretion. To evaluate the ovulatory response and the size of the corpora lutea, ovarian ultrasounds were carried out daily. Finally, to evaluate the functionality and the quality of the corpus luteum, a quantitative progesterone ELISA assay was carried out on daily blood samples from the day of the implantation of the implant to the 21st day after withdrawal of the implant.

[0164] The heifers were inseminated and a gestation diagnosis was performed by ultrasound 35 days after insemination.

[0165] All the statistical analyses were performed with the GraphPad Prism Version 5.0 software (GraphPad, San Diego, CA, USA).

[0166] The ovulatory response was first of all compared in the two batches of heifers by measuring the circulating estradiol levels. The results presented in figure 16A show the estradiol secretion profile in two heifers representative of each batch. The estradiol peak observed at D0 is greater in amplitude in the treated animal, with a concentration of 9.2 pg/ml compared with 6.6 pg/ml in the control at D0 and of 10.5 pg/ml compared with 8.8 pg/ml in the control at D1.5 (not significant). The mean of the results of the heifers of each batch is represented as a percentage of the basal estradiol concentration measured when the implant is implanted (figure 16B). The same tendencies are found, with an estradiol peak of which the amplitude tends to be greater in the batch treated with the CA5 antibody compared with the heifers of the control batch: at withdrawal of the implant (D0), with $149 \pm 16\%$ compared with $133 \pm 7\%$ and, at D1.5 after withdrawal of the implant, $161 \pm 6\%$ compared with $144 \pm 8\%$ (not significant). The estradiol level between D3 and D8 indicates, in both batches, a second, smaller, secretion peak, reflecting a second follicular wave. In the CA5 batch, the increase in the estradiol concentration tends to be earlier than in the control batch: at D6, it is $113 \pm 3\%$ in the heifers treated with CA5 compared with 104 ± 0.5 in the controls.

[0167] The analysis of the area under the curve of the estradiol peak in the two batches of heifers (figure 16C) also illustrates a tendency, although this is not significant, toward obtaining a higher estradiol peak in the batch treated with CA5 (area of 129.5 ± 20 units) than in the control batch (area of 97.5 ± 18 units).

[0168] Overall, the results show a tendency, although not significant, to have better estradiol secretion in the heifers treated with the CA5 antibody, which may reflect a better quality of the follicular phase.

[0169] The results regarding the preovulatory LH peak are shown in figure 17. They show no difference in relation to the moment at which the LH peak appears (figure 17A): in the control batch, the LH peak occurs $44\text{h} \pm 8\text{h}$ after withdrawal of the implant, compared with $40.5\text{h} \pm 5.1\text{h}$ in the batch treated with the CA5 antibody. The maximum concentration of the LH peak is 4.8 ± 1.8 ng/ml of LH in the control batch compared with 9.8 ± 1.2 ng/ml in the heifers treated with the CA5 antibody (figure 17B). The maximum LH concentration during the preovulatory peak tends to be greater in the batch treated with the antibody, but this tendency is not significant. The same tendency is

observed with respect to the area under the curve of the preovulatory LH peak: it is 64.5 ± 5.8 arbitrary units in the control heifers compared with 98 ± 4.8 in the heifers treated with the CA5 antibody (figure 17C). This tendency toward a greater LH peak in the heifers treated with CA5 is not however significant.

[0170] The ultrasound analysis after the ovulation indicated that all the heifers of the two batches had had a single ovulation.

[0171] The quality of the luteal phase was subsequently analyzed by regularly measuring the size of the corpus luteum by ultrasound in order to monitor its development. The results shown in figure 18A indicate that the batch of heifers treated with CA5 tends to have a larger corpus luteum (26 ± 2 mm in diameter) than the batch of control heifers (22 ± 1 mm in diameter). Nevertheless, this difference is not significant.

[0172] The measurement of the plasma progesterone concentration throughout the luteal phase is represented in figure 18B. It reveals a very significant difference between the two batches ($p < 0.001$). The circulating progesterone level is expressed as a percentage of the basal concentration measured at withdrawal of the implant. At D9 after withdrawal it is $668 \pm 85\%$ in the control batch compared with $1266 \pm 254\%$ in the batch treated with the antibody, that is to say a 1.9-fold increase compared with the control batch. At D20 after withdrawal it is $646 \pm 74\%$ in the control batch compared with $1598 \pm 327\%$ in the batch treated with the antibody, that is to say a 2.47 fold increase compared with the control batch. These results reflect a better quality of the corpus luteum with a tendency to have a greater diameter and especially higher progesterone secretion in the heifers treated with the CA5 antibody. It should be emphasized that a better functional quality of the corpus luteum during the luteal phase is predominant in the success of the implantation of the embryo and of its early development. It reduces the risks of early abortions.

[0173] The gestation diagnoses carried out 35 days after artificial insemination indicated that all the heifers in each of the batches were gestating.

[0174] In conclusion, these results show that the heifers treated with the CA5 antibody tend to have a better estrogenic response, although this is not significant, during the follicular phase and have a significantly higher progesterone secretion during the luteal phase.

EXAMPLE 6: *IN VIVO* MEASUREMENT OF THE POTENTIATING EFFECT OF THE CA5 LIGAND OF THE INVENTION ON THE BIOACTIVITY OF ENDOGENOUS GONADOTROPINS IN FEMALE MONKEYS

[0175] After having demonstrated and characterized the potentiating effect of the CA5 monoclonal antibody *in vivo* in rats, ewes and heifers, its potentiating effect was studied in a species close to humans: the Cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). For this, a study was carried out on pubescent macaques at least 36 months old, with the aim of evaluating the potentiating effect of the antibody on human FSH and on the endogenous hormone of the macaque treated.

[0176] For this, a study was carried out on four pubescent macaques at least 36 months old. The CA5 antibody was injected either 20 minutes after an injection of exogenous FSH, or alone. On the first day of menstruation, the macaques received an injection of 1.5 mg of sustained-release GnRH preparation (Decapeptyl® L.P. 3 mg - IPSEN Pharma) intramuscularly. Fifteen days later, the four female monkeys received a different treatment:

- animal treated with 25 IU for 8 days ("25IU × 8" batch): a daily injection of 25 IU of human FSH (Gonal-f® prefilled pen - Merck Serono) was carried out subcutaneously, for 8 days;
- animal treated with 25 IU on one day ("25IU × 1" batch): a single injection of 25 IU of human FSH (Gonal-f® prefilled pen - Merck Serono) subcutaneously was carried out on the first day of treatment;
- animal treated with CA5 + hFSH ("CA5+hFSH" batch): a single injection of CA5 antibody (80 µg) was carried out subcutaneously 20 minutes after the injection of 25 IU of human FSH (Gonal-f® prefilled pen - Merck Serono), on the first day of treatment only;
- animal treated with CA5 alone ("CA5" batch): a single injection of CA5 antibody alone (88.5 µg), was carried out subcutaneously without injection of exogenous hormone, on the first day of treatment only.

[0177] The potentiating effect was analyzed by comparing the follicular growth induced by the treatment. For this, transabdominal ovarian ultrasounds were performed every 48 hours in order to count the follicles and to measure their surface area (expressed in mm²).

[0178] The effect obtained with an injection of the CA5 antibody carried out 20 minutes after injection of 25 IU of hFSH ("CA5+hFSH" batch) was compared to that of an injection of 25 IU of hFSH ("25IU × 1" batch) and to that of eight daily injections of 25 IU of hFSH ("25IU × 8" batch). The results shown in figure 19A show that, on the 9th day after the beginning of the FSH treatment, the female monkey treated with a single injection of 25 IU of hFSH exhibits no stimulated follicle (area under the curve, zero). Conversely, the female monkey treated a single time with the "CA5+hFSH" mixture on the first day of treatment exhibited eight growing follicles with a total area of the follicles of 37 mm² equal to that measured in the female monkey having received eight injections of hFSH ("25IU

× 8"), which was 35 mm² with 11 stimulated follicles. A single injection of the CA5+25 IU hFSH complex thus stimulated the ovaries as effectively as eight injections of 25 IU of hFSH. This result demonstrates a potentiating effect of CA5, *in vivo* in female monkeys, resulting in follicular stimulation. Indeed, since the half-life of FSH is less than one hour, the effects observed with CA5 cannot be attributed solely to an effect on the injected hFSH, but also reflect an effect on the endogenous FSH of the female monkey.

[0179] The effect of an injection of the CA5 antibody injected alone ("CA5") was then studied and compared to that of an injection of 25 IU of hFSH ("25IU × 1") and to that of three daily injections of 25 IU of hFSH ("25IU × 3" batch). A stimulatory effect of the antibody injected alone was optimally observed three days after its injection. The results shown in figure 19B show that, on the 3rd day of the treatment, the female monkey having received a single injection of antibody alone ("CA5") exhibits ovarian stimulation with five growing follicles representing an area of 32.6 mm². In comparison, the female monkey having received three injections of 25 IU of hFSH ("25IU × 3") exhibited only a very weak stimulation with just one growing follicle, the area of which was 1.6 mm². Beyond the 3rd day of treatment, the ovarian stimulation induced by CA5 alone was not maintained and the stimulated follicles disappeared. A further injection of antibody or the adjustment of the dose injected on D1 would probably have been necessary in order to maintain the stimulatory effect on the ovaries. This result nevertheless indicates that the CA5 antibody injected alone was capable of complexing the endogenous FSH of the female monkey and of potentiating its biological activity sufficiently to induce the beginning of ovarian stimulation.

EXAMPLE 7: PREDICTION OF THE EPITOPE RECOGNIZED BY THE CA5 AND CH10 LIGANDS OF THE INVENTION, AND PREDICTION OF THEIR PARATOPE

[0180] The respective epitope of the CA5 and CH10 antibodies was determined on the gonadotropic hormones of various species using a protein-docking algorithm based on protein structure modeling using a Voronoï diagram and optimization by various score function evolutionary learning methods making it possible to differentiate native and non-native conformations (Bernauer et al., Bioinformatics 2007, 5:555) [14], (Bernauer et al., Bioinformatics 2008, 24:652) [15], (Bourquard et al., PLoS One 2011, 6:e18541) [16] and (Bourquard et al., Sci. Reports 2015, 5 :10760) [17].

[0181] Each antibody was docked with human FSH (hFSH), human LH (hLH), the human CG (hCG), ovine FSH (oFSH) and ovine LH (oLH), porcine FSH (pFSH) and porcine LH (pLH). The crystallographic

structures of hFSH and of hCG are available in the Protein Data Bank (PDB): 4MQW and 1QFW respectively. The structure of human FSH complexed with the extracellular domain of the human FSH receptor was used (Fan and Hendrickson, Nature 2005, 433:269) [18]. For the other hormones (hLH, oFSH, oLH, pFSH and pLH), homology models were produced and then used for the docking.

1/ Epitope and paratope of the CA5 ligand

[0182] Since the 3D structure of the CA5 antibody is not available, the study was carried out using the sequences of the monovalent VH and VL fragments of CA5. For this, variable part homology models were produced. The VH and VL models were produced separately, from different structures, and their relative orientation was determined from the structure having served as support for the VH modeling. The structures used for the homology models are available in the Protein Data Bank (PDB): 3OKK for the CA5 VH and 3MBX for the CA5 VL.

[0183] The docking results are shown in figure 20. It appears that the CA5 ligand docks similarly on the seven target hormones. The epitope is defined by several regions located discontinuously on the beta-subunit essentially and, for two residues, on the alpha-subunit of the gonadotropins studied. The epitope also involves ten residues of the ectodomain of the human FSH receptor. The epitope of the CA5 ligand is thus highly conformational: it is made up of several sequential regions of the hormone and of a sequence of the receptor, which are spatially close in the native conformation of the hormone and of the activated receptor.

[0184] The various residues of the hormone and of the receptor that are involved in the interface with the CA5 ligand are surrounded by rectangles in figure 20. The five residues denoted by a shaded area on the beta-subunit of hFSH are involved in the main interaction and have a major role in the antibody/antigen recognition: these are the serine in position 22 (Ser22), the glycine in position 65 (Gly65), the cysteine in position 66 (Cys66), the arginine 97 (Arg97) and the glycine 98 (Gly98) on the beta-subunit of hFSH. The Gly65 and Cys66 residues are present in the sequence of all the other target hormones.

[0185] The CA5 ligand also recognizes residues 97 to 100 and 102 to 109 in the C-terminal end of the FSH beta-subunit. This region, which constitutes a seat belt, plays a major role in stabilizing the association of the alpha/beta dimer of the hormone. It thus appears that the binding of the CA5 ligand to the hormone makes safe the closure of the seat belt and thus contributes to the stability of the dimer, which is essential for the bioactivity of the hormone (only the dimer is active).

[0186] The CA5 antibody is essentially directed against the beta-subunit of hFSH.

[0187] Only two residues of the alpha-subunit are involved in the interface: these are the arginine residue in position 35 (Arg35) and the glutamic acid residue in position 56 (Glu56) which are spatially close in the native hormone. Their role is to fix the C-terminal end of the beta-subunit in order to maintain the "seat belt" around the alpha-subunit. These two residues are constantly present and recognized in all the target hormones. They play a very important role in the bioactivity of the hormone.

[0188] Another characteristic of the epitope of the CA5 antibody is the involvement of the His2-His3-Arg4-Ile5, His7, Leu14, Gln16-Glu17, Lys19 and Arg35 residues of the N-terminal region of the human FSH receptor, in the interface recognized by the CA5 antibody.

Table 32: Epitope and paratope of the CA5 ligand. The residues shaded gray are involved in the main interaction zone

Epitope regions on human FSH		Paratope of the CA5 antibody
αFSH	Arg35	VL : CDR1
	Glu56	VL : CDR1
βFSH	Thr9	VH : CDR2
	Arg18 Phe19 Cys20 Ile21 Ser22 Ile23 Asn24	VH : CDR1-CDR2-CDR3
	Arg62 Val63 Pro64 Gly65 Cys66 Ala67	VH : CDR1-CDR2-FR
	Arg97 Gly98 Leu99 Gly100 - Ser102 Tyr103 Cys104 Ser105 Phe106 Gly107 Glu108 Met109	VH : CDR3 VL : CDR1-CDR2-CDR3-FR
Epitope regions on the human FSH receptor		
His2 His3 Arg4 Ile5 - His7		VL : CDR2-FR
Leu14 - Gln16 Glu17 - Lys19		VL : CDR1-CDR2-FR
Arg35		VL : CDR1

[0189] Table 32 shows the various regions constituting the epitope of the CA5 ligand and those constituting its paratope.

[0190] The two VH and VL chains are involved in the recognition of the hormone, via their three CDRs and some residues of their frameworks.

[0191] The five residues involved in the main interaction are recognized by Asn53 of the VH CDR2, residues Asp31, Phe27 and Thr28 of the VH CDR1 and residues Ser33 and Asn34 of the VL CDR1.

[0192] Only the VL chain is involved in the recognition of the ectodomain of the FSH receptor, particularly residues Gln35 and Lys36 of its CDR1, residue Ser58 of its CDR2 and several residues of framework 3.

[0193] In conclusion, the CA5 ligand recognizes a conformational epitope involving the alpha-subunit and the beta-subunit of hFSH and its C-terminal end forming the seat belt, and also the ectodomain of the FSH receptor. The VL chain is the only one involved in the interaction with the ectodomain of the receptor. The two VH and VL chains are involved in the interaction with the subunits of the hormone. The conformational epitope of the CA5 ligand enables it, on the one hand, to stabilize the hormone dimer association and, on the other hand, to stabilize the binding of the hormone to its receptor. These two mechanisms are complementary and fundamental for resulting in better interaction of the hormone on its receptor and thus obtaining better efficacy. They thus appear to constitute the mechanistic bases of the potentiating effect of the CA5 ligand on gonadotropins.

2/ Epitope and paratope of the CH10 ligand

[0194] Since the 3D structure of the CH10 antibody is not available, the study was carried out using the sequences of the monovalent VH and VL fragments of CH10. For this, variable part homology models were produced. The VH and VL models were produced separately, from different structures, and their relative orientation was determined from the structure having served as a support for the VH modeling. The structures used for the homology models are available in the Protein Data Bank (PDB): 4QNP for the CH10 VH and 3D85 for the CH10 VL.

[0195] The docking results are shown in figure 21. It appears that the CH10 ligand docks similarly on the seven target hormones. The epitope is defined by several regions located discontinuously on the alpha- and beta-subunits of FSH and also involves eight residues of the N-terminal end of the human FSH receptor. The epitope of the CH10 ligand is thus conformational: it consists of several sequential regions of the hormone and of a sequence in the N-terminal end of the FSH receptor. All of these regions are spatially close in the native conformation of the hormone and of the activated receptor.

[0196] The various residues of the hormone and of the receptor that are involved in the interface with the CH10 ligand are surrounded by rectangles in figure 21. The four residues denoted by a

shaded area on the alpha-subunit (Asp6-Cys7-Pro8 and Glu56 on hFSH) and the two residues denoted by a shaded area on the beta-subunit (Ser2-Cys3 on hFSH) are involved in the main interaction and have a major role in the antibody/antigen recognition. Among the other residues involved in the interface, those located on the C-terminal part of the beta-subunit are involved in the region known as the "seat belt", the role of which is to stabilize the association of the alpha/beta dimer of the hormone. It thus appears that the binding of the CH10 ligand to the hormone makes safe the closure of the seat belt and thus contributes to the stability of the dimer, which is essential for the bioactivity of the hormone. Furthermore, the CH10 ligand exhibits major recognition of residue Glu56 on the alpha-subunit, which is involved in the fixing of the "seat belt" on the alpha-subunit.

[0197] Another characteristic of the epitope of the CH10 antibody is the involvement of the Cys1-His2, His7-Cys8-Ser9, Lys14, Gln16 and Arg35 residues of the N-terminal region of the human FSH receptor in the interface recognized by the antibody.

Table 33: Epitope and paratope of the CH10 ligand. The residues shaded gray are involved in the main interaction zone

Epitope regions on human FSH		Paratope of the CH10 antibody
hFSH	Gln5 Asp6 Cys7 Pro8 Glu9	VH : FR
	Phe33 – Arg35	VL : CDR3
	Glu56	VL : CDR3
hFSH	Ser2 Cys3 Glu4 Leu5 Thr6 Asn7 Ile8 Thr9	VH : CDR2-CDR3-FR VL : CDR1
	Ser22 - Asn24 - - Trp27 - Ala29 Gly30 Tyr31	VH : CDR2-CDR3-FR VL : CDR3-FR
	Leu99 Gly100 Pro101 Ser102 Tyr103 - - - Gly107 Glu108 Met109	VH : CDR3 VL : CDR1-CDR2-CDR3-FR
Epitope regions on the human FSH receptor		
Cys1 His2 - - - - His7 Cys8 Ser9		VL : FR
Leu14 - Gln16		VL : CDR1-FR
Arg35		VL : CDR1-FR

[0198] Table 33 shows the various regions constituting the epitope of the CH10 ligand and those constituting its paratope.

[0199] The CDR2 and CDR3 of the VH chain and the CDR1, CDR2 and CDR3 of the VL chain are involved in the recognition of the hormone, as are some residues of framework 3 of the VH chain and of frameworks 1 and 2 of the VL chain.

[0200] The residues involved in the main interaction are recognized by the residues Thr60 of the CDR2, Tyr61-Tyr62-Asp64-Lys67 of framework 3 of the VH chain and residues His92 and Ser93 of the CDR3 of the VL chain.

[0201] Only the VL chain is involved in the interaction on the ectodomain of the receptor via its CDR1 and its frameworks 1 and 2.

EXAMPLE 8: CONSTRUCTION, PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF VARIOUS FRAGMENTS OF THE CA5 LIGAND OF THE INVENTION

[0202] Various fragments of the CA5 antibody were constructed in order to evaluate their capacity to potentiate the biological activity of ovine FSH and human FSH (Gonal-f® Merck Serono). A fragment comprising the light variable chain alone, called "CA5 VL", a fragment comprising the

heavy variable chain alone, called "CA5 VH" and a "reverse CA5 scFv" constructed in a reverse VL-VH order compared with the VH-VL sequence (SEQ ID NO : 19 and SEQ ID NO : 20) of the CA5 scFv described in example 1, paragraph 4 of the present invention, were produced.

1/ Antibody fragment construction and production

[0203] The synthetic genes encoding the CA5 VL and reverse CA5 scFv fragments derived from the CA5 antibody were synthesized by ATG:Biosynthetics GmbH (Germany). The reverse CA5 scFv consists of the CA5 VL of the CA5 scFv-linker-CA5 VH of the CA5 scFv fusion (SEQ ID N°19). Each synthetic gene is designed by the fusion of the sequence of the pSW1 plasmid [7], included between the HindIII site and the end of the sequence encoding the PelB protein, and the sequence of the protein of interest to be synthesized (SEQ ID N°44 and SEQ ID N°48), flanked by the XhoI restriction site. The sequences are inserted between the HindIII and XhoI sites of the pSW1 plasmid. The codons were optimized for expression in *E. coli*.

[0204] The pSW1-CA5 VH expression plasmid was obtained by insertion, into the pSW1 plasmid [7] at the PstI-XhoI sites, of the fragment resulting from the digestion by these same enzymes of the pSW1 reverse CA5 scFv plasmid.

[0205] After verification by sequencing of the quality of the constructs, the pSW1-CA5 VL, pSW1-CA5 VH and pSW1 reverse CA5 scFv plasmids were used to transform, by heat shock, HB2151 bacteria (T53040, Interchim, France) made competent [8].

Table 34: Nucleotide and peptide sequences of CA5 VL

CA5 VL	
Nucleotide sequence SEQ ID NO : 44	GATATTCAGATGACCCAGACCCCGTCAAGCCTGGCGGTGTCAGTCGGCG AAGAGATTACTATGAGCTGTAAAAGCTCGCAGAGCCTGCTGTACTCATCG AACCAGAAAAATTACCTGGCATGGTATCAACAGAAGCCGGGTCAGTCGC CGAAACTGCTGATCTACTGGGCCTCAACCCGTGAGAGCGGCGTACCGGA TCGCTTTACTGGCAGCGGCAGCGGCACGGACTTTACGCTGACGATTAGC TCGGTGAAGGCCGAAGACCTGGCGGTTTATTATTGCCAACAGTACTATA GCTACCCTCGTACCTTCGGCGGCGGCACGAACTTGAGATTAAACATCAC CATCACCATCACTAA

Peptide sequence	DIQMTQTPSSLAVSVGEEITMSCKSSQSLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK
SEQ ID NO : 45	LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSPRTF GGGTKLEIKHHHHHH*

Table 35: Nucleotide and peptide sequences of CA5 VH

CA5 VH	
Nucleotide sequence	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCAGGCGGCGGCCTGGTACAACCTGGTGGCT CACTGCGCCTGAGCTGCGCAACCAGCGGTTTTACCTTTAGCGATTTCTAC ATGGAATGGGTTCGCCAACCGCCGGTAAGCGTCTGGAATGGATCGCG GCGAGCCGTAACAAGGCGAAAGATTATACCACTGAATATAGCGCGTCGG TGAAAGGTCGCTTCATTGTCTCGCGCGATACCAGCCAGTCGATTCTGTAT CTGCAAATGAATGCCCTGCGTGCCGAAGACACGGCCATCTACTTCTGTGC GCGTGATGCACGCTTTCCTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACCGTT AGCGCCCATCACCATCACCATCACTAA
Peptide sequence	QVQLQQSGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFSDFYMEWVRQPPGKRLEWIAA
SEQ ID NO : 47	SRNKAKDYTTEYSASVKGRFIVSRDTSQSILYLMNALRAEDTAIFYCARDAR FAYWGQGTLVTVSAHHHHHH*

Table 36: Nucleotide and peptide sequences of reverse CA5 scFv

Reverse CA5 scFv	
Nucleotide sequence	GATATTCAGATGACCCAGACCCCGTCAAGCCTGGCGGTGTCAGTCGGCG AAGAGATTACTATGAGCTGTAAAAGCTCGCAGAGCCTGCTGTACTCATCG AACCAGAAAAATTACCTGGCATGGTATCAACAGAAGCCGGGTCAAGTCGC CGAAACTGCTGATCTACTGGGCCTCAACCCGTGAGAGCGGCGTACCGGA TCGCTTTACTGGCAGCGGCAGCGGCACGGACTTTACGCTGACGATTAGC TCGGTGAAGGCCGAAGACCTGGCGGTTTATTATTGCCAACAGTACTATA GCTACCCTCGTACCTTCGGCGGCGGCACGAACTTGAGATTAAAGGTGG TGGCGGTTCAAGTGGTGGCGGTAGCGGTGGCGGTGGCTCACAGGTGCA GCTGCAGCAGTCAGGCGGCGGCCTGGTACAACCTGGTGGCTCACTGCGC CTGAGCTGCGCAACCAGCGGTTTTACCTTTAGCGATTTCTACATGGAATG GGTTCGCCAACCGCCGGGTAAGCGTCTGGAATGGATCGCGGCGAGCCG
SEQ ID NO : 48	

	TAACAAGGCGAAAGATTATACCACTGAATATAGCGCGTCGGTGAAAGGT CGCTTCATTGTCTCGCGCGATACCAGCCAGTCGATTCTGTATCTGCAAAT GAATGCCCTGCGTGCCGAAGACACGGCCATCTACTTCTGTGCGCGTGAT GCACGCTTTGCCTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACCGTTAGCGCCC ATCACCATCACCATCACTAA
Peptide sequence SEQ ID NO : 49	DIQMTQTPSSLAVSVGEEITMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVKAEDLAVYYCQYYSYPRTF GGGKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGGGLVQPGGSLRLSCATS GFTFSDFYMEWVRQPPGKRLEWIAASRNKAKDYTTEYSASVKGRFIVSRDTS QSILYLQMNALRAEDTAIFYCARDARFAYWGQGTLVTVSAHHHHHH*

[0206] The fragment production was carried out according to the method previously described in example 1 of the present invention.

2/ In vitro measurement of the effect of the CA5 VL, CA5 VH and reverse CA5 scFv fragments on the bioactivity of FSH

[0207] The *in vitro* effect of the "CA5 VL", "CA5 VH" and "reverse CA5 scFv" fragments on the bioactivity of ovine and human FSH was studied with the HEK 293 cell line stably transfected with the human FSH receptor and the Glosensor® system according to the protocol previously described in example 2 of the present invention. The "CA5 VL" and "CA5 VH" fragments alone or as a mixture were tested at 40 nM each. The reverse CA5 scFv was tested at the concentration of 80 nM, just like the reference CA5 scFv. The ovine FSH and the human FSH (Gonal f®) were tested at 0.1 nM.

[0208] Figure 22 shows the cAMP production kinetics curves expressed in relative luminescence units as a function of time (in minutes) obtained in the presence of 0.1 nM of ovine FSH (oFSH) alone or complexed with the various CA5 fragments. Four conditions were compared with oFSH alone: the oFSH+CA5 VL complex (figure 22A), the oFSH+CA5 VH complex (figure 22B), the oFSH+reverse CA5 scFv complex (figure 22C) and finally the complex of oFSH with an equimolar mixture of 40 nM of CA5 VL and of 40 nM of CA5 VH (figure 22D). It is observed that, in all cases, a very significant potentiating effect is obtained ($p < 0.001$), increasing the cell response to 30 mn of stimulation by a factor of 2.1 to 2.4 times compared with the response induced by FSH alone. These results indicate that the VH and VL fragments alone are capable of exerting a potentiating effect on the bioactivity of oFSH in the same way as the whole scFv. They validate the involvement of the two variable chains

in the potentiating effect, described in the model of example 7 of the present invention. The CA5 VH + CA5 VL mixture like the reverse CA5 scFv (VL-VH) exerts the same potentiating effect as the CA5 scFv of origin (VH-VL).

[0209] The same study was carried out with human FSH (Gonal f®) at the concentration of 0.1 nM, alone or complexed with the various CA5 fragments. Four conditions were compared with hFSH alone: the hFSH+CA5 VL complex (figure 22E), the hFSH+CA5 VH complex (figure 22F), the hFSH+reverse CA5 scFv complex (figure 22G) and finally the complex of hFSH with an equimolar mixture of 40 nM of CA5 VL and of 40 nM of CA5 VH (figure 22H). It is observed that the "CA5 VL" fragment at the concentration of 40 nM complexed with hFSH does not exert a significant potentiating effect, contrary to the "CA5 VH" fragment which very significantly ($p<0.001$) amplifies the maximum cell response of 225% in a manner comparable to CA5 scFv (275% increase) compared with a stimulation with hFSH alone (figures 22E and 22F). Likewise, the reverse CA5 scFv "CA5 VL-VH" (figure 22G) and the mixture of the two VH + VL chains (figure 22H), complexed with hFSH, induce a significant increase ($p<0.001$) in the cell response of 225% and 230% respectively, close to that obtained with the CA5 scFv complexed with hFSH (increase between 250% and 260%). These results indicate that the CA5 VL + CA5 VH mixture just like the reverse CA5 scFv, complexed with hFSH, induces a significant potentiating effect close to that induced by the reference CA5 scFv. Only the VH fragment exerts a significant potentiating effect on hFSH in this test, unlike CA5 VL.

3/ In vivo measurement of the potentiating effect of the CA5 VL, CA5 VH and reverse CA5 scFv fragments on the bioactivity of FSH in the female rat

[0210] After having been characterized *in vitro*, the potentiating effect of the various CA5 fragments was characterized *in vivo*, in the female rat, in order to characterize their effect on the bioactivity of FSH.

[0211] In order to measure the FSH bioactivity, the protocol used was that of the biological assay of Steelman and Pohley (Steelman SL, Pohley FM. Endocrinology, 53 : 604-616. 1953) [12] as described in example 3 of the present invention.

[0212] Figure 23 illustrates the effect of the various fragments of the bioactivity of hFSH. Each batch comprised five female rats. The batch treated with hFSH complexed with the reverse CA5 scFv gave a mean weight of the ovaries of 210 mg, identical to that of the batch treated with the CA5 scFv complexed with hFSH (200 mg), that is to say an increase of 190% compared with the batch having received the hormonal treatment alone ($p<0.05$). The batches treated with the CA5 VL or CA5 VH

fragments complexed with hFSH had a mean weight of the ovaries of 240 mg and 230 mg respectively, that is to say an increase of 218% and 209% respectively compared with the batch having received the hormonal treatment alone ($p<0.001$ and $p<0.01$ respectively).

[0213] These results demonstrate significantly that the order of construction of the scFv (VL-VH versus VH-VL) complexed with hFSH does not affect the potentiating properties of the scFv on the bioactivity of FSH. These results also demonstrate very significantly that the CA5 VH or CA5 VL chains complexed with the hormone are themselves also capable of potentiating the bioactivity of the hormone. This reflects the respective involvement of the two chains in this effect, as predicted by the interaction model described in example 7 of the present invention.

Reference list

[0214]

- 1- Patent EP 1518863
- 2- International application WO 2012/066519
- 3- Brochet et al., Nucl. Acids Res., 36 : W503-508, 2008
- 4- Giudicelli et al., Cold Spring Harb Protoc., 2011(6) : 695-715, 2011
- 5- Giudicelli et al., Nucl. Acids Res., 33 : D256-261, 2005
- 6- Corpet, Nucl. Acids Res., 16(22) : 10881-10890, 1988
- 7- Ward et al. Nature, 341 : 544-546, 1989
- 8- Li et al., Afr. J. Biotechnol., 9(50) : 8549-8554, 2010
- 9- Chopineau et al., Mol. Cell Endocrinol., 92(2) : 229-239, 1993
- 10- Wehbi et al., Endocrinology, 151(6) : 2788-2799, 2010
- 11- Reverchon et al., Human Reprod., 27(6) : 1790-1800, 2012
- 12- Steelman SL, Pohley FM., Endocrinology, 53 : 604-616, 1953
- 13- Scobey et al, Reprod. Biol. Endocr. 3 : 61, 2005
- 14- Bernauer et al., Bioinformatics, 5:555, 2007
- 15- Bernauer et al., Bioinformatics, 24:652, 2008
- 16- Bourquard et al., PLoS One, 6:e18541, 2011
- 17- Bourquard et al., Sci. Reports, 5 :10760, 2015
- 18- Fan and Hendrickson, Nature, 433:269, 2005.

Claims

1. Follicle-stimulating hormone (FSH) ligand which potentiates the bioactivity of FSH, of luteinizing hormone (LH) and of chorionic gonadotropin (CG), characterized in that said ligand is an antibody or a fragment thereof and in that:

the heavy chain variable domain contains the following CDRs:

- VH-CDR1, defined by the sequence GFTFSDFY (SEQ ID NO : 9);
- VH-CDR2, defined by the sequence SRNKAKDYTT (SEQ ID NO : 10);
- VH-CDR3, defined by the sequence ARDARFAY (SEQ ID NO : 11); and

the light chain variable domain contains the following CDRs:

- VL-CDR1, defined by the sequence QSLLYSSNQKNY (SEQ ID NO : 12);
- VL-CDR2, defined by the sequence WAS;
- VL-CDR3, defined by the sequence QQYYSPRT (SEQ ID NO : 13).

2. Follicle-stimulating hormone (FSH) ligand which potentiates the bioactivity of FSH, of luteinizing hormone (LH) and of chorionic gonadotropin (CG), characterized in that said ligand is an antibody or a fragment thereof and in that:

- the heavy chain variable domain contains the sequence SEQ ID NO: 2 or 47;
- and/or
- the light chain variable domain contains the sequence SEQ ID NO: 4 or 45.

3. Follicle-stimulating hormone (FSH) ligand which potentiates the bioactivity of FSH, of luteinizing hormone (LH) and of chorionic gonadotropin (CG), characterized in that said ligand is an antibody or a fragment thereof and in that:

the heavy chain variable domain contains the following CDRs:

- VH-CDR1, defined by the sequence GFTFNTYA (SEQ ID NO : 14);
- VH-CDR2, defined by the sequence IRSKSNNYAT (SEQ ID NO : 15);
- VH-CDR3, defined by the sequence VRQDYYGSSYFDY (SEQ ID NO : 16); and

the light chain variable domain contains the following CDRs:

- VL-CDR1, defined by the sequence QSIDY (SEQ ID NO : 17);
- VL-CDR2, defined by the sequence YAS;
- VL-CDR3, defined by the sequence QNGHSFPYT (SEQ ID NO : 18).

4. Follicle-stimulating hormone (FSH) ligand which potentiates the bioactivity of FSH, of luteinizing hormone (LH) and of chorionic gonadotropin (CG), characterized in that said ligand is an antibody or a fragment thereof and in that:

- the heavy chain variable domain contains the sequence SEQ ID NO: 6;
and/or
- the light chain variable domain contains the sequence SEQ ID NO: 8.

5. Ligand according to any one of claims 1 to 4, characterized in that the ligand is chosen from the group consisting of Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, dsFv, scFv, diabodies, triabodies, tetrabodies.

6. Ligand according to claim 1, characterized in that the ligand is the CA5 monoclonal antibody produced by the CNCM I-4801 hybridoma.

7. Ligand according to claim 3, characterized in that the ligand is the CH10 monoclonal antibody produced by the CNCM I-4802 hybridoma.

8. Ligand according to claim 5, characterized in that the peptide sequence of the scFv is the sequence SEQ ID NO : 20 or SEQ ID NO : 22.

9. Ligand according to any one of claims 1 to 8, for use as a medicament.

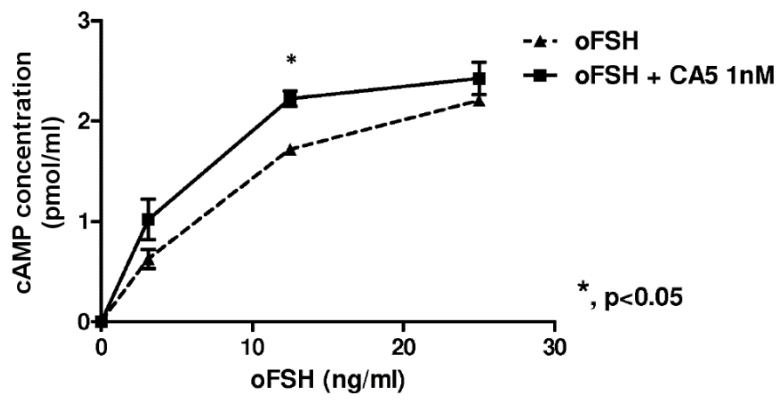
10. Ligand-gonadotropin complex chosen from:

a complex of a ligand according to in any one of claims 1 to 8 with FSH or an active peptide thereof;

a complex of a ligand according to in any one of claims 1 to 8 with LH or the chorionic gonadotropin (CG) hormone, or an active peptide of said hormones.

11. Complex according to claim 10, for use as a medicament.
12. Ligand for use according to claim 9 or complex for use according to claim 11, wherein said medicament is intended to induce ovulation or polyovulation in a female mammal.
13. Ligand for use according to claim 9 or complex for use according to claim 11, wherein said medicament is intended to increase the circulating endogenous progesterone level in a female mammal.
14. Pharmaceutical composition intended to be used for inducing ovulation or polyovulation in a female mammal, characterized in that it comprises a ligand according to any one of claims 1 to 8 and/or a complex according to claim 10 and a pharmaceutically acceptable carrier.
15. Pharmaceutical composition for use according to claim 14, characterized in that it also comprises an FSH, an LH and/or a CG.
16. Ligand according to any one of claims 1 to 8 or complex according to claim 10, for use in the treatment and/or prevention of infertility or of hypofertility in a mammal.
17. Ligand according to any one of claims 1 to 8 or complex according to claim 10, for use for stimulating procreation in a healthy female mammal.

A



B

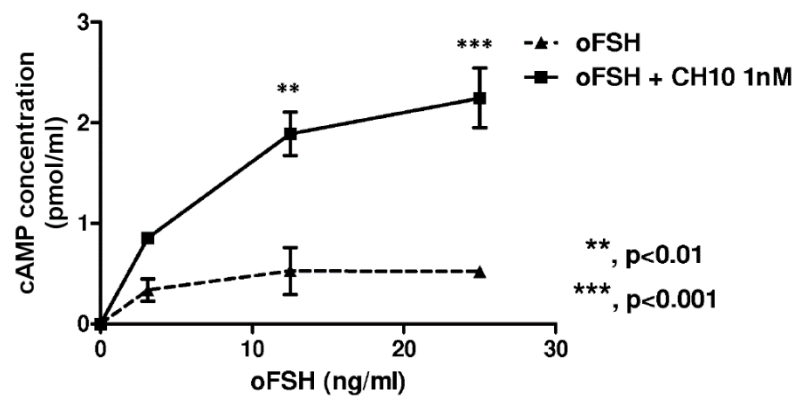


FIGURE 1

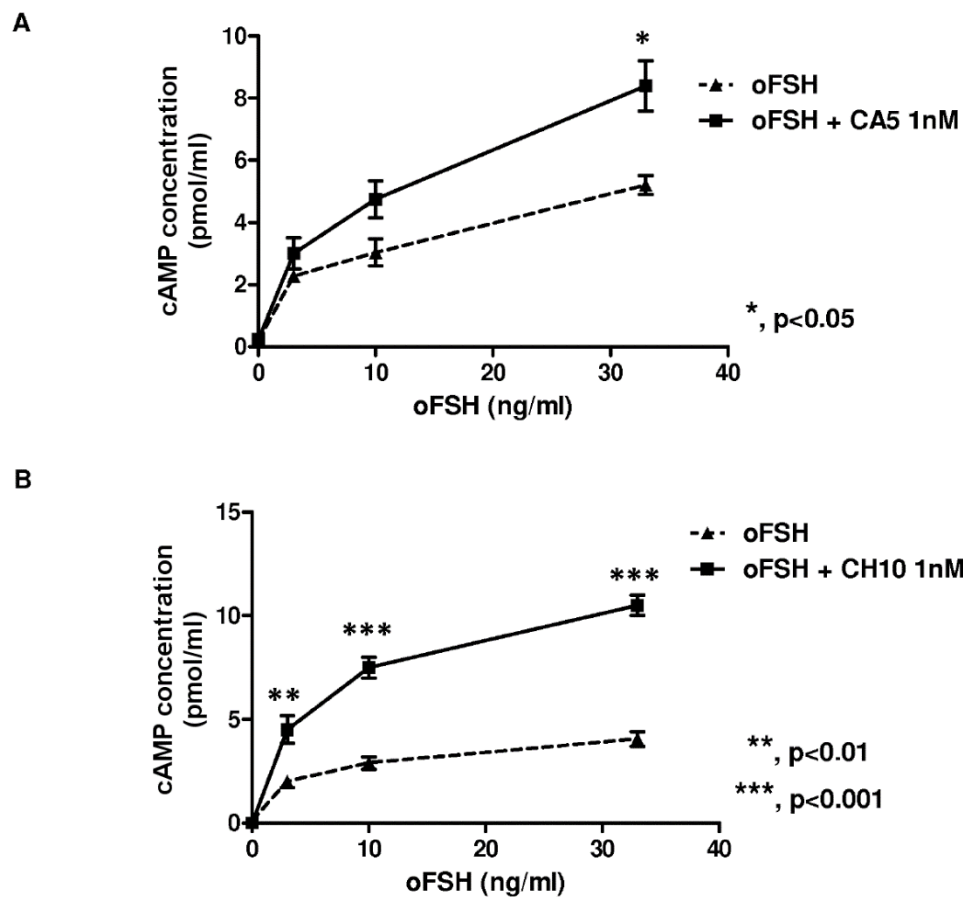
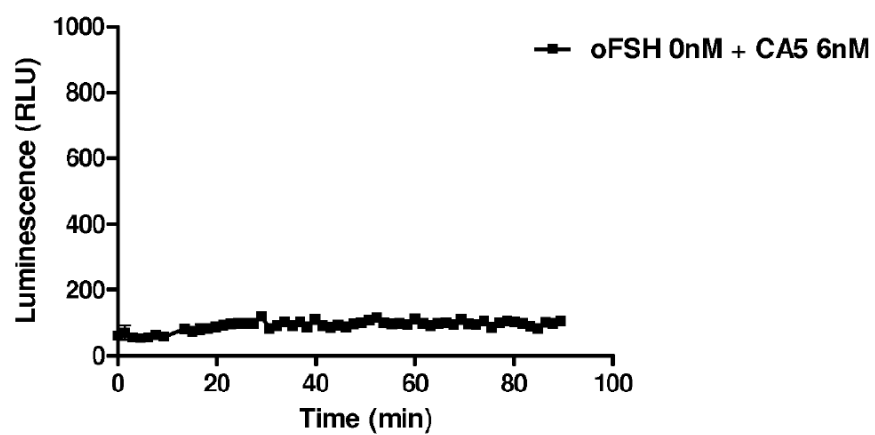
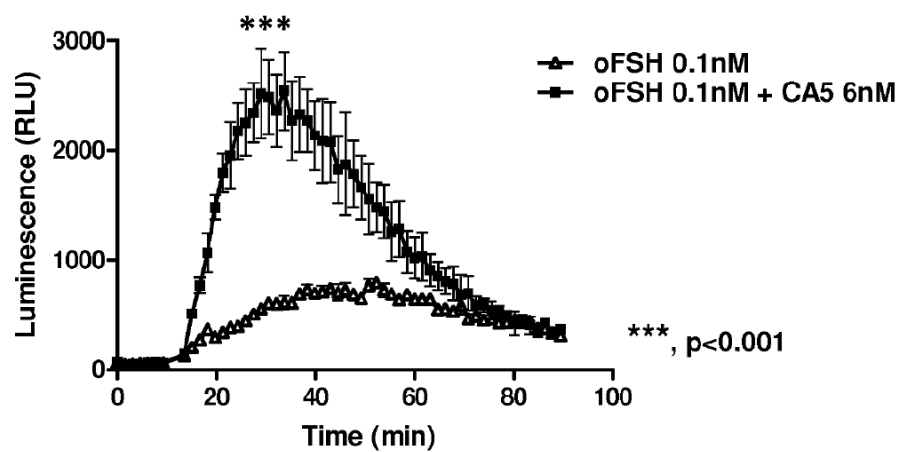


FIGURE 2

A



B



C

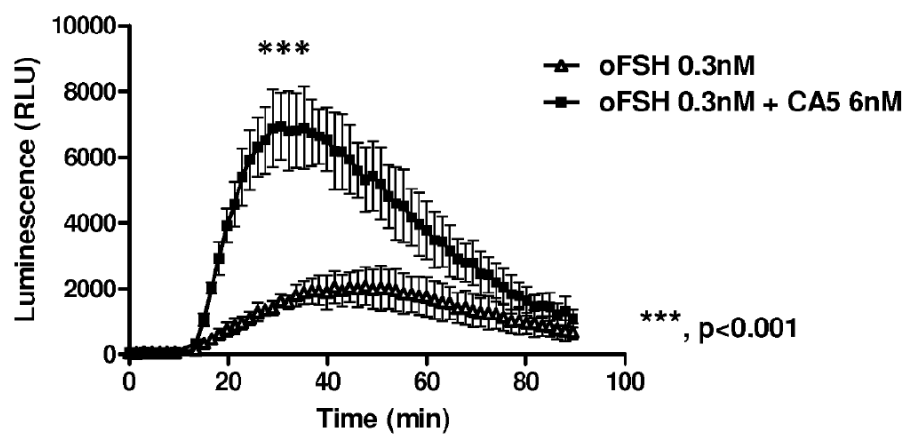
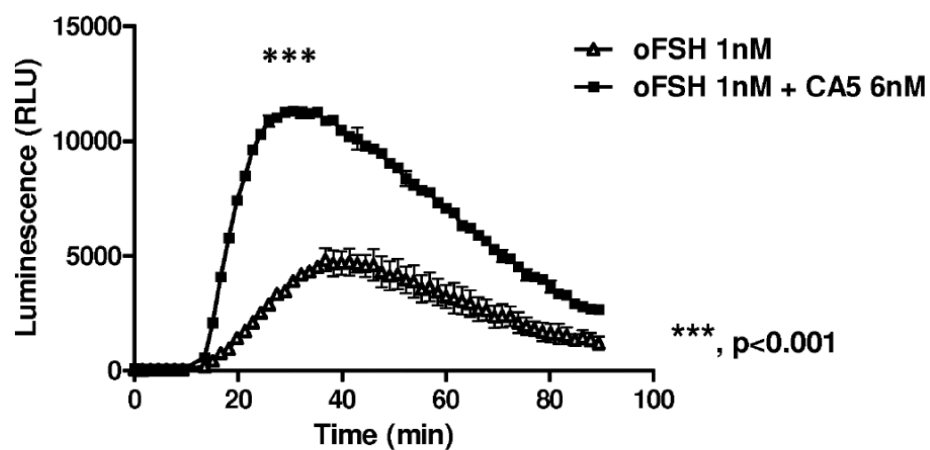
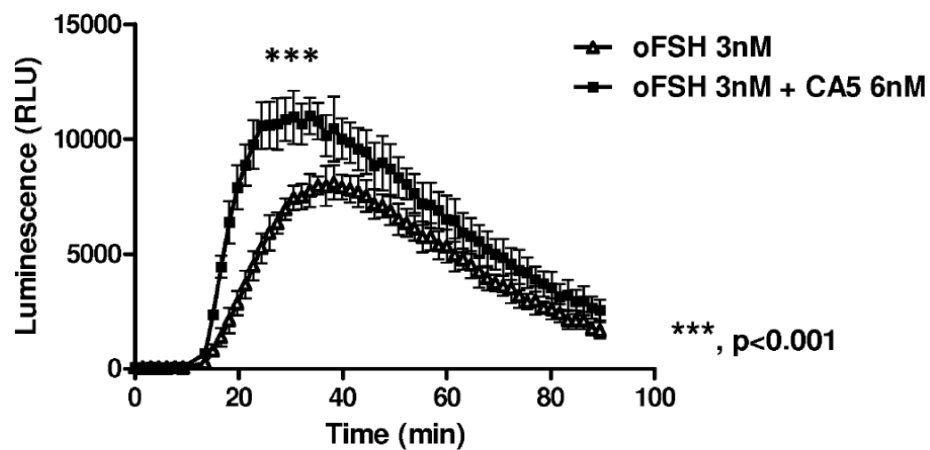


FIGURE 3

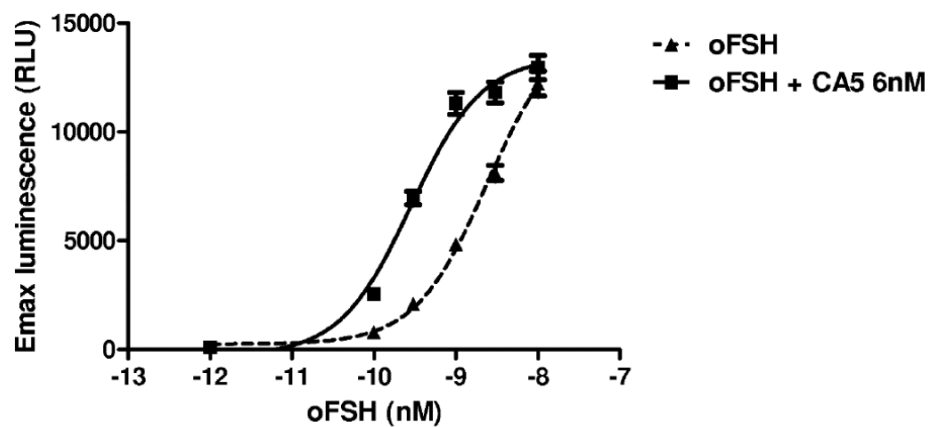
D



E



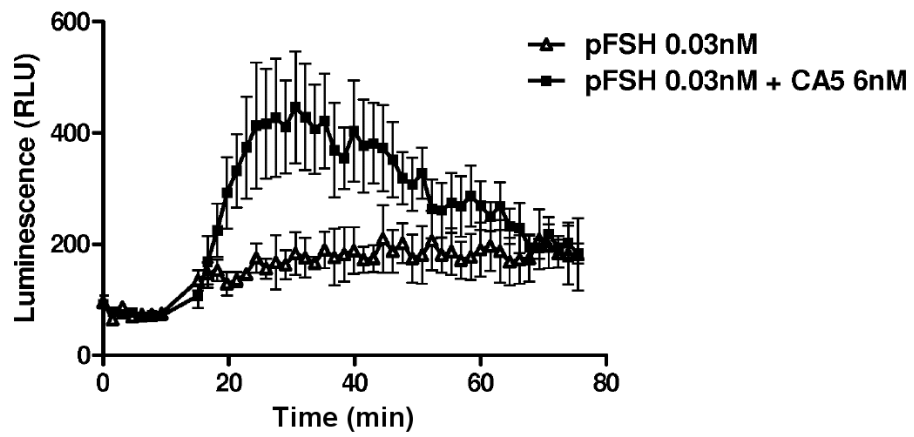
F



	oFSH	oFSH + CA5 6nM
LogEC50	-8.626	-9.547
EC50	2.365e-009	2.836e-010

FIGURE 3 (end)

A



B

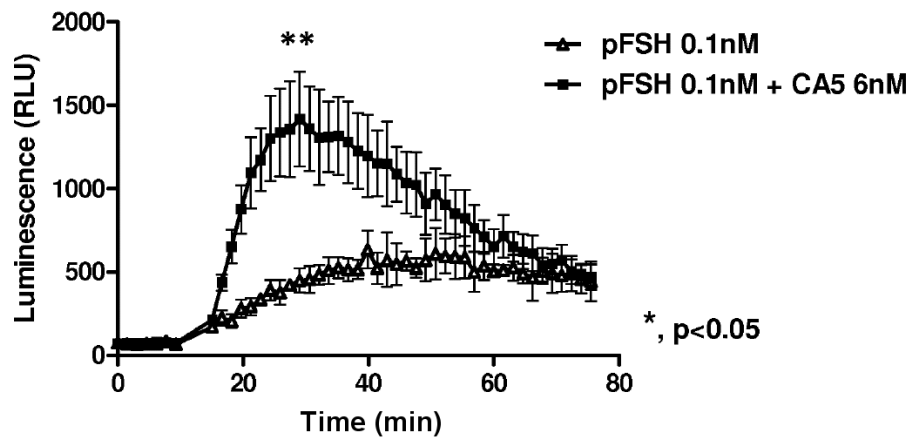
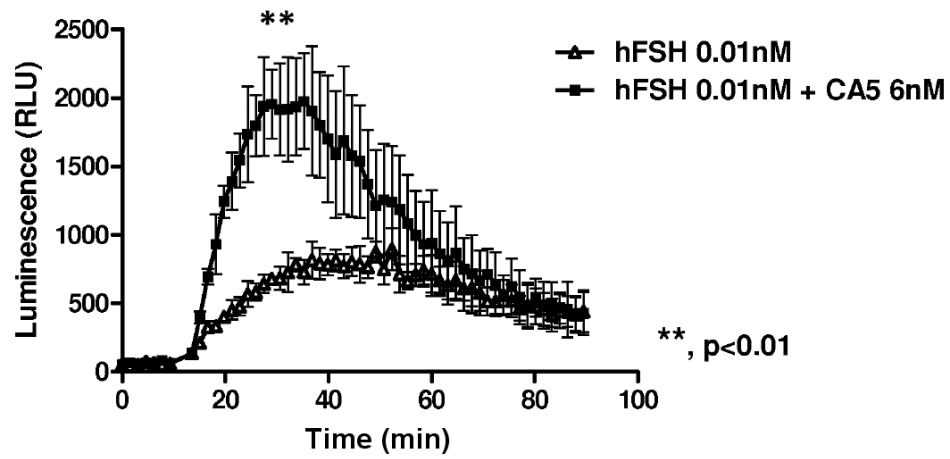
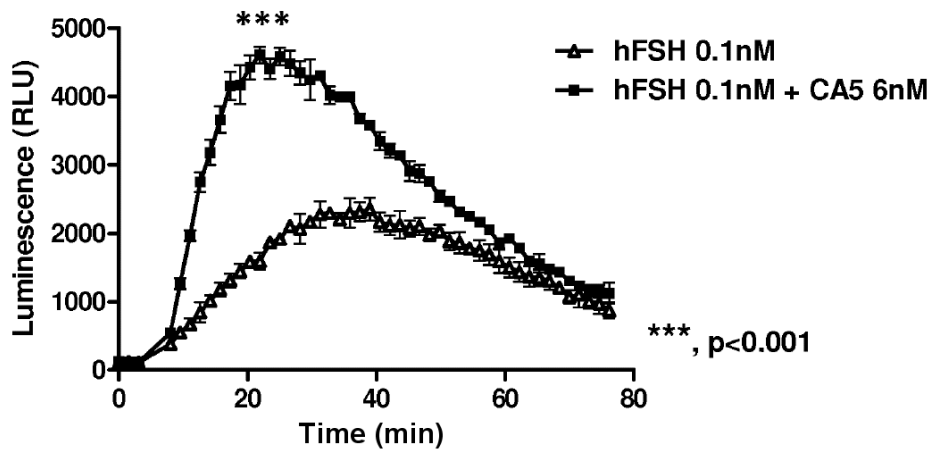


FIGURE 4

A



B



C

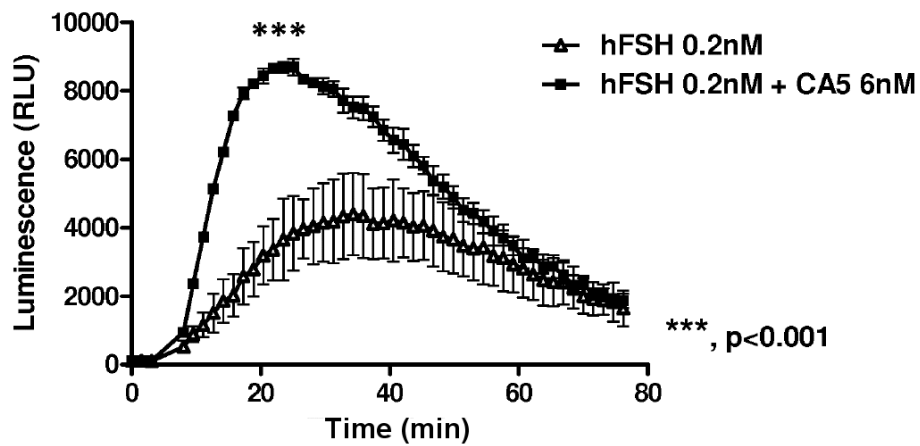
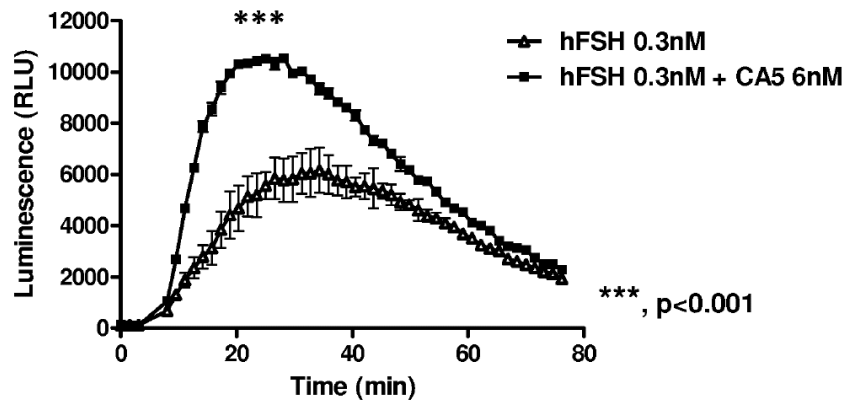
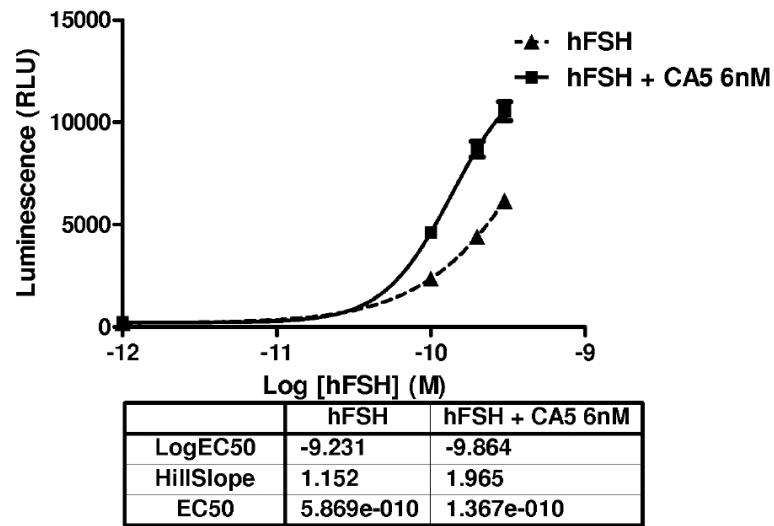


FIGURE 5

D



E



F

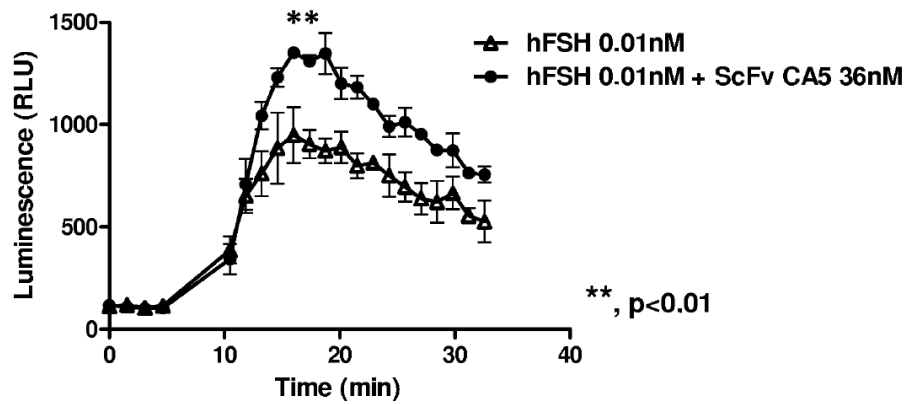
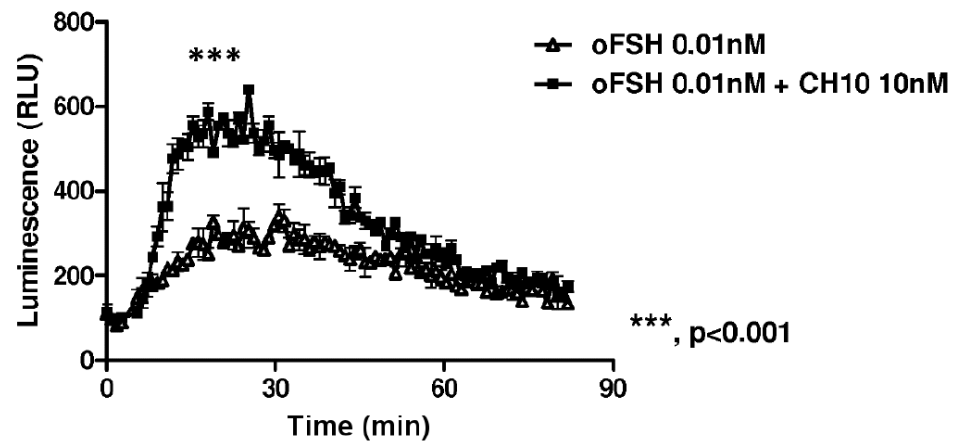
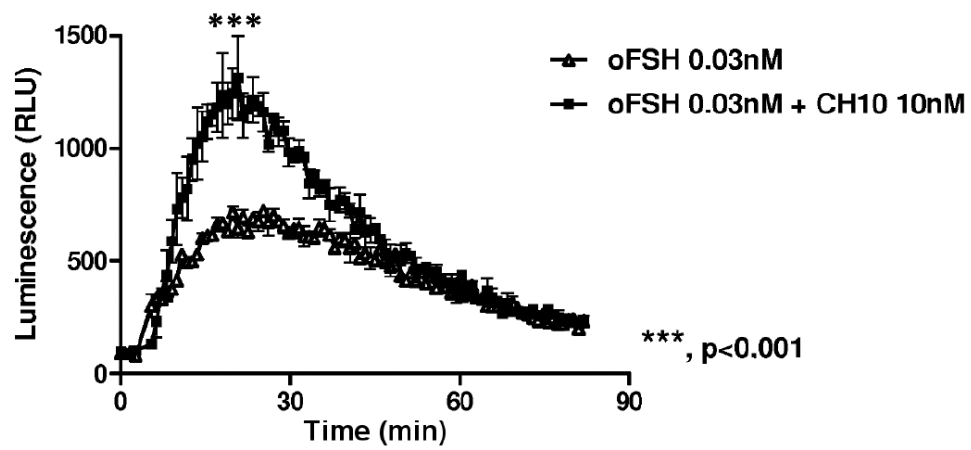


Figure 5 (end)

A



B



C

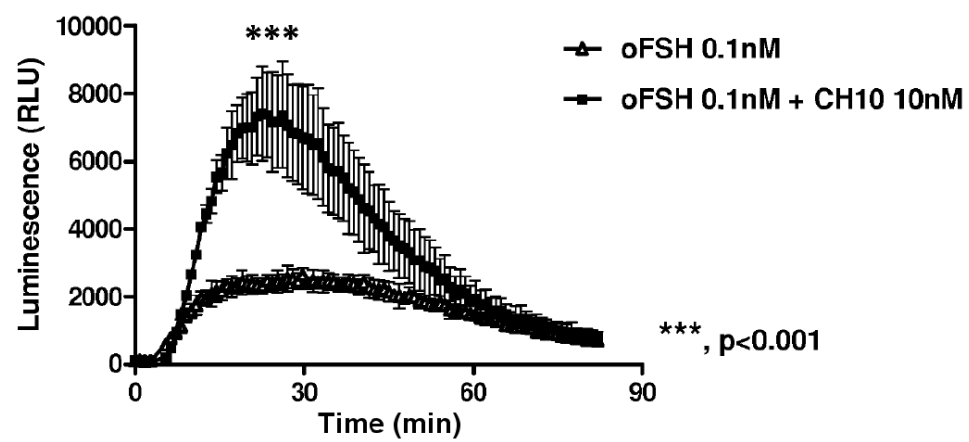


FIGURE 6

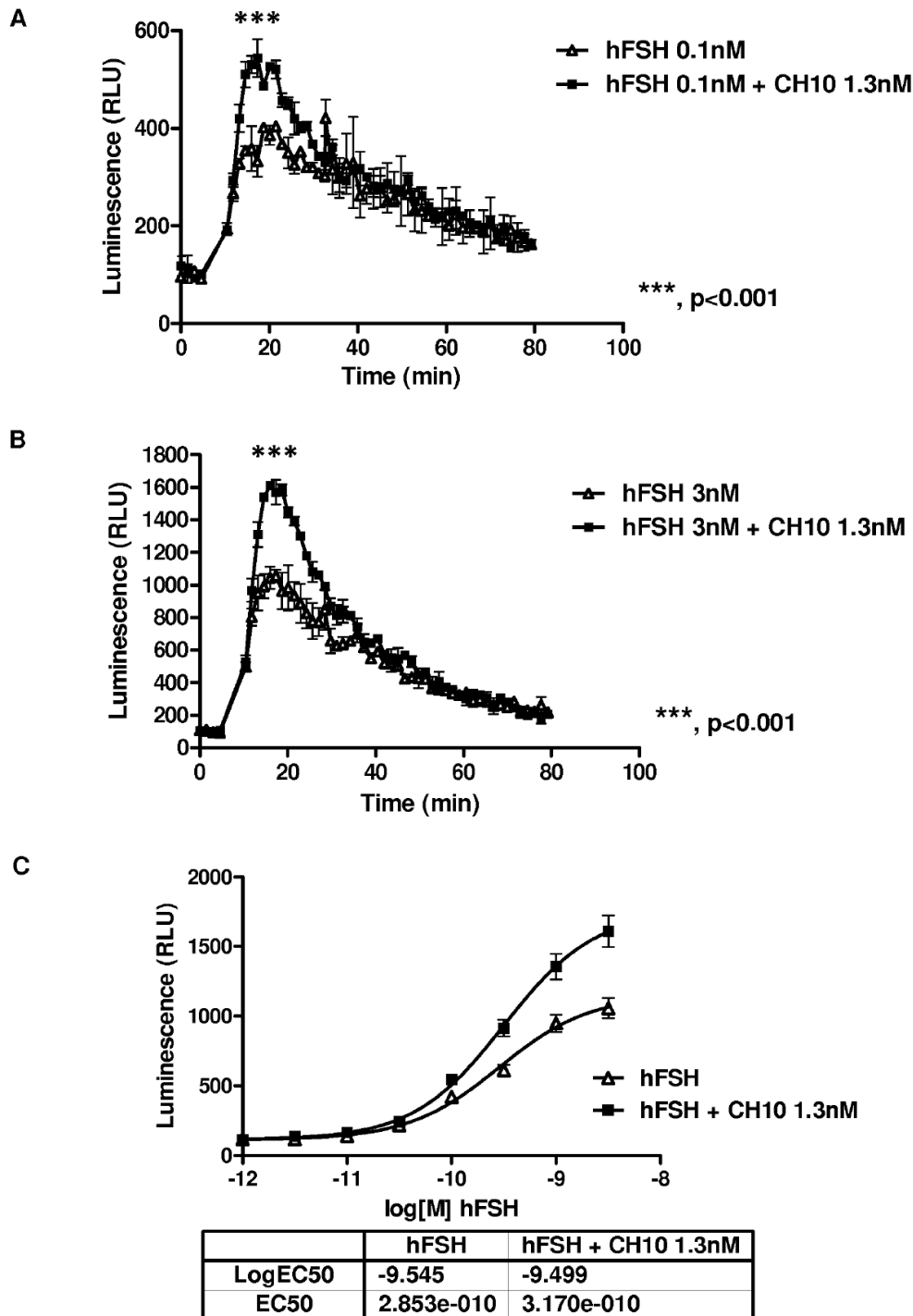


FIGURE 7

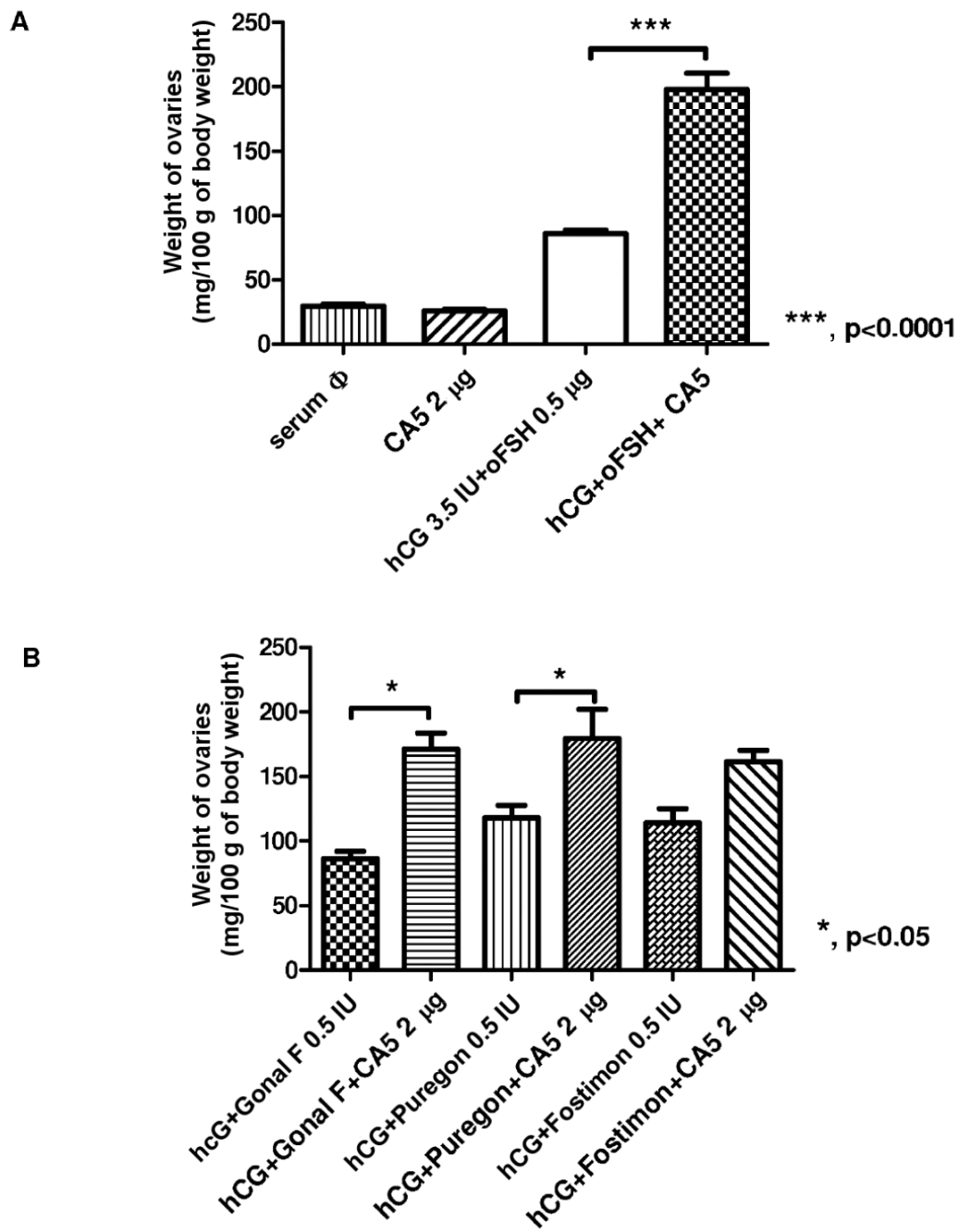
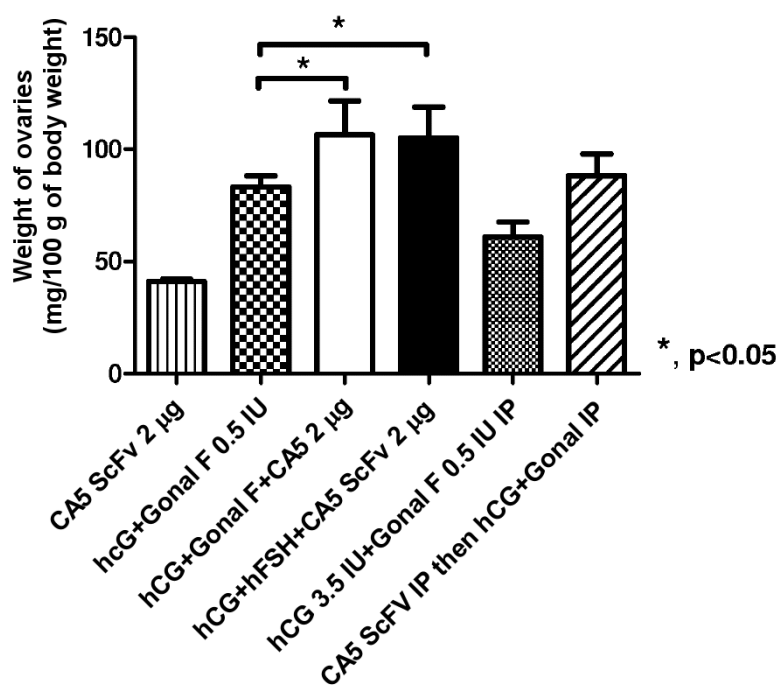


FIGURE 8

A



B

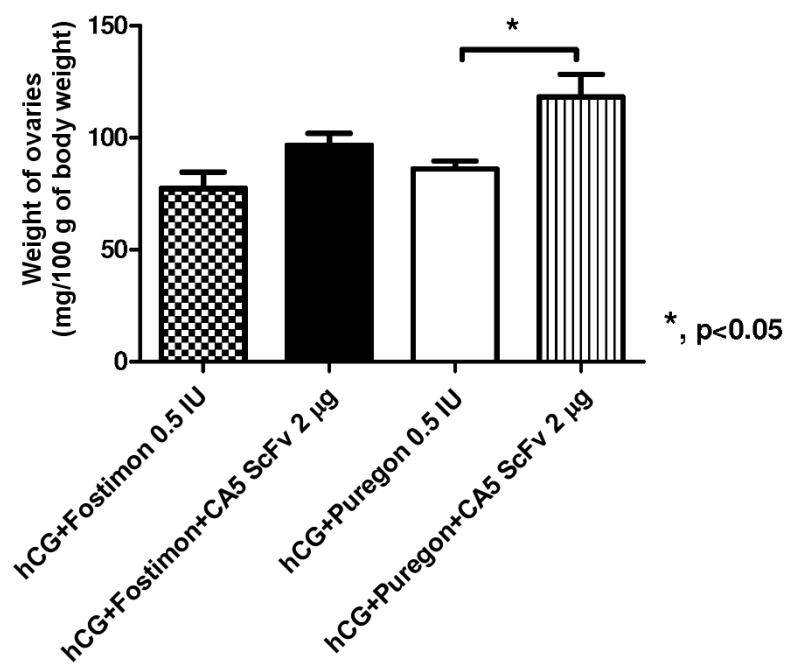


FIGURE 9

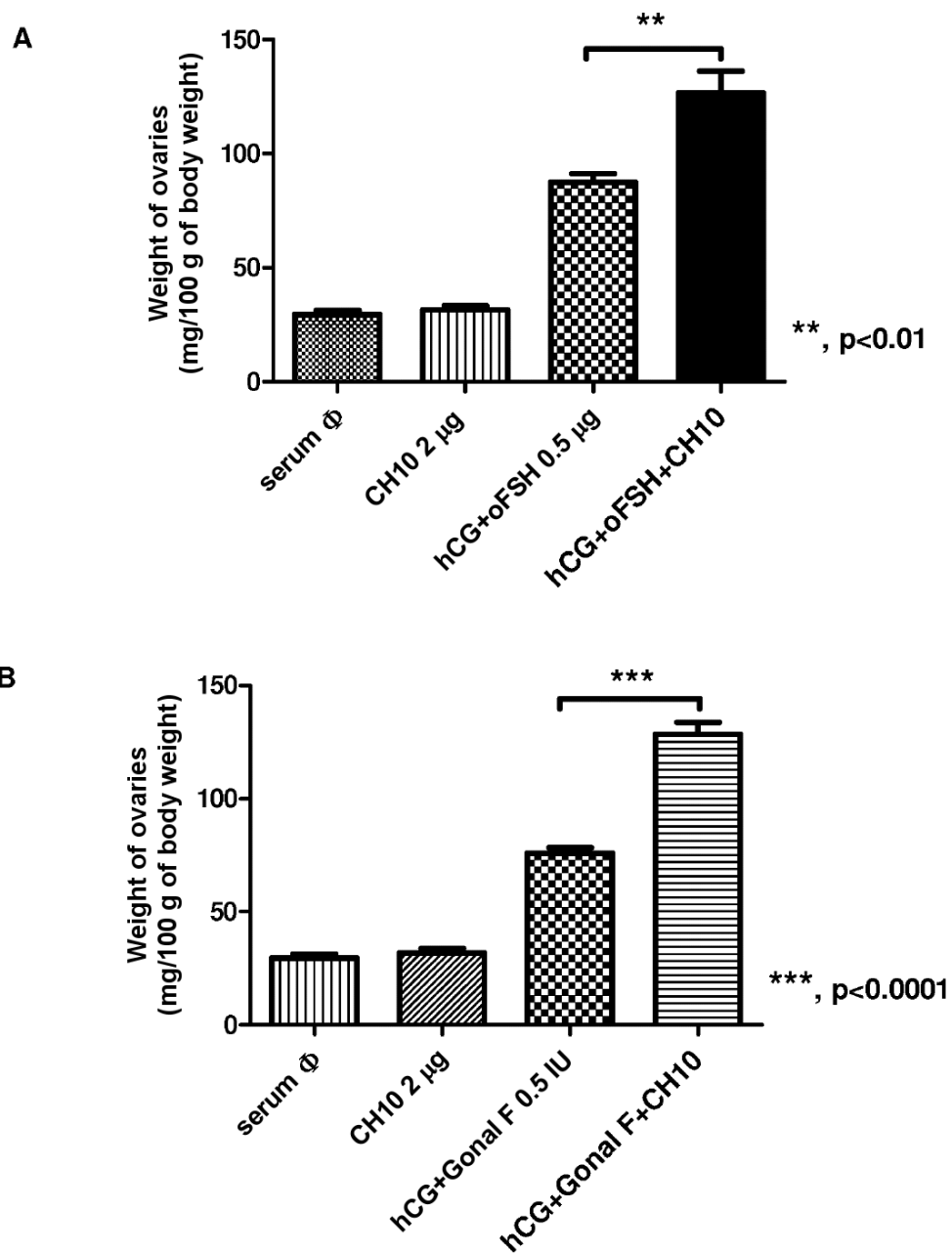
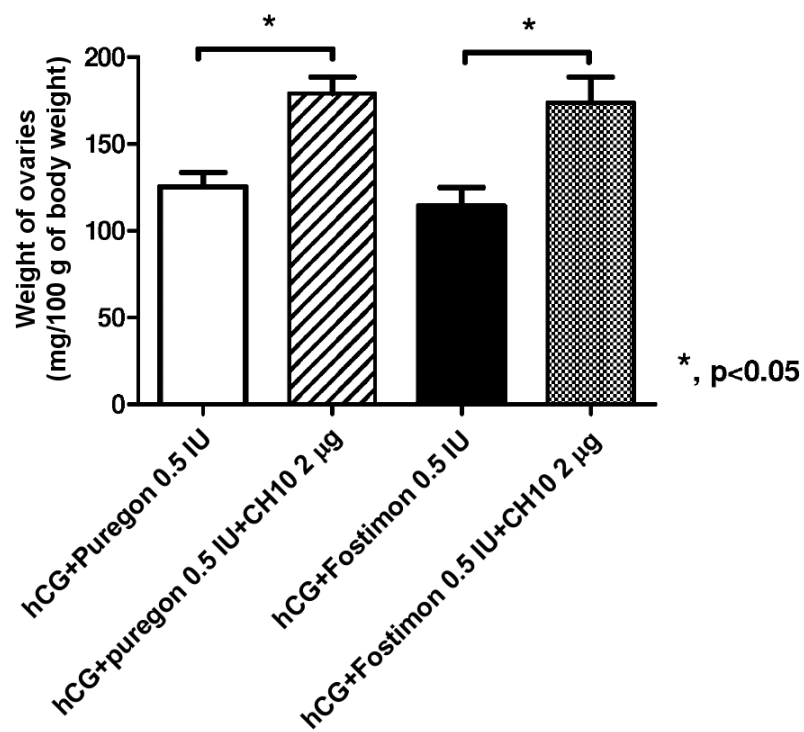


FIGURE 10

A



B

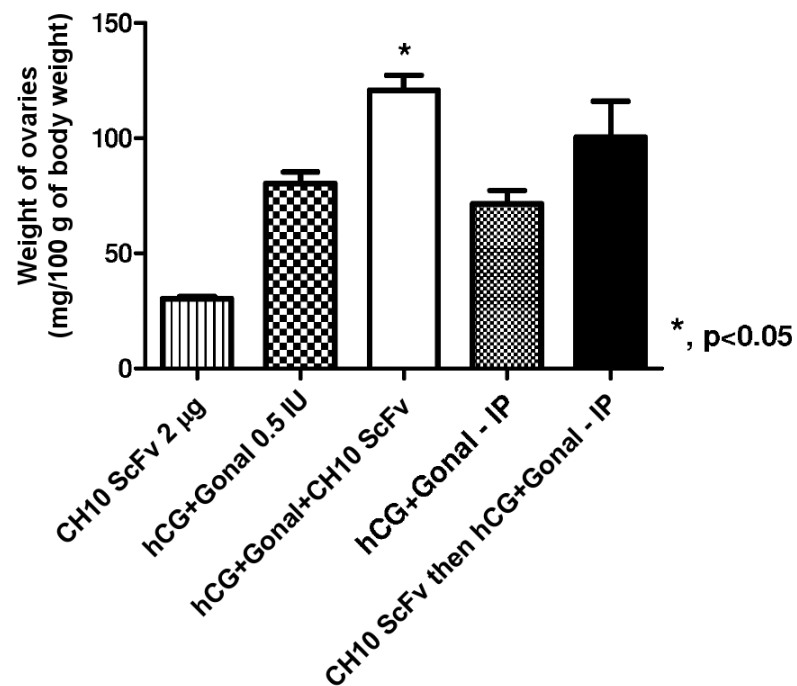
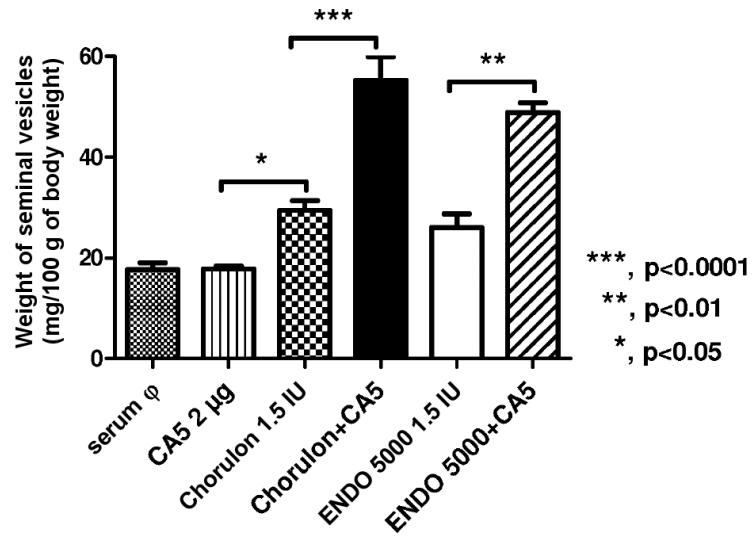
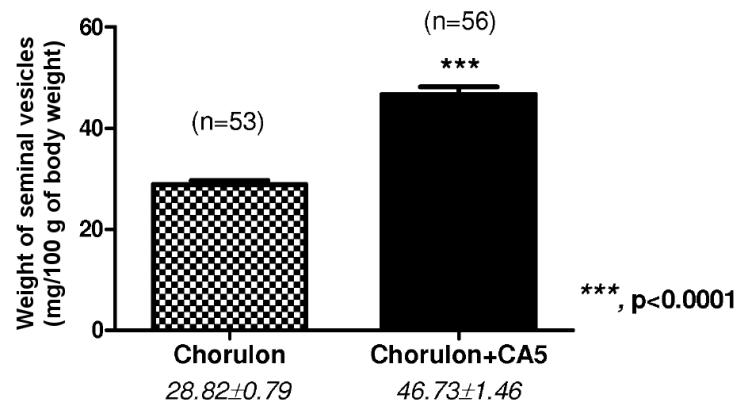


FIGURE 11

A



B



C

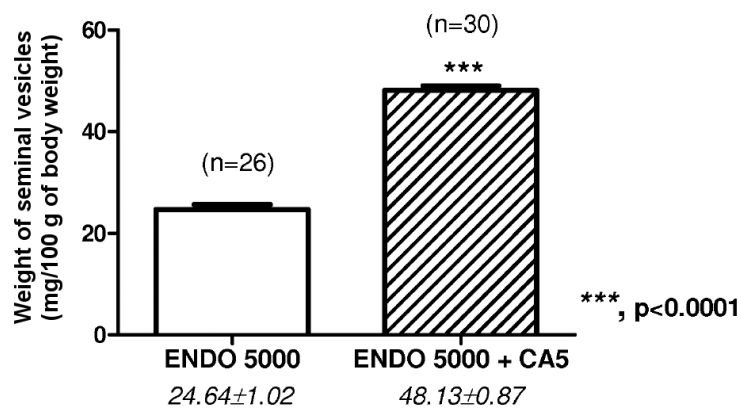
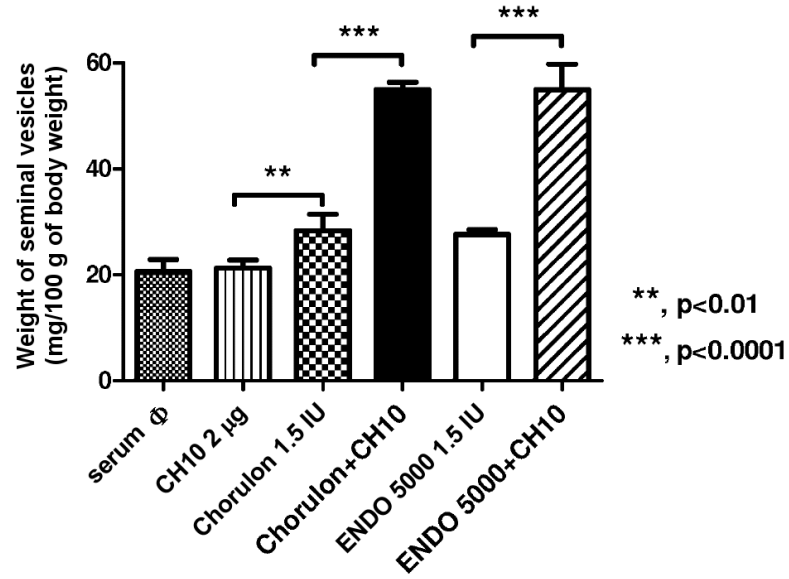
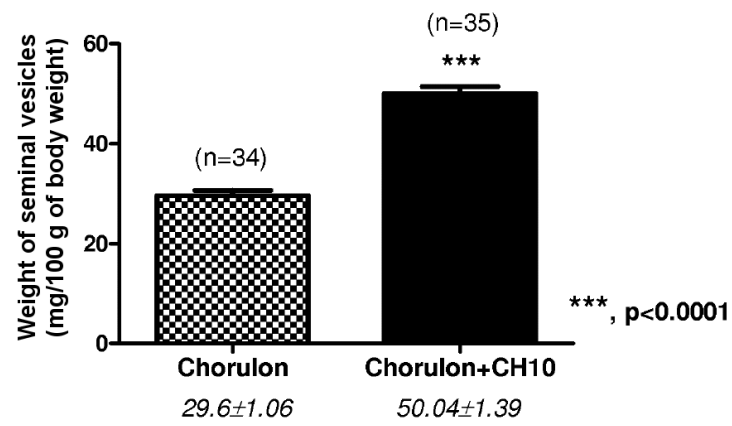


FIGURE 12

A



B



C

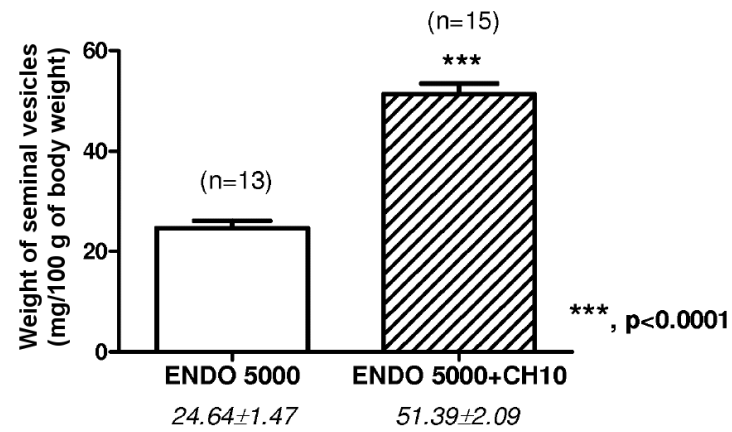
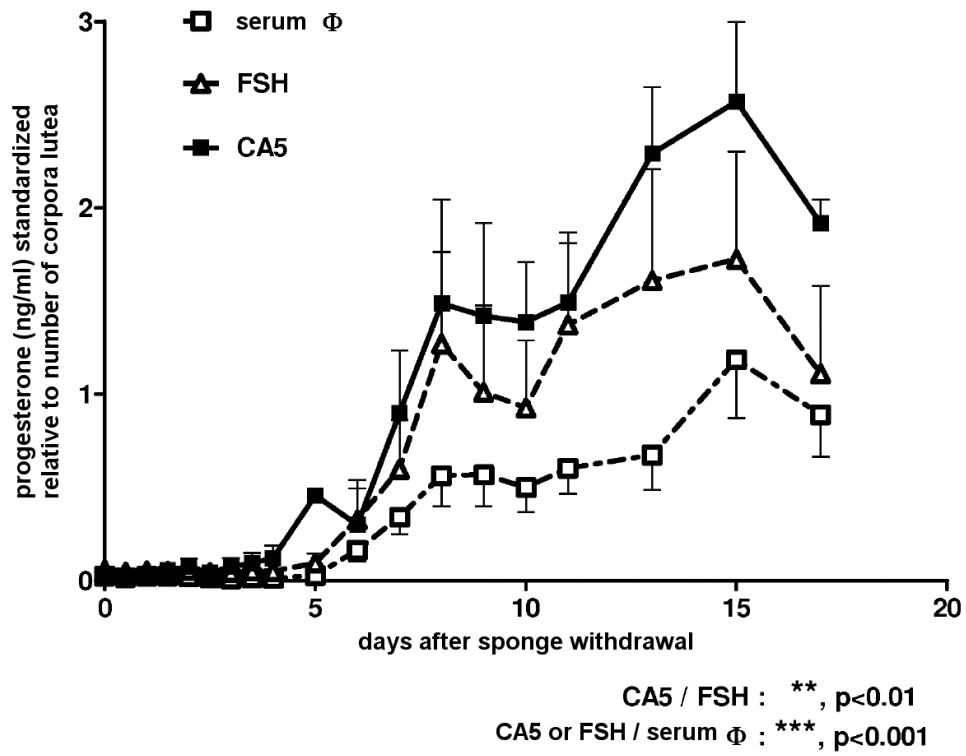


FIGURE 13

A



B

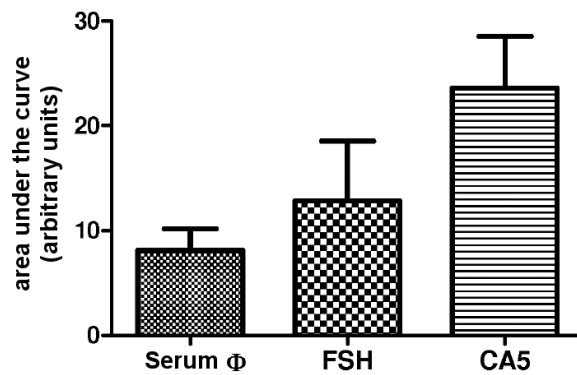


FIGURE 14

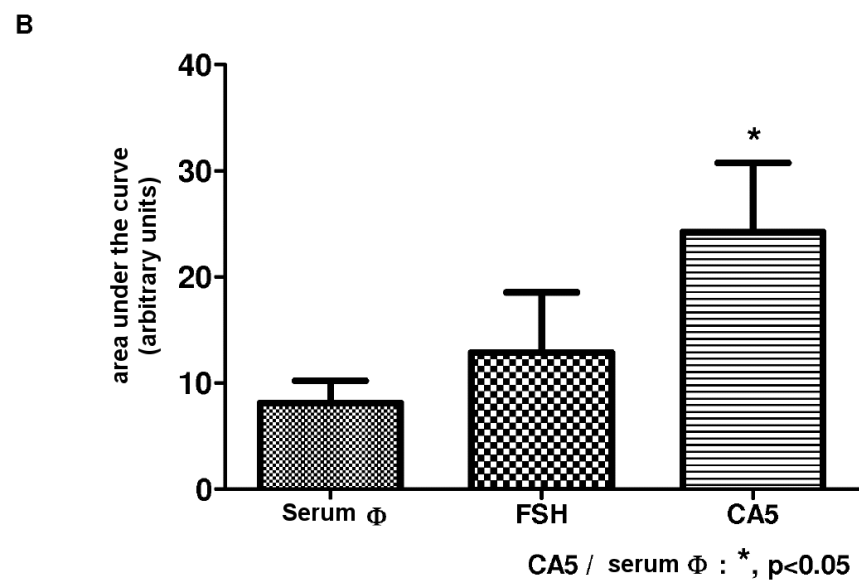
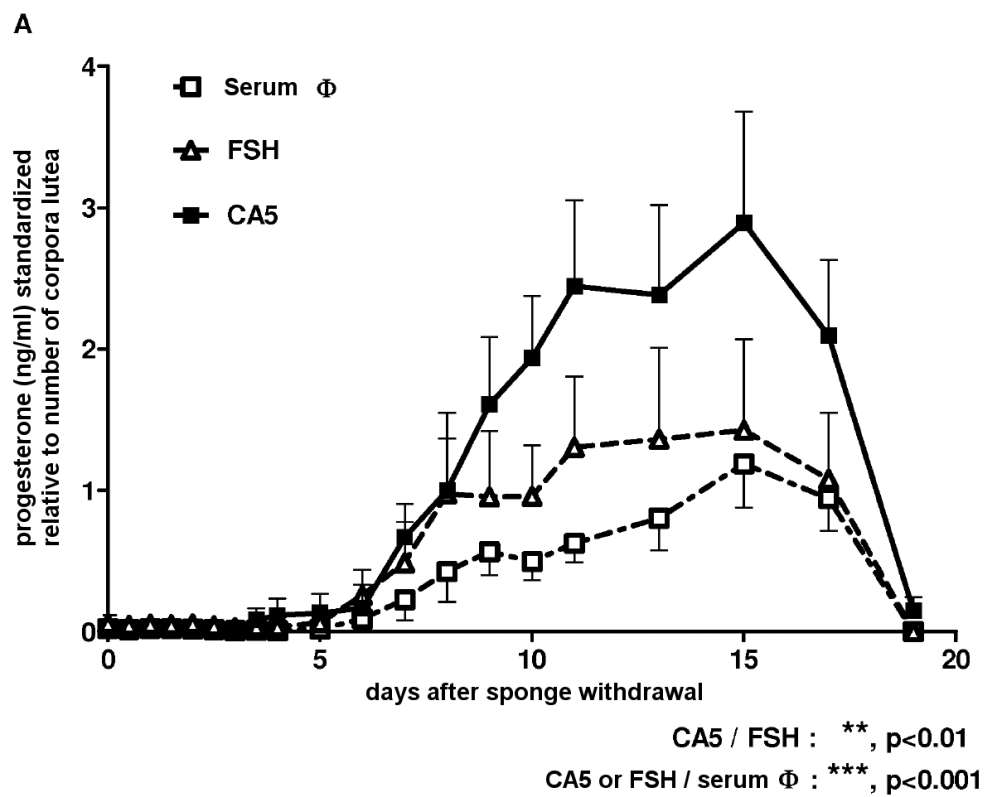


FIGURE 15

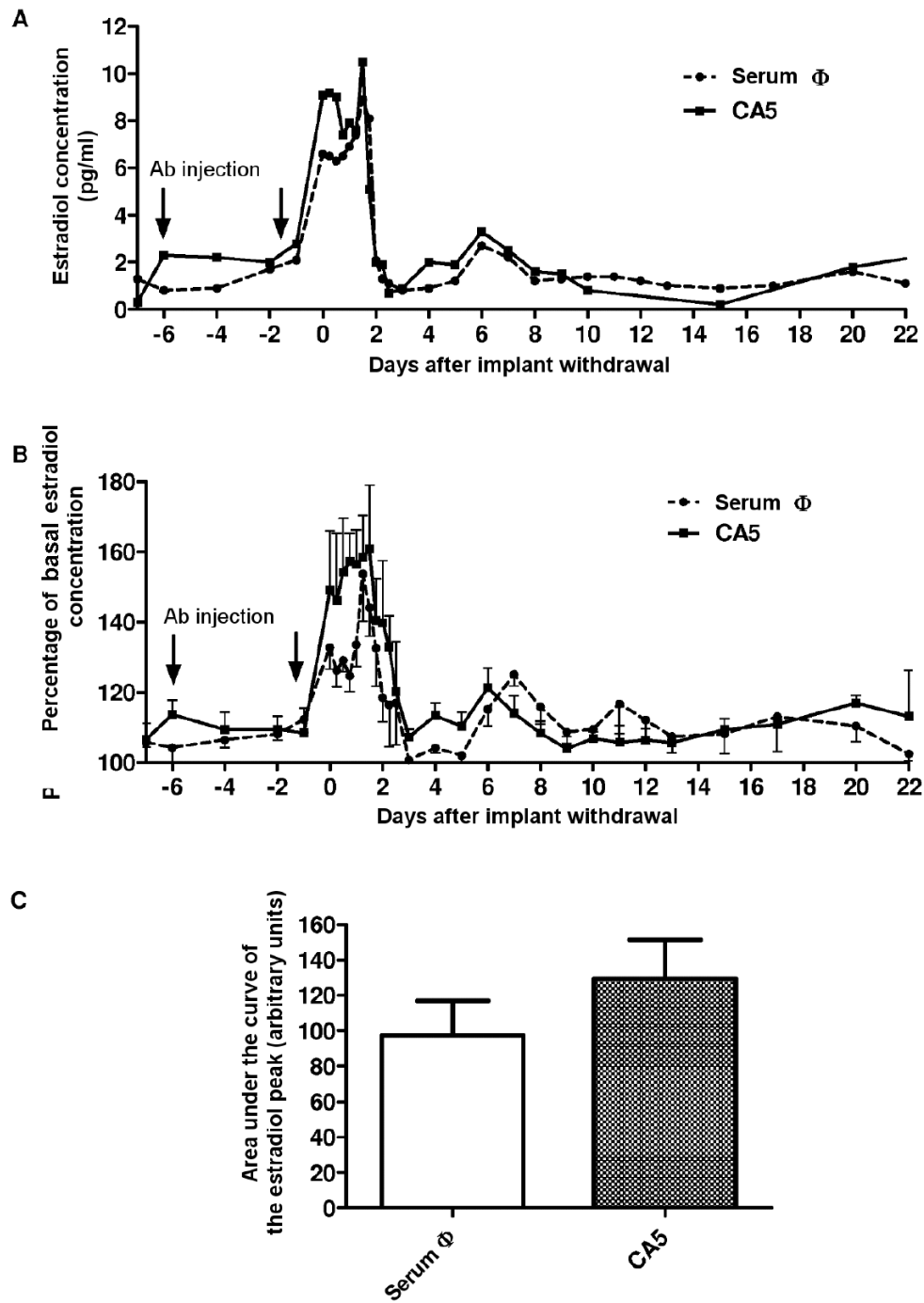
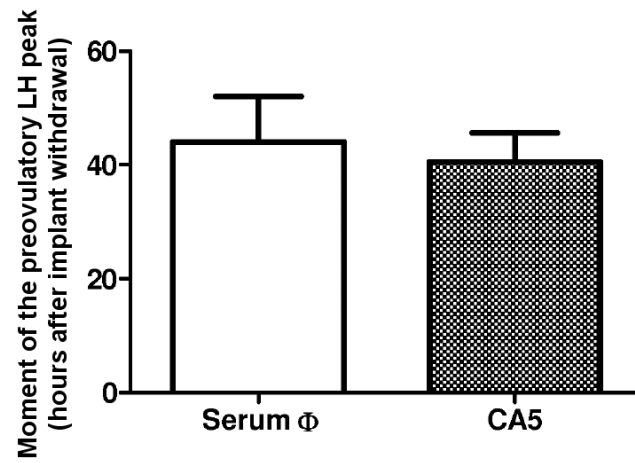
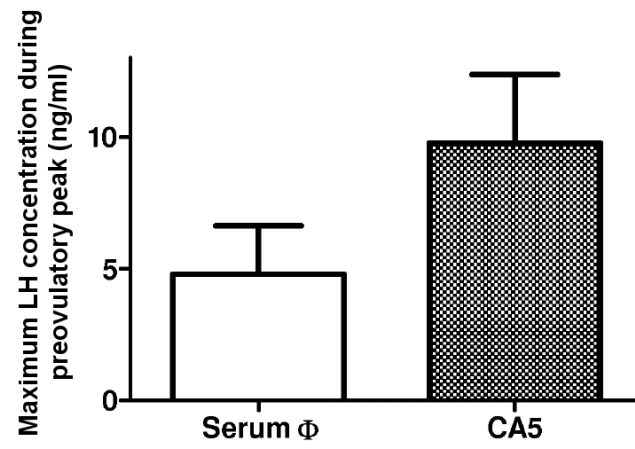


FIGURE 16

A



B



C

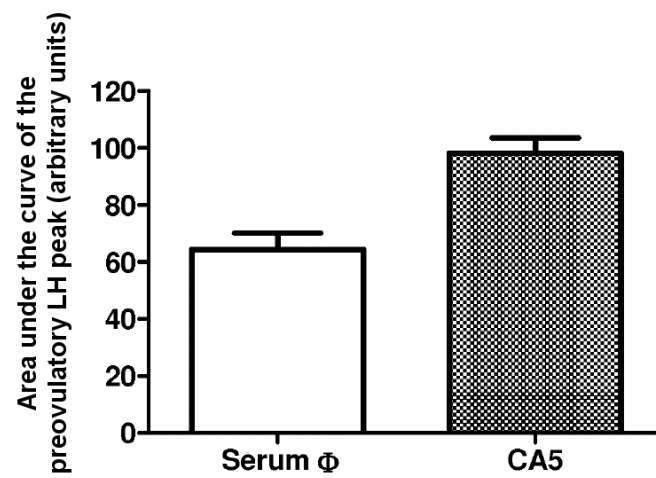
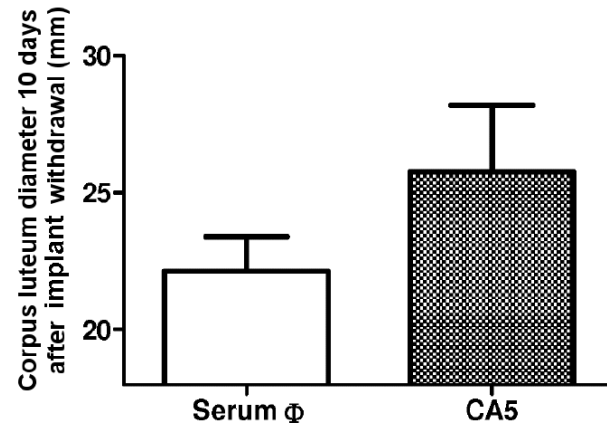


FIGURE 17

A



B

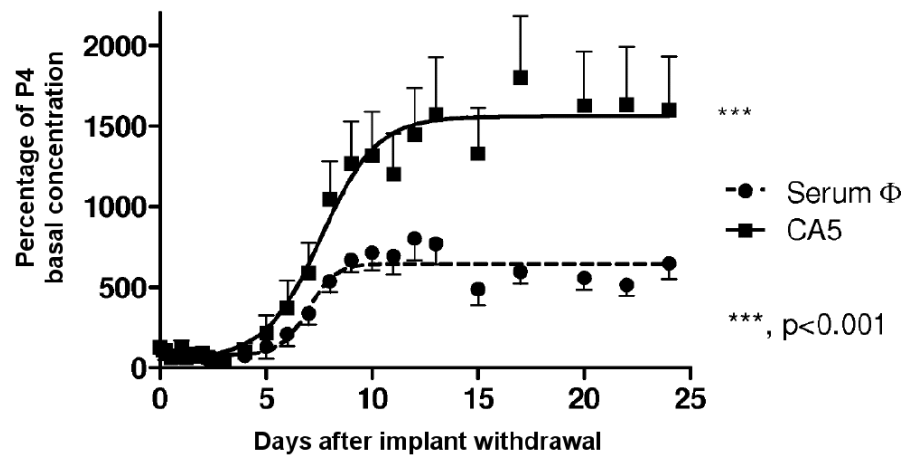
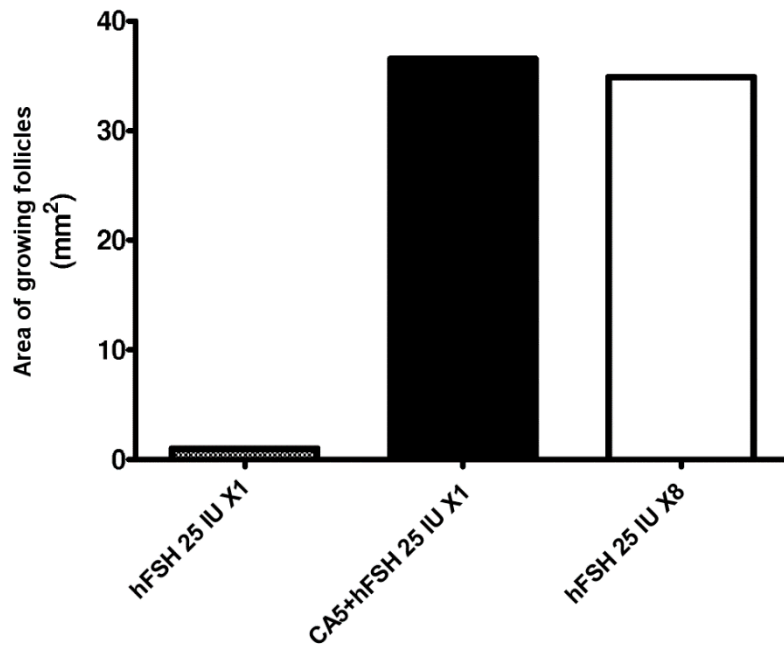


FIGURE 18

A



B

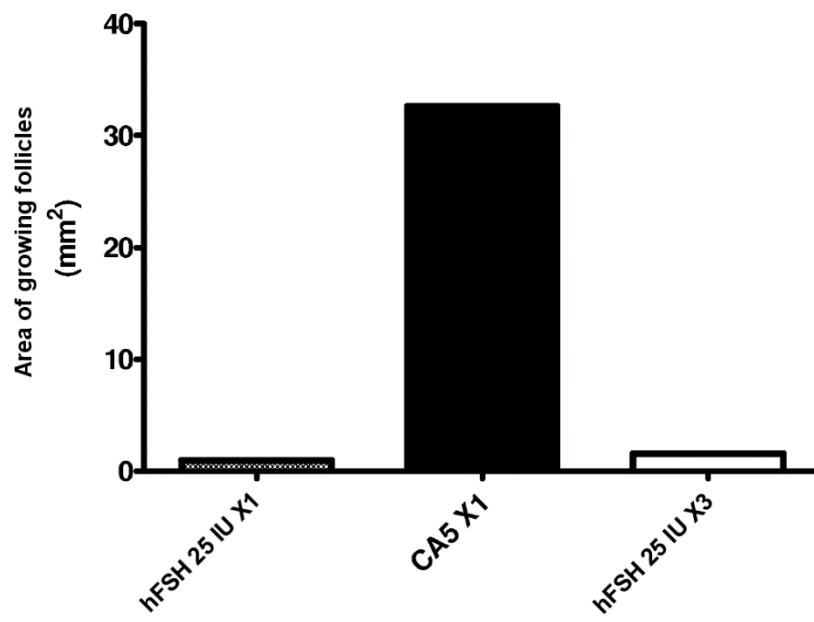


FIGURE 19

Epitope regions of the CA5 antibody on the alpha-subunits of human, ovine and porcine FSH and LH and human CG

	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90								
hFSH	APD	----	VQD	PECTIL	QEN	PLF	SQ	GAP	ILQ	CMGCCF	R	AYPTPLRSKKTMLVQKNVIS	E	STCCVAKSYNRVTVMGGF	KVENH	IACHCS	ICYHKS	
hCG	APD	----	VQD	PECTIL	QEN	PLF	SQ	GAP	ILQ	CMGCCF	R	AYPTPLRSKKTMLVQKNVIS	E	STCCVAKSYNRVTVMGGF	KVENH	IACHCS	ICYHKS	
hLH	APD	----	VQD	PECTIL	QEN	PLF	SQ	GAP	ILQ	CMGCCF	R	AYPTPLRSKKTMLVQKNVIS	E	STCCVAKSYNRVTVMGGF	KVENH	IACHCS	ICYHKS	
oLH	FPD	GEFTMQ	GCECK	LEN	KYF	SK	PD	API	YQ	CMGCCF	R	AYPTPARSKKTMLVPKNIIS	E	ATCCVAKAF	TKATVMGN	VRVENH	TECHCS	ICYHKS
pLH	FPD	GEFTMQ	GCECK	LEN	KYF	SK	LD	API	YQ	CMGCCF	R	AYPTPARSKKTMLVPKNIIS	E	ATCCVAKAF	TKATVMGN	VRVENH	TECHCS	ICYHKS
oFSH	FPD	GEFTMQ	GCECK	LEN	KYF	SK	PD	API	YQ	CMGCCF	R	AYPTPARSKKTMLVPKNIIS	E	ATCCVAKAF	TKATVMGN	VRVENH	TECHCS	ICYHKS
pFSH	FPD	GEFTMQ	GCECK	LEN	KYF	SK	LD	API	YQ	CMGCCF	R	AYPTPARSKKTMLVPKNIIS	E	ATCCVAKAF	TKATVMGN	VRVENH	TECHCS	ICYHKS

Epitope regions of the CA5 antibody on the beta-subunits of human, ovine and porcine FSH and LH and human CG

	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90																																																																							
hFSH	----	NS	CEL	TNI	T	I	A	L	E	K	E	E	C	R	F	C	I	S	I	N	TTWCAGYCYTRDLVYKDP	ARPKI	Q	K	I	C	I	F	K	E	L	V	Y	E	T	V	R	V	P	GC	A	HHADSLYTPVAIQCHG	KCDSD	SD	TD	C	T																																		
hCG	SKE	PLR	PR	CR	P	I	N	A	T	L	A	V	E	K	E	G	P	V	C	I	T	V	N	TTICAGYCP	T	M	R	V	L	Q	G	V	L	P	A	L	P	Q	V	V	C	N	Y	A	D	V	R	E	S	I	R	L	P	GC	P	RGVNPVVS	Y	A	V	A	L	S	C	Q	A	L	C	R	R	A	S	T	I	D	C	G					
hLH	SRE	PLR	P	W	C	H	P	I	N	A	I	L	A	V	E	K	E	G	P	V	C	I	T	V	TTICAGYCP	T	M	R	V	L	Q	G	V	L	P	A	L	P	Q	V	V	C	N	Y	A	D	V	R	E	S	I	R	L	P	GC	P	RGVNPVVS	Y	A	V	A	L	S	C	Q	A	L	C	R	R	A	S	T	I	D	C	G				
oLH	S	R	G	P	L	R	P	L	C	Q	P	I	N	A	T	L	A	E	K	E	A	C	T	TSICAGYCL	S	M	K	R	V	L	P	V	I	L	P	P	M	P	Q	R	V	C	T	Y	H	E	L	R	F	A	S	V	R	L	P	GC	P	PGVDP	M	V	S	F	F	P	V	A	L	S	C	H	G	P	C	R	L	S	S	T	D	C	G
pLH	S	R	G	P	L	R	P	L	C	Q	P	I	N	A	T	L	A	A	E	N	E	A	C	T	TSICAGYCP	S	M	R	V	L	P	A	A	L	P	P	V	P	Q	V	C	T	Y	H	E	L	S	F	A	S	I	R	L	P	GC	P	PGVDP	T	V	S	F	F	P	V	A	L	S	C	H	G	P	C	R	L	S	S	S	D	C	G	
oFSH	----	NS	CEL	TNI	T	I	T	V	E	K	E	C	S	F	C	I	S	I	N	TTWCAGYCYTRDLVYKDP	ARPKI	Q	K	I	C	I	F	K	E	L	V	Y	E	T	V	K	V	P	GC	A	HHADSLYTPVA	T	E	C	H	G	K	C	D	R	D	S	T	D	C	T																									
pFSH	----	NS	CEL	TNI	T	I	T	V	E	K	E	C	N	F	C	I	S	I	N	TTWCAGYCYTRDLVYKDP	ARPKI	Q	K	I	C	I	F	K	E	L	V	Y	E	T	V	K	V	P	GC	A	HHADSLYTPVA	T	E	C	H	G	K	C	D	R	D	S	T	D	C	T																									

	100	110							
hFSH	V	RG	LG	P	SYCSFGEM	KE	-----		
hCG	G	PK	DH	P	LTCDDP	RF	QDSSSKAPP	SL	PS
hLH	G	PK	DH	P	LTCDHP	Q	SGLLFL	-----	
oLH	G	PR	TQ	P	LACDHP	PL	PDILEL	-----	
pLH	G	PR	AQ	P	LACDRPL	P	PGLLEL	-----	
oFSH	V	RG	LG	P	SYCSFS	D	RE	-----	
pFSH	V	RG	LG	P	SYCSFSEM	KE	-----		

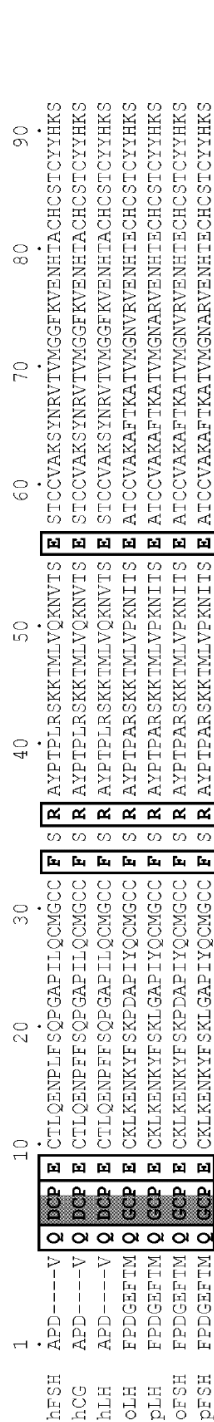
← seat belt

Epitope region of the CA5 antibody on the human FSH receptor (N-terminal region)

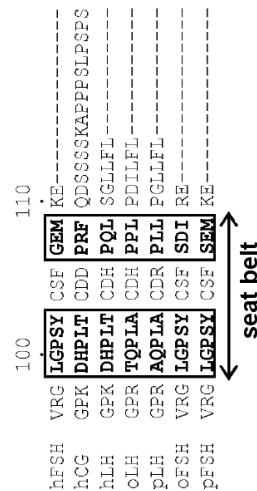
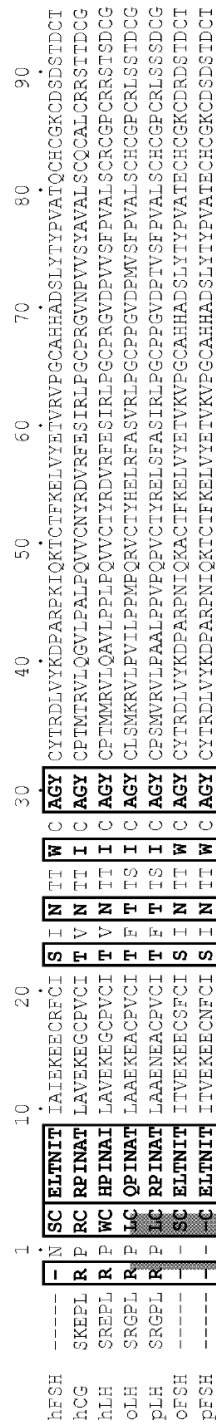
1	10	20	30	40																																		
hFSHR	C	EHRI	C	CSNRVF	L	C	QE	S	K	V	T	E	I	P	S	D	L	P	R	N	A	E	L	R	F	V	L	T	K	L	R	V	I	Q	K	A	F	...

FIGURE 20

Epitope regions of the CH10 antibody on the alpha-subunits of human, ovine and porcine FSH and LH and human CG



Epitope regions of the CH10 antibody on the beta-subunits of human, ovine and porcine FSH and LH and human CG



Epitope region of the CH10 antibody on the human FSH receptor (N-terminal region)



FIGURE 21

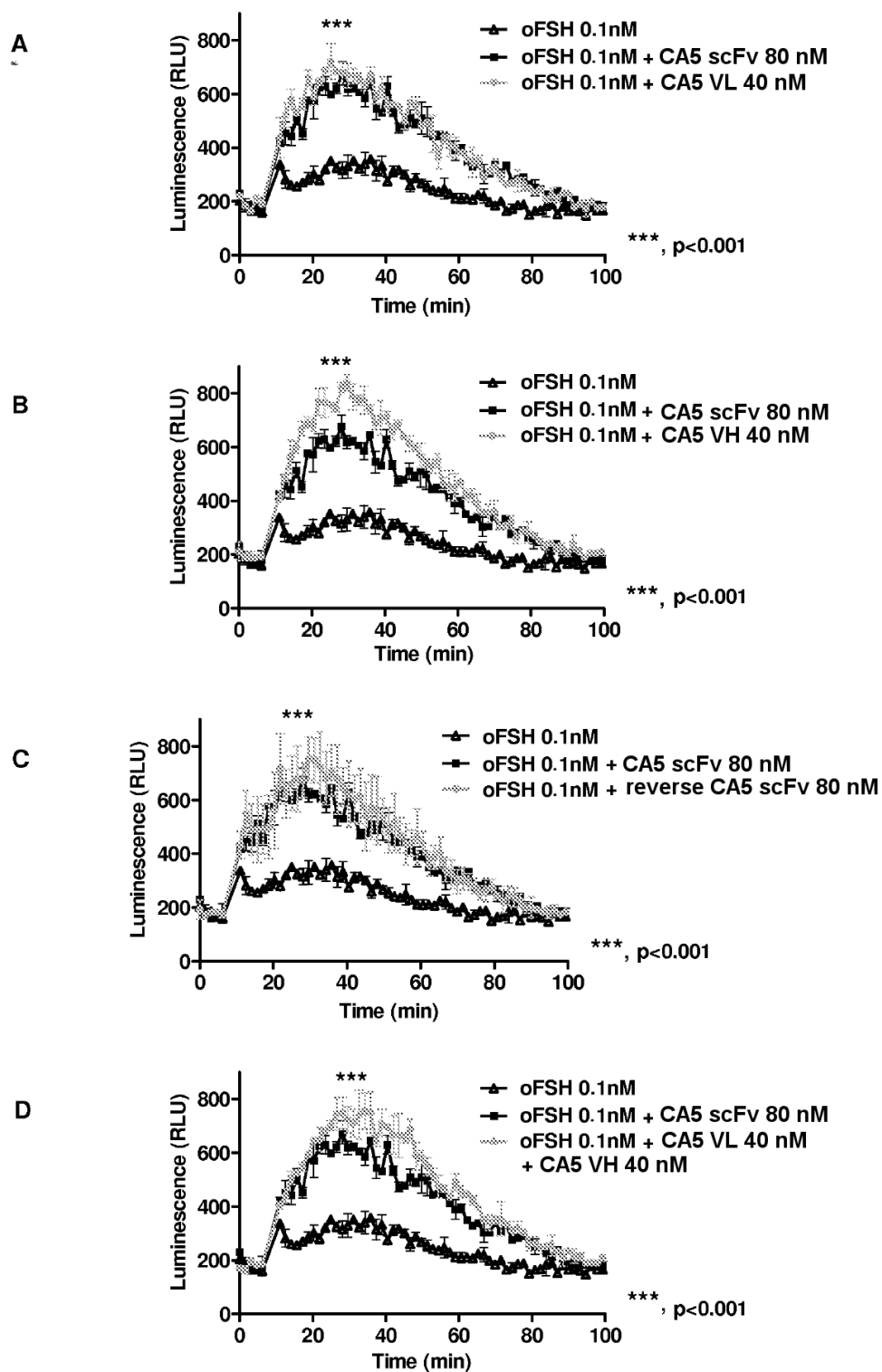
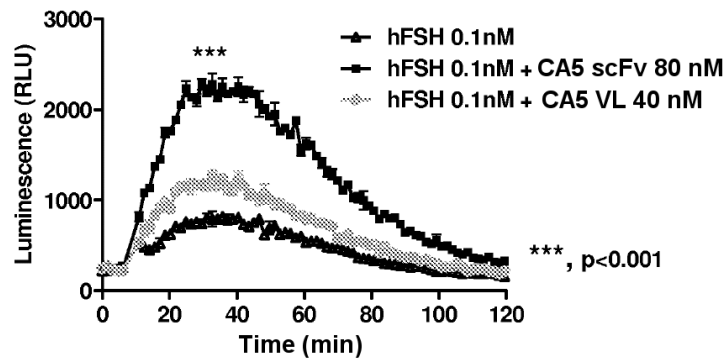
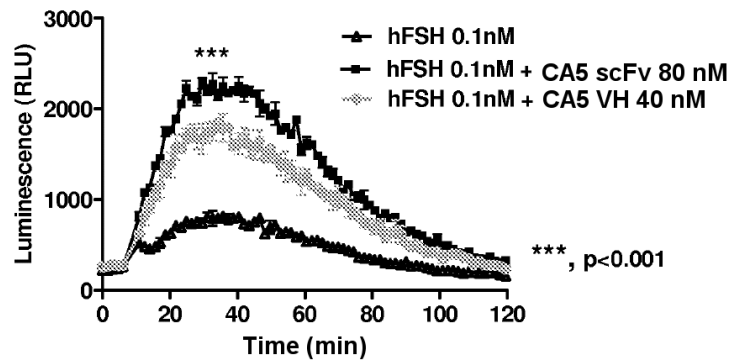


FIGURE 22

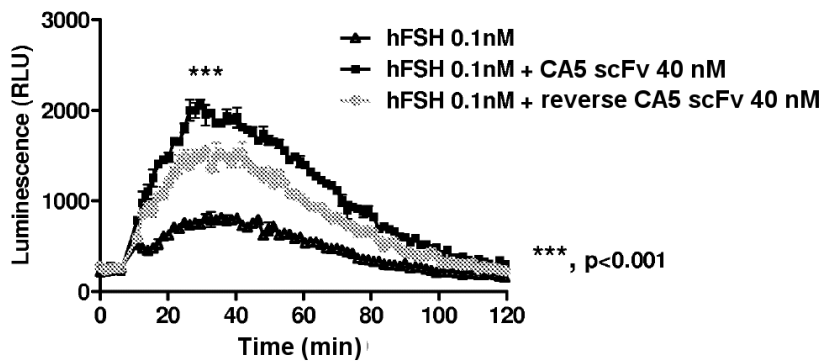
E



F



G



H

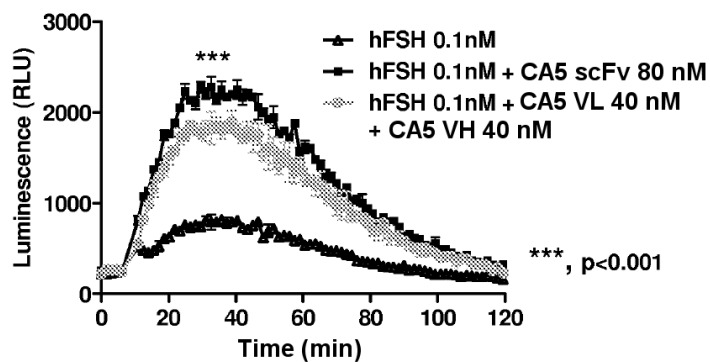


FIGURE 22 (end)

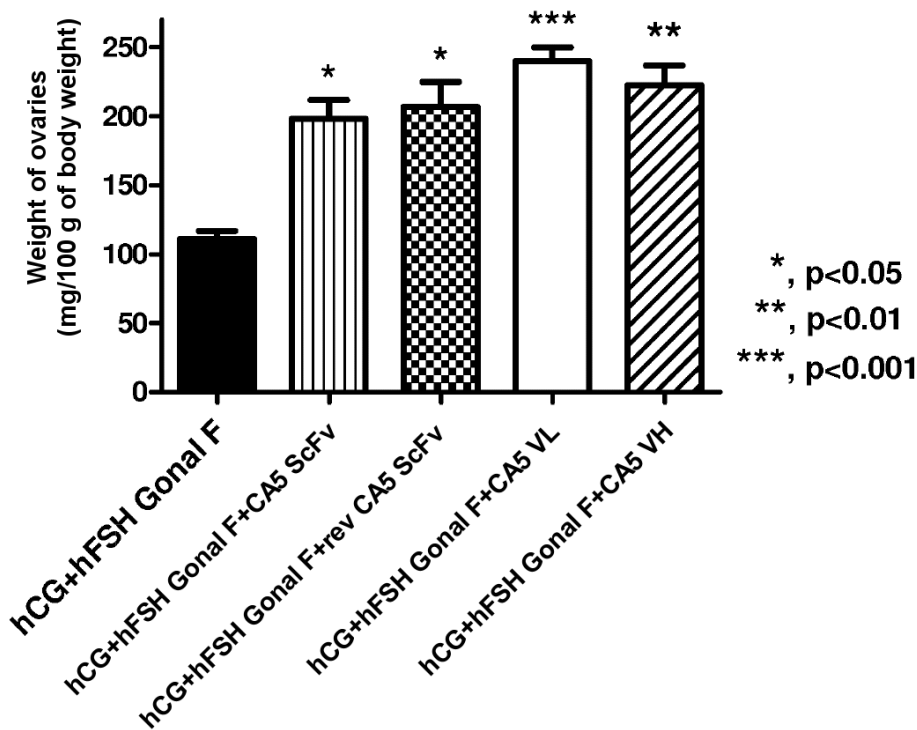


FIGURE 23

(57)

18. Ligandi i hormonit stimulues-të folikulës (FSH) i cili fuqizon bioaktivitetin e FSH, të hormonit luteinizues (LH) dhe e gonatropinës korionike (CG), karakterizuar në atë që ligandi është një antitrop ose një fragment i tij dhe në atë që:

domeini variabël i zinxhirit të rëndë përmban CDRs e mëposhtme:

- VH-CDR1, të përcaktuar nga sekuenca GFTFSDFY (SEQ ID NO : 9);
- VH-CDR2, të përcaktuar nga sekuenca SRNKAKDYTT (SEQ ID NO : 10);
- VH-CDR3, të përcaktuar nga sekuenca ARDARFAY (SEQ ID NO : 11); dhe

domeini variabël i zinxhirit të lehtë përmban CDRs e mëposhtme:

- VL-CDR1, të përcaktuar nga sekuenca QSLLYSSNQKNY (SEQ ID NO : 12);
- VL-CDR2, të përcaktuar nga sekuenca ĘAS;
- VL-CDR3, të përcaktuar nga sekuenca QQYYSSYPRT (SEQ ID NO : 13).

19. Ligandi i hormonit stimulues-të folikulës (FSH) i cili fuqizon bioaktivitetin e FSH, të hormonit luteinizues (LH) dhe e gonatropinës korionike (CG), karakterizuar në atë që ligandi i përmendur është një antitруп ose fragment i tij dhe në atë që:

- domeini variabël i zinxhirit të rëndë përmban sekuencën SEQ ID NO: 2 ose 47; dhe/ose
- domeini variabël i zinxhirit të lehtë përmban sekuencën SEQ ID NO: 4 ose 45.

20. Ligandi i hormonit stimulues-të folikulës (FSH) i cili fuqizon bioaktivitetin e FSH, të hormonit luteinizues (LH) dhe e gonatropinës korionike (CG), karakterizuar në atë që ligandi i përmendur është një antitруп ose fragment i tij dhe në atë që:

domeini variabël i zinxhirit të rëndë përmban CDRs e mëposhtme:

- VH-CDR1, të përcaktuar nga sekuenca GFTFNTYA (SEQ ID NO : 14);
- VH-CDR2, të përcaktuar nga sekuenca IRSKSNNYAT (SEQ ID NO : 15);
- VH-CDR3, të përcaktuar nga sekuenca VRQDYYGSSYFDY (SEQ ID NO : 16); dhe

domeini variabël i zinxhirit të lehtë përmban CDRs e mëposhtme:

- VL-CDR1, të përcaktuar nga sekuenca QSIDY (SEQ ID NO : 17);
- VL-CDR2, të përcaktuar nga sekuenca YAS;
- VL-CDR3, të përcaktuar nga sekuenca QNGHSFPYT (SEQ ID NO : 18).

21. Ligandi i hormonit stimulues-të folikulës (FSH) i cili fuqizon bioaktivitetin e FSH, të hormonit luteinizues (LH) dhe e gonadotropinës korionike (CG), karakterizuar në atë që ligandi i përmendur është një antitруп ose fragment i tij dhe në atë që:

- domeini variabël i zinxhirit të rëndë përmban sekuencën SEQ ID NO: 6;

dhe/ose

- domeini variabël i zinxhirit të lehtë përmban sekuencën SEQ ID NO: 8.

22. Ligandi sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4, karakterizuar në atë që ligandi është zgjedhur nga grupi i përbërë nga Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, dsFv, scFv, diatrupa, triatrupa, tetratrupa.

23. Ligandi sipas pretendimit 1, karakterizuar në atë që ligandi është antitropi monoklonal CA5 i prodhuar nga hibridoma CNCM I-4801.

24. Ligandi sipas pretendimit 3, karakterizuar në atë që ligandi është antitropi monoklonal CH10 prodhuar nga hibridoma CNCM I-4802.

25. Ligandi sipas pretendimit 5, karakterizuar në atë që sekuenca peptide e scFv është sekuencë SEQ ID NO : 20 ose SEQ ID NO : 22.

26. Ligandi sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8, për përdorim si një medikament.

27. Kompleksi ligand-gonadotropin i zgjedhur nga:

një kompleks i një ligandi sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8 me FSH ose një peptide aktive e saj;

një kompleks i një ligandi sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8 me LH ose hormonin korionik gonadotropin (CG), ose një peptid aktiv i hormoneve të përmendura.

28. Kompleksi sipas pretendimit 10, për përdorim si një medikament.

29. Ligandi për përdorim sipas pretendimit 9 ose kompleksi për përdorim sipas pretendimit 11, ku medikamenti i përmendur ka për qëllim të shkaktojë ovulimin ose poliovulimin në një gjitar femër.

30. Ligandi për përdorim sipas pretendimit 9 ose kompleksi për përdorim sipas pretendimit 11, ku medikamenti i përmendur ka për qëllim të rrisë nivelin e qarkullimit të progesteronit endogjen në një gjitar femër.

31. Përbërje farmaceutike e synuar për tu përdorur për shkaktimin e ovulimit ose poliovulimit në një gjitar femër, karakterizuar në atë që ajo përfshin një ligand sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8 dhe/ose një kompleks sipas pretendimit 10 dhe një transportues farmaceutikisht i pranueshëm.

32. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 14, karakterizuar në atë që ajo përfshin gjithashtu një FSH, një LH dhe/ose një CG.

33. Ligandi sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8 ose kompleksi sipas pretendimit 10, për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e infertiliteti ose të hipofertilitit në një gjitar.

17. Ligandi sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8 ose kompleksi sipas pretendimit 10, për përdorim për stimulimin e riprodhimit në një gjitar femër të shëndetshme.

(11) **9313**

(97) EP3348557 / 29/04/2020

(96) 16843670.7 / 08/09/2016

(22) 19/06/2020

(21) AL/P/ 2020/404

(54) **IMIDAZO[1,2A]PIRIDINA PËR TË TRAJTUAR OSE PËR TË PARAN-**
DALUAR HUPERURICEMINË OSE PËRDHESIN

21/08/2020

(30) 201510576110 10/09/2015 CN

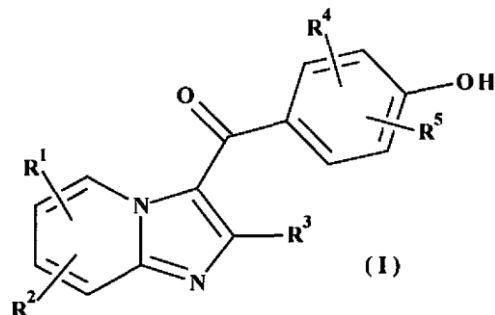
(71) Jiangsu Atom Bioscience And Pharmaceutical Co., Ltd

99 Chuqiao Road Building 18, Zhenjiang, Jiangsu 212009, CN

(72) SHI, Dongfang (Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009); FU, Changjin (Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009); CHENG, Xi (Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009); ZHU, Jianghua (Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009); WEN, Jie (Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009); GU, Jie (Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

1. Një komponim i Formulës (I)



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:

R¹ dhe R² janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga një ose më shumë prej hidrogjen, deuterium, halogjen, ciano, hidroksil, C₁₋₅ alkil, C₁₋₅ alkil i zëvendësuar, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ alkoksi i zëvendësuar, C₁₋₃ alkiltio, dhe C₁₋₃ alkiltio i zëvendësuar;

R³ është përzgjedhur nga grupi C₁₋₄ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe C₃₋₄ cikloalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, dhe zëvendësuesit e tij janë përzgjedhur nga grupi që konsiston në deuterium, halogjen, C₁₋₂ alkil dhe C₃₋₄ cikloalkil;

R⁴ dhe R⁵ janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga një ose më shumë prej deuterium, halogjen, ciano, C₂₋₃ alkenil, C₂₋₃ alkinil, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ alkil i zëvendësuar, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ alkoksi i zëvendësuar, C₁₋₃ alkiltio, dhe C₁₋₃ alkiltio i zëvendësuar;

ku zëvendësuesit në R¹, R², R⁴, dhe R⁵ janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga deuterium, halogjen, C₁₋₃ alkil, C₃₋₄ cikloalkil dhe C₁₋₃ alkoksi.

2. Komponimi i pretendimit 1 i Formulës (I) ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:

R¹ dhe R² janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga një ose më shumë nga hidrogjeni, deuteriumi, fluori, klorin, bromi, ciano, hidroksili, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ alkil i zëvendësuar, C₁₋₃ alkoksi, dhe C₁₋₃ alkoksi i zëvendësuar;

ku zëvendësuesit janë në përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që konsiston në deuterium, halogjen, C₁₋₃ alkil, C₃₋₄ cikloalkil dhe C₁₋₃ alkoksi.

3. Komponimi i pretendimit 2 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:

R¹ dhe R² janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga një ose më shumë nga hidrogjeni, deuteriumi, fluori, klori, bromi, CN, C₁₋₃ alkil, alkil C₁₋₃ i halogjenizuar dhe C₁₋₃ alkoksi.

4. Komponimi i pretendimit 1 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:

R³ është përzgjedhur nga grupi C₁₋₃ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe C₃₋₄ cikloalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

ku zëvendësuesit janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që konsiston në deuterium, halogjen, C₁₋₂ alkil dhe C₃₋₄ cikloalkil.

5. Komponimi i pretendimit 1 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:

R⁴ dhe R⁵ janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga një ose më shumë nga deuteriumi, halogjeni, ciano, etileni, acetileni, C₁₋₂ alkil, C₁₋₂ alkil i zëvendësuar, C₁₋₂ alkoksi, C₁₋₂ alkoksi i zëvendësuar, C₁₋₂ alkiltio, dhe C₁₋₂ alkiltio i zëvendësuar; ku zëvendësuesit janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që konsiston në deuterium, halogjen, C₁₋₂ alkil, C₃₋₄ cikloalkil dhe C₁₋₃ alkoksi.

6. Komponimi i pretendimit 1 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:

R⁴ dhe R⁵ janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga një ose më shumë nga deuteriumi, halogjeni, ciano, C₁₋₂ alkil, alkil C₁₋₂ i halogjenizuar, C₁₋₂ alkoksi dhe C₁₋₂ alkiltio.

7. Komponimi i pretendimit 1 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme e përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

(3,5-Dibromo-4-hidroksifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
(2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroksi-3,5-dijodofenil)metanon;
(3-Kloro-4-hidroksi-5-jodofenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
3-Kloro-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-karbonil)-2-hidroksibenzonitril;
(3-Bromo-4-hidroksi-5-jodofenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
(2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroksi-3-jodo-5-metilfenil)metanon;
(3-Bromo-5-kloro-4-hidroksifenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
(3-Kloro-4-hidroksi-5-jodofenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
5-(2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-karbonil)-2-hidroksi-3-metilbenzonitril;
(3-Bromo-4-hidroksi-5-(trifluorometil)fenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
(3,5-Dibromo-4-hidroksifenil)(2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;

(3,5-Dibromo-4-hidroksifenil)(2-etil-6-metoksiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
 3-Bromo-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridinë-3-karbonil)-2-hidroksibenzonitril;
 5-(2-Etilimidazo[1,2-a]piridinë-3-karbonil)-2-hidroksi-3-jodobenzonitril;
 5-(2-Etilimidazo[1,2-a]piridinë-3-karbonil)-3-fluoro-2-hidroksibenzonitril;
 (3,5-Dibromo-4-hidroksifenil)(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
 (3-Bromo-5-kloro-4-hidroksifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
 (3-Bromo-5-fluoro-4-hidroksifenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
 (2-Etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3-fluoro-4-hidroksi-5-jodofenil)metanon;
 (3,5-Dibromo-4-hidroksifenil)(2-etil-6-hidroksiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
 (6-Bromo-2-etil-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroksifenil)-metanon;
 (3,5-Dibromo-4-hidroksifenil)(2-etil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metanon;
 3-(3,5-Dibromo-4-hidroksifenil)-2-etilimidazo[1,2-a]piridinë-6-karbonitril;
 (2-Deuterium-3,5-dibromo-4-hidroksifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanon;
 (6-Deuterium-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroksifenil)metanon;
 (2-Ciklopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroksifenil)metanon;
 3-Bromo-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridinë-3-karbonil)-2-hidroksibenzonitril
 klorur hidrogjeni; dhe
 5-(2-Etilimidazo[1,2-a]piridinë-3-karbonil)-2-hidroksi-3-jodobenzonitrile
 klorur hidrogjeni.

8. Një përbërje farmaceutike që përmban një komponim të secilit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme si përbërës aktiv ose përbërës aktiv kryesor, dhe një transportues farmaceutikisht të pranueshëm.
9. Një komponim i secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur si një medikament.
10. Një komponim i secilit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur për të rritur sekretimin e acidit urik.
11. Një komponim i secilit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur për të trajtuar ose për të parandaluar hiperuriceminë, nefrozën ose përdhesin.

(11) **9232**

(97) EP3188759 / 01/04/2020

(96) 15774713.0 / 03/09/2015

(22) 19/06/2020

(21) AL/P/ 2020/410

(54) **METODA E TRAJTIMIT DHE KOMPOZIMET QË PËRFSHIJNË NJË FRENUES TË DYFISHTË DEL3-GAMA KINAZE TË PI3K DHE NJË KORTIKOSTEROID**

27/07/2020

(30) 4287CH2014 03/09/2014 IN

(71) Rhizen Pharmaceuticals S.A.

Fritz Courvoisier 40, 2300 La Chaux de Fonds, CH

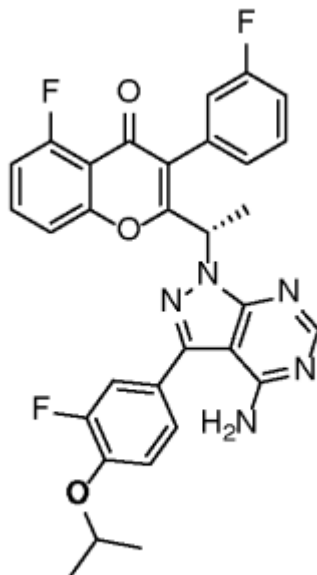
(72) VISWANADHA, Srikant (c/o Incozen Therapeutics Pvt. Ltd.450-Alexandria Knowledge ParkShameerpet, Hyderabad 500078) ;KUMAR VENKATA SATYA VAKKALANKA, Swaroop (Fritz Courvoisier 40, CH-2300 La Chaux de Fonds)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një frenues i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim në trajtimin e një sëmundje apo gjendjeje autoimune, respiratore dhe / ose inflamatore, metoda që përfshin administrimin në një subjekt në nevojë të tij një sasi terapeutikisht efektive prej (i) një delta të dyfishtë PI3K dhe frenuesit gama, dhe (ii) një kortikosteroid, ku frenuesi i dyfishtë i delta PI3K dhe frenuesi gama është një përbërje e formulës A:



Formula A

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

2. Frenuesi i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas pretendimit 1, ku kortikosteroidi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej deksametason,

betametason, prednisolon, metil prednisolon, prednison, hidrokortizon, flutikason, triamcinolon, budesonid ose kortizon prednisolon, metilprednisolon, naflokort, deflazakort, halopredon acetat, budesonid, beclometason dipropionat, hidrokortizon, triamcinolon acetamid, fluocinolon acetamid, fluocinonid, klokortolon pivalat, metilprednisolon aceponat, deksametason palmitoate, tipredan, hidrokortizon aceponat, prednikarbat, alclometason dipropionat, halometason, metilprednisolon suleptanat, mometason furoat, rimeksolon, prednisolon farnesilat, ciklesonid, deprodone propionat, flutikason propionat, halobetasol propionat, loteprednol etabonat, betametason butirat propionat, flunisolide, prednison, deksametason fosfat natriumi, triamcinolon, betametason 17-valerat, betametason, betametason dipropionat, hidrokortizon acetat, hidrokortizon natrium succinate, prednisolon fosfat natriumi, hidrokortizon probutat, dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshëm të tyre.

3. Frenuesi i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku kortikosteroidi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej deksametason, betametason, prednisolon, metil prednisolon, prednison, hidrokortizon, flutikason, triamcinolon, budesonid, kortizon, dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshëm të tyre.

4. Frenuesi i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku kortikosteroidi është zgjedhur nga deksametason, flutikason, dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshëm të tyre.

5. Frenuesi i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku sasia terapeutikisht efektive e (i) delta PI3K dhe frenuesi i dyfishtë gama dhe sasia terapeutikisht efektive e (ii) një kortikosteroidi administrohen njëkohësisht si një formulim i kombinuar.

6. Frenuesi i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku sasia terapeutikisht efektive e (i) delta PI3K dhe frenuesi i dyfishtë gama, dhe sasia terapeutikisht efektive (ii) e një kortikosteroidi administrohet në mënyrë sekuenciale.

7. Frenuesi i dyfishtë i delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas pretendimit 6, ku sasia terapeutikisht efektive e kortikosteroidit administrohet para sasisë terapeutikisht efektive të delta PI3K dhe frenuesit të dyfishtë gama.

8. Frenuesi i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku sasia terapeutikisht efektive e delta PI3K dhe frenuesit të dyfishtë gama administrohet dy herë në ditë deri në një herë në tre javë, dhe sasia terapeutikisht efektive e kortikosteroidit administrohet dy herë në ditë deri në një herë në tre javë.

9. Frenuesi i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku sëmundja ose gjendja autoimmune, respiratore dhe / ose inflamatore është zgjedhur nga grupi i përbërë prej astmës, sëmundjes pulmonare obstruktive kronike, artritis reumatoid, sëmundjës inflamatore e zorrëve, glomerulonefritit, sëmundjeve neuroinflamatore, sklerozës së shumëfishtë, uveitit, psoriasis, artritis, vaskulitit, dermatitis, osteoartritis, sëmundjes inflamatorë të muskujve, rinititis alergjik, vaginitit, cistrit intersticial ekzemë, transplantimit alogjenik ose ksenogjenik (organ, palcë kockore, qelizat burimore dhe qelizat dhe indet e tjera) refuzim i graftit, sëmundje e graft-versus-host, lupus eritematosus, sëmundjes inflamatorë, diabetit të tipit I, fibrozës

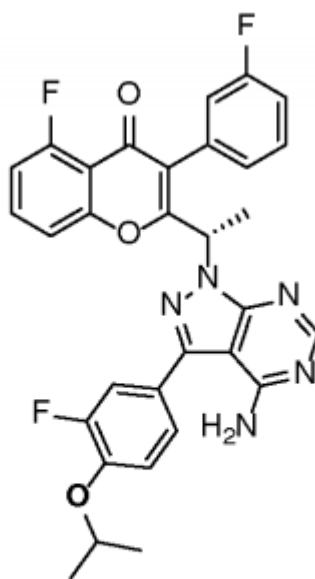
pulmonare, dermatomiozitet, sindromës së Sjogrenit, tiroiditi, miastenia gravis, anemisë autoimmune hemolitike, fibroza cistike, pulmonari idiopatikë fibroza (IPF), hepatiti relaksues kronik, cirroza biliare primare, konjuktiviti alergjik, dermatiti atopik dhe kombinimet e tyre.

10. Frenuesi i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku sëmundja ose gjendja autoimmune, respiratore dhe / ose inflamatore është zgjedhur nga grupi i përbërë prej astma, rinitit alergjik, riniti jo alergjik, artriti reumatoid, sëmundja pulmonare obstruktive kronike, fibroza pulmonare idiopatikë (IPF) dhe dermatiti atopik.

11. Frenuesi i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku delta PI3K e dyfishtë dhe frenuesi gama dhe kortikosteroidi administrohen secila në një sasi që varion nga rreth 0.01 mg deri në rreth 1000 mg.

12. Frenuesi i dyfishtë delta dhe gama i PI3K dhe një kortikosteroid për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku delta PI3K dhe frenuesi i dyfishtë gama dhe kortikosteroidi administrohen në një raport prej rreth 1: 100 deri rreth 100: 1 sipas peshës.

13. Një kompozim farmaceutik që përfshin (i) një frenues të dyfishtë delta PI3K dhe gama, (ii) një kortikosteroid, dhe (iii) në mënyrë opsionale, një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, glidant, tretës ose eksipient; ku frenuesi i dyfishtë delta PI3K dhe gama është një përbërje e formulës A:



Formula A

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

14. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 13, ku kortikosteroidi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej deksametason, betametason, prednisolon, metil prednisolon, prednison, hidrokortizon, flutikason, triamcinolon, budesonid ose kortizon prednisolon, metilprednisolon, naflokort, deflazakort, halopredon acetat, budesonid, beclometason

dipropionat, hidrokortizon, triamcinolon acetamid, fluocinolon acetamid, fluocinonid, clocortolon pivalat, metilprednisolon aceponat, deksametason palmitoate, tipredan, hidrokortizon aceponat, prednikarbat, alclometason dipropionat, halometason, metilprednisolon suleptanat, mometason furoat, rimeksolon, prednisolon farnesilat, ciklesonid, deprodone propionat, flutikason propionat, halobetasol propionat, loteprednol etabonat, betametason butirat propionat, flunisolide, prednison, deksametason fosfat natriumi, triamcinolon, betametason 17-valerat, betametason, betametason dipropionat, hidrokortizon acetat, hidrokortizon natrium succinate, prednisolon fosfat natriumi, hidrokortizon probutat, dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshëm të tyre.

15. Kompozimi farmaceutik I pretendimit 13 ose pretendimit 14, ku kortikosteroidi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej deksametason, betametason, prednisolon, metil prednisolon, prednison, hidrokortizon, flutikason, triamcinolon, budesonid, kortizon, dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshëm të tyre.

16. Kompozimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 13 deri në 15, ku kortikosteroidi është zgjedhur nga deksametason, flutikason, dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshëm të tyre.

17. Kompozimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 13 deri në 16, ku kompozimi përfshin rreth 0.01 mg deri në rreth 1000 mg të delta PI3K dhe frenuesit të dyfishtë të gamës dhe rreth 0.01 mg deri në rreth 1000 mg të kortikosteroidit.

18. Kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 13 deri në 17, për përdorim në trajtimin e një sëmundje ose gjendje autoimune, respiratore dhe / ose inflamatore të zgjedhur nga grupi I përbërë prej, astmës, sëmundjes pulmonare obstruktive kronike, artritis reumatoid, sëmundjes inflamatore e zorrëve, glomerulonefritit, sëmundjeve neuroinflamatore, sklerozës së shumëfishtë, uveitit, psoriasis, artritis, vaskulitit, dermatitis, osteoartritis, sëmundjes inflamatore të muskujve, rinititit alergjik, vaginitit, cistrit intersticial ekzemë, transplantimit alogjenik ose xenogjenik (organ, palcë kockore, qelizat burimore dhe qelizat dhe indet e tjera) refuzim i graftit, sëmundje e graft-versus-host, lupus eritematosus, sëmundjes inflamatore, diabetit të tipit I, fibrozës pulmonare, dermatomiozitis, sindromës e Sjogrenit, tiroiditi (p.sh., tiroiditi autoimun i Hashimoto), miastenia gravis, anemisë autoimune hemolitike, fibroza cistike, pulmonari idiopatike fibroza (IPF), hepatiti relaksues kronik, cirroza biliare primare, konjuktiviti alergjik, dermatiti atopik dhe kombinimet e tyre.

19. Një mjet për përdorim në trajtimin e një sëmundje ose gjendje autoimune, respiratore ose inflamatore, mjet që përfshin: (i) një frenues të dyfishtë delta PI3K dhe gama, dhe (ii) një kortikosteroid, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, qoftë në një përbërje të vetme farmaceutike ose në përbërje të veçantë farmaceutike, (ii) në mënyrë opsionale, udhëzime për trajtimin e sëmundjes ose gjendjes autoimune, respiratore ose inflamatore me deltën e dyfishtë PI3K dhe frenuesin gama dhe kortikosteroidin dhe (iii) në mënyrë opsionale, një enë për vendosjen e kompozimit farmaceutik ose kompozimeve farmaceutike: ku delta PI3K dhe frenuesi i dyfishtë gama është një përbërës i formulës A:



(11) **9276**

(96) 17001950.9 / 08/07/2015

(22) 22/06/2020

(21) AL/P/ 2020/411

(54) **PRODUKTE COKOLLATE TE BAZUARA NE KOKRRAT E
PAFERMENTUARA TE KAKAOS:**

10/08/2020

(30)

(71) ODC Lizenz AG

Alter Postplatz 2, 6370 Stans, CH

(72) HÜHN, Tilo (Ettzelweg 4, 8824 Schönenberg)

(74) Ditika HOXHA

Rr."Emin DURAKU" No.6/1, Ap.4-02, Tiranë

(57)

1. Një komplet për prodhim çokollate ose produkteve të ngjashme me çokollatën, që përmban gjalpë kakaoje, pluhur kakaoje, pluhur (pudër) polifenolik dhe ekstrakte aromatike të kakaos, të përftuara nga një metodë që përfshin hapat e:
 - (a) shtimit të ujit në kokrrat e pafermentuara të kakaos, me ose pa pulp kakaoje dhe lëng viskoz, për të formuar një suspension;
 - (b) bluarjen në të lagësht të suspensionit në fjalë që përmban kokrrat e pafermentuara të kakaos;
 - (c) vendosjen e suspensionit në fjalë, që përmban bazën e lagësht, kokrrat e pafermentuara të kakaos, në një trajtim në të nxehtë, në një temperaturë 70°C ose më pak;
 - (d) ndarjen e suspensionit që përmban bazën e lagësht, kokrrat e pafermentuara të kakaos, në një fazë ujore (faza e rëndë), një fazë yndyrore (faza e lehtë) dhe një fazë të ngurtë, faza yndyrore në fjalë përmban gjalpë kakaoje si një komponent kryesor dhe të ngurtat dhe/ose ujë si përbërës minorë dhe faza e ngurtë në fjalë përmban pluhur kakaoje dhe uje;
dhe
 - (e) përpunimin veç e veç të tre fazave, i cili përfshin:

ndarjen e gjalpë të kakaos nga faza yndyrore,
ndarjen e pluhurit të kakaos nga faza e ngurtë, dhe
ndarjen e pluhurit aromatik të kakaos dhe të pluhurit polifenolik nga të paktën faza ujore,
ku kokrrat e kakaos të pafermentuara nuk janë të parathara, dhe
ku kokrrat e pafermentuara të kakaos kanë qenë të trajtuara në një fazë inkubacioni përpara hapit (a).
2. Komplet për prodhim çokollate ose të produkteve të ngjashme me çokollatën, sipas pretendimit 1, ku hapi i inkubacionit përfshin shtimin e kokrrave të pafermentuara të kakaos në një solucion etanolik në një temperaturë midis 10°C dhe 70 °C për një periudhë ndërmjet 2 orësh dhe 10 ditësh, volumi i solucionit etanolik është i mjaftueshëm për të mbuluar kokrrat e kakaos.
3. Komplet për prodhim çokollate ose të produkteve të ngjashme me çokollatën, sipas pretendimit 2, ku përqëndrimi i etanolit në solucionin etanolik është të paktën 1 vol.-% dhe më pak se 7 vol.-%.
4. Komplet për prodhim çokollate ose të produkteve të ngjashme me çokollatën sipas sejcilit nga pretendimet e mëparshme, ku kokrrave të pafermentuara të kakaos nuk u është hequr tulli.

5. Kompleti për prodhim çokollate, ose të produkteve të ngjashme me çokollatën sipas sejcilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku metoda në fjalë përfshin edhe një hap të heqjes së tulit të kokrrave të pafermentuara të kakaos përpara hapit (a).
6. Kompleti për prodhimim çokollate ose të produkteve të ngjashme me çokollatën sipas pretendimit 5, ku në metodën në fjalë polpi i kakaos dhe lëngu viskoz i përfshirë në hapin e heqjes së tulit, procedohen veç e veç nga kokrrat e pafermentuara të kakaos dhe më pas të shtuara në suspencion përpara ose gjatë hapave (a), (b), (c) ose (d).
7. Kompleti për prodhimin e çokollatës ose të produkteve të ngjashme me çokollatën sipas pretendimit 6, ku në metodën në fjalë përpunimi i tulit të kakaos dhe lëngut viskoz përfshin neutralizimin dhe/ose heqjen e komponentëve acidikë.
8. Kompleti për prodhimin e çokollatës ose të produkteve të ngjashme me çokollatën, sipas sejcilit prej pretendimeve të mëparshme, ku pluhuri aromatik i kakaos dhe pluhuri polifenolik nxirren nga faza ujore dhe faza e ngurtë.
9. Kompleti për prodhimin e çokollatës ose të produkteve të ngjashme me çokollatën sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku në metodën në fjalë sejcila nga hapat në fjalë të përpunimit të kakaos realizohen në temperaturat jo më tepër se përafërsisht 70°C.
10. Çokollata ose produktet e ngjashme me çokollatën të përfshira nga një metodë që përmban hapat e:
 - (a) shtimit të ujit në kokrrat e pafermentuara të kakaos për të formuar një suspencion;
 - (b) bluarjen në lagështi të suspencionit në fjalë që përmban kokrrat e pafermentuara të kakaos;
 - (c) vendosjen e suspencionit në fjalë, që përmban bazën e lagësht, kokrrat e pafermentuara të kakaos, në një trajtim në të nxehtë, në një temperaturë 70°C ose më të ulët;
 - (d) ndarjen e suspencionit që përmban bazën e lagësht, kokrrat e pafermentuara të kakaos, në tre faza, d.m.th. një fazë ujore (faza e rëndë), një fazë yndyrore (faza e lehtë) dhe një fazë e ngurtë, faza yndyrore në fjalë përmban gjalpin e kakaos si një përbërës kryesor dhe të ngurtat dhe/ose ujë si përbërës minorë dhe faza e ngurtë në fjalë përmban pluhurin e kakaos dhe ujë; dhe
 - (e) përpunimin veç e veç të tre fazave, e cila përfshin:

ndarjen e gjalpinit të kakaos nga faza yndyrore,
 ndarjen e pluhurit të kakaos nga faza e ngurtë, dhe
 ndarjen e pluhurit aromatik të kakaos dhe të një pluhuri polifenolik nga të paktën faza ujore ;

- (f) rikombinimin e ekstraktit aromatik të kakaos me ekstraktin e gjalpë të kakaos;
- (g) përzjerjen e ekstrakteve të rikombinuara me ekstraktin në fjalë të pluhurit të kakaos, ekstraktin në fjalë të pluhurit polifenolik dhe/ose pluhurit të qumështit; dhe
- (h) conching (shpërndarjen e gjalpë të kakakos në çokollatë, lëmimin, dhe lustrimin) e përzjerjes në fjalë;

ku kokrrat e pafermentuara të kakaos në fjalë nuk janë të parathara; dhe
 ku kokrrat e pafermentuara të kakaos në fjalë janë trajtuar (vendosur) në një hap inkubacioni përpara hapit (a).

11. Çokollata ose produktet e ngjashme me çokollatën sipas pretendimit 10, ku metoda në fjalë përmban edhe një hap të heqjes së tulit të kokrrave të pafermentuara të kakaos përpara hapit (a), opsionalisht përpunimin e tulit të kakaos dhe të lëngut viskoz të përfutur në hapin e heqjes së tulit në mënyrë të ndarë nga kokrrat e pafermentuara të kakaos, dhe më pas shtimin e tulit të kakaos ose në suspension përpara ose gjatë hapit (a), (b), (c) ose (d), ose përpara apo gjatë hapave (f), (g) dhe (h).

12. Çokollatë e bardhë e përgatitur me anë të një metode që përmban hapat e:

- (a) shtimit të ujit në kokrrat e pafermentuara të kakaos për të formuar një suspension;
- (b) bluarjen në të lagësht të suspencionit në fjalë që përmban kokrrat e pafermentuara të kakaos;
- (c) vendosjen e suspencionit në fjalë që përmban bazën e lagësht, kokrrat e pafermentuara të kakaos, në një trajtim të nxehtë në një temperaturë 70 °C ose më të ulët;
- (d) Ndarjen e suspencionit që përmban bazën e lagësht, kokrrat e pafermentuara të kakaos, në tre faza, d.m.th. një fazë ujore (faza e rëndë), një fazë yndyrore (faza e lehtë) dhe një fazë e ngurtë, faza yndyrore në fjalë përmban gjalpë kakaoje si një përbërës kryesor dhe të ngurtat dhe/ose ujin si komponentë minorë dhe faza e ngurtë në fjalë përmban pluhur kakaoje dhe ujë; dhe
- (e) përpunimin veç e veç të tre fazave, i cili përfshin :

ndarjen e gjalpë të kakaos nga faza yndyrore,
 ndarjen e pluhurit të kakaos nga faza e ngurtë, dhe
 ndarjen e pluhurit aromatik të kakaos dhe të një pluhuri polifenolik nga të paktën
 faza ujore;

- (f) opsionalisht rikombinimin e ekstraktit aromatik të kakakos me ekstraktin e gjalpë të kakaos;

(g) përzjerjen e ekstraktit të gjalpit të kakaos, ose rikombinimin e ekstrakteve me emulsifikues dhe opsionalisht me pluhur qumështi, aroma shtesë, ëmbëlsues dhe /ose tul kakaoje; dhe

(h) conching (shpërhapjen e gjalpit të kakaos në çokollatë, lustrimin) e përzjerjes në fjalë;

ku kokrrat e pafermentuara të kakaos në fjalë nuk janë të parathara, dhe

ku kokrrat e pafermentuara të kakakos në fjalë janë vënë në një fazë inkubacioni përpara

hapit (a).

13. Çokollata që ka një përmbajtje kakaoje prej 100%, e përgatitur me një metodë që përmban hapat e:

o frimit të një kompleti prodhues sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9; përzjerjes së ekstrakteve aromatik të kakakos dhe të gjalpit të kakakos me pluhur kakaoje dhe ekstraktet e pluhurit polifenolik;

opsionalisht shtimin në përzjerje të tulit të parapërpunuar të kakaos; dhe

conching (shpërhapjen e gjalpit të kakaos në çokollatë, lustrimin) e përzjerjes në fjalë.

(11) **9239**

(97) EP3049413 / 29/04/2020

(96) 14777052.3 / 25/09/2014

(22) 24/06/2020

(21) AL/P/ 2020/419

(54) **POLIMORF I I KRIPËS SË MONO-FOSFATIT TË 6-FLUORO-2-[4-(PIRIDIN-2-IL)BUT-3-IN-1-IL]IMIDAZO[1,2A]PIRIDIN DHE POLIMORFËT PREJ SAJ SI MODULATOR ALOSTERIK NEGATIV TË RECEPTORIT MGLU5**

28/07/2020

(30) 201317022 25/09/2013 GB

(71) Addex Pharma S.A

Chemin des Mines, 9, 1202 Genève, CH

(72) BONNET, Béatrice (12 rue du Salève, F-74160 Saint-Julien-en-Genevois) ;POLI, Sonia Maria (c/o Addex Pharma S.A.Chemin des Mines, 9, 1202 Genève)

(74) Gazmir ISAKAJ

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

(57)

1. Një formë kristalore e kripës së monofosfat të 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridin **karakterizuar nga** së paku 3 kulme të zgjedhur nga kulmet e difraksionit të rrezeve-X të përftuar me një rrezatim $\text{CuK}\alpha$ në 2θ (2θ (Theta (gradë))) = 8.4, 10.2, 12.5, 15.7, 16.8, 18.6, 20.5, 21.3, 28.1, 29.4.
2. Një formë kristalore e kripës së monofosfat të 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridin **karakterizuar nga** modeli i difraksionit të rrezeve-X në pluhur treguar në Figurën 1.

3. Një formë kristalore e kripës së monofosfat të 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridin **karakterizuar nga** një spektër infra të kuq që ka breza të mprehtë në 3059, 2937, 2233, 1592, 1564, 1537, 1515, 1477, 1429, 1317, 1262, 1168, 1162, 1117, 863, 819, 772, 691.
4. Një formë kristalore e kripës së monofosfat të 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridin **karakterizuar nga** një spektër infra të kuq të treguar në Figurën 2.
5. Një proces për përgatitjen e një përbërje sipas pretendimeve 1 deri në 4, që përfshin hapat e a) formimit të kripës të 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridin me acid fosforik me percipitimin më pas spontan, dhe rikristalizimin e produktit të hapit a) në etanol:ujë (80:20).
6. Një kompozim farmaceutik që përmban një sasi terapeutikisht efektive të një përbërje sipas pretendimeve 1 deri në 4, dhe së paku një mbartës, hollues ose eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.
7. Një përbërje/kompozim sipas pretendimeve 1 deri në 4 dhe 6 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e çrregullimeve në të cilat luan rol receptori i Glu₅, ku çrregullimet janë zgjedhur nga grupi që përbëhet prej: epilepsis, ishemis, dhimbjes neuropatike ose inflamatore, çrregullimeve psikiatrike të tilla si çrregullime psikotike, çrregullime të sistemit nervor qendror të zgjedhur nga varësia, toleranca ose varësia, çrregullime afektive, siç janë depresioni dhe ankthi, çrregullimi i defiçitit/hiperaktivitetit të vëmendjes, çrregullimi bipolar, çrregullimet e lëvizjes, neurombrojtja, migrena, çrregullime neurologjike si neurodegjenerimi, neurotoksiteti, sëmundja e Parkinson, PD-LID, distonia, dëmtimi i kujtesës, sëmundja e Alzheimer, demenca, lemeritë në jermi, çrregullimet e vëmendjes, çrregullimet e të ngrënit, çrregullimet e humorit, çrregullimet konjitive, çrregullimet e personalitetit, çrregullimet e sjelljes, çrregullime të lidhura me abuzimin me substanca, duke përfshirë alkoolin, nikotinën, kokainën, amfetaminën, benzodiazepinën, analgjezikët, narkotikët ose tolerancën ose varësinë nga substanca të tjera, bulimia nervosa, anoreksia nervosa, varësia nga kumari, varësia nga seksi, çrregullimet obsesive-kompulsive, çrregullimi i panikut, fobia, çrregullimi i stresit post-traumatik, çrregullim ankthi i përgjithësuar, çrregullime afektive sezonale, çrregullim i stresit akut, çrregullime të trashëguara si sindromi Fragile X, autizmi, obeziteti dhe çrregullime gastrointestinale, për shembull, sëmundja e refluksit gastro-ezofagal (GERD), sëmundjet ose çrregullimet e sfinkterit ezofagal të poshtëm, sëmundjet e lëvizshmërisë gastrointestinale, kolitit, sëmundja e Crohn ose sindroma e zorrësë irritueshme (IBS).
8. Një përbërje/kompozim sipas pretendimeve 1 deri në 4 dhe 6 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e: distonis; sëmundjes së Parkinson; diskenis L-DOPA, çrregullimeve të lëvizjes; autizmit; Fragile X; ankthit; depresionit; ose dhimbjes.

(11) **9259**

(97) EP3157549 / 29/04/2020

(96) 15730135.9 / 17/06/2015

(22) 24/06/2020

(21) AL/P/ 2020/420

(54) **IMUNOTERAPI E RE KUNDËR DISA TUMOREVE TË GJAKUT ,VECANËRISHT LEUCEMISË LIMFOIDE KRONIKE (CLL)**

03/08/2020

(30) 201411037 20/06/2014 GB and 201462014849 P 20/06/2014 US

(71) immatics biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tübingen, DE

(72) STEVANOVIĆ, Stefan (Auf der Burg 3, 72074 Tübingen); RAMMENSEE, Hans-Georg (Sommerhalde 3, 72070 Tübingen); KOWALEWSKI, Daniel (Denzenbergstrasse 29, 72074 Tübingen) ;STICKEL, Juliane (Quenstedtstrasse 28, 72076 Tübingen)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

1. Një peptid me gjatësi prej 10 dhe 30 aminoacide, që përmban një sekuencë aminoacide që konsiston në SEQ ID NO: 167, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
2. Peptidi sipas pretendimit 1, ku peptidi i përmendur ka aftësinë për tu lidhur tek një molekulë e klasës-I (MHC) e kompleksit madhor të histokompatibilitetit njerëzor.
3. Peptidi sipas pretendimit 1 ose 2, që konsiston në sekuencën e SEQ ID NO: 167.
4. Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku peptidi i përmendur përfshin lidhje jo-peptide.
5. Një proteinë fuzioni, që përmban
 - (a) një sekuencë aminoacide që konsiston në SEQ ID NO: 167; dhe
 - (b) aminoacide N-fundore 1-80 të zinxhirit të pandryshueshëm (li) të shoqëruara me antigjenin e HLA-DR.
6. Një antitrop që lidhet specifikisht tek një kompleks madhor i histokompatibilitetit (MHC) njerëzor të klasës I krijon një kompleks me peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3.
7. Një receptor i qelizave-T që lidhet tek një kompleks madhor i histokompatibilitetit (MHC) njerëzor të klasës I krijon një kompleks me peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3.

8. Një acid nukleik, që kodon për (a) peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3; (b) receptori i qelizave T sipas pretendimit 7; (c) proteina e fuzionit sipas pretendimit 5, ose (d) antitrupi sipas pretendimit 6.
9. Një vektor shprehës që përmban një acid nukleik sipas pretendimit 8.
10. Një qelizë pritëse që përmban acidin nukleik sipas pretendimit 8, ose vektorin shprehës sipas pretendimit 9.
11. Një metodë për të prodhuar peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3; receptori i qelizave T sipas pretendimit 7; proteina e fuzionit sipas pretendimit 5, ose antitrupi sipas pretendimit 6, ku metoda e përmendur përmban kultivimin e qelizës pritëse sipas pretendimit 10, dhe izolimin e peptidit të përmendur, receptorit të qelizave T të përmendur, proteinës së fuzionit të përmendur, ose antitritupit të përmendur nga qeliza pritëse e përmendur dhe/ose nga ambienti i saj kultivues.
12. Një metodë *in vitro* për të prodhuar limfocite T citotoksike të aktivizuara (CTL), ku metoda përmban kontaktimin *in vitro* të CTL-së me molekula MHC të klasës I njerëzore të ngarkuara me antigen të shprehura në sipërfaqen e një qelize antigen-parazitëse të përshtatshme për një periudhë kohore të mjaftueshme për të aktivizuar CTL-në e përmendur në një mënyrë specifike antigjenike, ku antigeni i përmendur është peptidi i përmendur sipas pretendimit 1 ose 2.
13. Një limfocit T citotoksik i aktivizuar (CTL), i prodhuar nga metoda sipas pretendimit 12.
14. Një përbërje farmaceutike që përmban të paktën një përbërës aktiv të përzgjedhur nga grupi që konsiston në peptid sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, receptori i qelizave T sipas pretendimit 7; proteina e fuzionit sipas pretendimit 5, ose antitrupi sipas pretendimit 6, acidi nukleik sipas pretendimit 8, vektori shprehës sipas pretendimit 9, qeliza pritëse sipas pretendimit 10, dhe limfociti T citotoksik i aktivizuar sipas pretendimit 13, dhe një transportues farmaceutikisht i pranueshëm.
15. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 14 për tu përdorur si një medikament i cili është aktiv kundër kancerit, e tillë si, për shembull, për leuçeminë limfatike kronike (CLL), leuçeminë mieloide akute (AML), adenokarcinomën, dhe kancerin e vezoreve.

(11) **9269**

(97) EP3188645 / 15/04/2020

(96) 15838126.9 / 04/09/2015

(22) 25/06/2020

(21) AL/P/ 2020/426

(54) **PAJISJE DHE SISTEM QË PËRFSHIN KRAHË MEKANIKË**

06/08/2020

(30) 201462045756 P 04/09/2014 US and 201462045802 P 04/09/2014 US

(71) Memic Innovative Surgery Ltd.

6 Yonatan Netanyahu Street, 6037604 Or-Yehuda, IL

(72) COHEN, Dvir (6 Yonatan Netanyahu Street, 6037604 Or-Yehuda) ;SHAPIRA, Eli (6 Yonatan Netanyahu Street, 6037604 Or- Yehuda)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1.Një pajisje kirurgjike mjekësore me madhësi dhe formë për futje në një trup që përmban: të paktën një gjymtyrë mekanike e zgjatur (104, 106), duke përfshirë një fund proksimal dhe distal, që përfshin: një segment mbështetës (102, 3102) ; një segment i parë (112, 3112) që shtrihet nga segmenti i sipërm mbështetës, tha segmenti i parë që përcakton një vendkalim të cekët të segmentit të parë në të i cili përfundon në një seksion të parë lidhës i cili përfshin një nyje të parë (120, 3120); nyja e parë e parë e përmendur formuar nga një sasi numri të lidhjeve (2702), secila lidhje që përmban një hendek ajri (2799, 2899); një segment i dytë (116, 3116) që shtrihet nga seksioni i parë lidhës i përmendur dhe përfundimi në një mjet (124, 3124) ose lidhës për një mjet; dhe një pjesë e parë e kontrollit që përfshin një pjesë të parë të transferimit të çift rrotullues të përkulshëm (3116ETT) dhe të shoqëruar me segmentin e dytë të përmendur, rotacioni i pjesës së kontrollit të përmendur në këtë mënyrë rrotullohet kështu rrotullimi i segmentit të dytë të përmendur; ku pjesa e parë e kontrollit të përmendur është vendosur brenda vendkalimit të cekët të segmentit të parë dhe është i konfiguruar për të transferuar çift rrotullues nga një skaj i parë në një fund të dytë të pjesës së transferimit të çiftit të rrotullimit të përmendur përgjatë një aksi të gjatë të pjesës së transferimit të çiftit të rrotullimit të përmendur, ku përkulja e nyjes së parë të përmendur në këtë mënyrë përkul pjesën e parë të transferimit të çiftit të rrotullimit të përkulshëm; pjesa e transferimit të çiftit të rrotullimit të përmendur që përfshin një shumicë elementësh (2397a, 2397b) të ndërlidhura nga lidhës transferues të çiftit të rrotullimit (2296, 2196a, 2196b, 2196c, 2196d); elementët e përmendur që përcaktojnë hapësirat e hapura (2299, 2499C, 2499E) midis të cilave ngjeshen ose zgjerohen duke siguruar kështu përkuljen e pjesës së transferimit të çiftit të rrotullimit të përmendur.

2.Pajisja sipas pretendimit 1, që përmban një ose më shumë elementë të zgjatur të shoqëruar me nyjen e parë të sipërme dhe që shtrihet, në një drejtim proksimal, përmes një rrugëkalimi të cekët të segmentit të parë; ku lakimi i nyjës së parë të sipërme të përmendur, dhe në këtë mënyrë përkul pjesën e transferimit të çiftit të rrotullimit të parë të sipërm të përmendur, kontrollohet nga tensioni në një ose më shumë elementë të zgjatur.

3.Pajisja sipas secilit prej pretendimeve 1-2, ku secila lidhje përfshin një lidhës (2762, 2862), i cili bashkon një lidhje me lidhjet ngjitur.

4.Pajisja sipas secilit prej pretendimeve 1-3, ku nyja e parë e përmendur është e përkulshme në vetëm një drejtim rrotullues në një plan të vetëm përkulës.

5.Pajisja sipas secilit prej pretendimeve 1-4, ku segmenti mbështetës përcakton një rrugëkalim të cekët të segmentit mbështetës, i cili përfundon në një seksion të dytë lidhës; seksioni i dytë lidhës i përmendur duke përfshirë një nyje të dytë (108, 3108) të formuar nga një sasi shumësish lidhjesh, secila lidhje që përmban një boshllëk ajri; dhe ku një fund

proksimal i segmentit të parë të përmendur është shoqëruar me një fund distal të një pjese të dytë kontrolli që përmban një pjesë të dytë të transferimit të çift rrotullues të përkulshëm (3112STT), rotacioni i pjesës së dytë të kontrollit të përmendur në këtë mënyrë rrotullimi duke rrotulluar kështu duke rrotulluar segmentin e parë të përmendur; ku pjesa e parë e kontrollit në fjalë kalon përmes një pjese të cekët të pjesës së dytë të kontrollit të përmendur, përkulja e nyjës së dytë të sipërme të përmendur në këtë mënyrë përkulja e pjesës së dytë të çiftit të rrotullimit të përkulshëm të përmendur.

6.Pajisja sipas secilit prej pretendimeve 1-5, ku një diametër i segmentit të dytë të përmendur është 0.5-10 mm; ku segmenti i parë i përmendur, seksioni i parë lidhës i përmendur ka një diametër 4-8 mm.

7.Pajisja sipas secilit prej pretendimeve 5 ose 6 kur varet nga pretendimi 5, që përmban një ose më shumë elementë të zgjatur të shoqëruar me nyjen e dytë të sipërme; ku përkulja e nyjes të dytë të përmendur kontrollohet nga tensioni në një ose më shumë elementë të zgjatur.

8.Pajisja sipas secilit prej pretendimeve 5 ose pretendimeve 6-7 kur varet nga pretendimi 5, ku pjesa e dytë e transferimit çiftit të rrotullimit në lartësi të sipërme në fjalë përcakton një pjesë të dytë të transferimit të çiftit të rrotullimit të përkulshëm për rrugëkalimin e cekët në të; ku pjesa e parë e kontrollit e përmendur përfshin një pjesë të tretë të transferimit të çiftit të rrotullimit të përkulshëm (3116STT) i cili është vendosur brenda pjesës së dytë të transferimit të çift rrotullimit të sipërm të përshkueshëm; ku lakimi i pjesës së dytë të transferimit të çift rrotullimit të përmendur në këtë mënyrë përkulet në këtë mënyrë pjesa e tretë e çiftit të rrotullimit të përkulshëm të tretë.

9.Pajisja sipas çdonjërit prej pretendimeve 5, 8 ose pretendimeve 6-7 kur varet nga pretendimi 5, ku nyja e dytë e përmendur është e përkulshme në vetëm një plan përkuljeje.

10.Pajisja sipas secilit prej pretendimeve 1-9, ku elementët e përmendur të pjesës së transferimit të çiftit të rrotullimit të përmendur secila përmbante dy rrezeve të sipërme dhe dy rrezeve të poshtme për t'u lidhur me elementet ngjitur, ku secila prej trarëve të përmendur është e ngurtë përgjatë boshtit të saj të gjatë për t'i rezistuar rrëzimit të rrezja e thënë dhe rezistoni ndaj shtrembërimit të pjesës së transferimit të çift të rrotullimit të përmendur.

11.Pajisja sipas pretendimit 1, ku pjesa e transferimit të çiftit të rrotullimit të përmendur është formuar si një tub i cekët; hapësirat e hapura janë të shpërndara rreth pjesës së transferimit të çiftit të rrotullimit të përmendur në intervalet 90 °.

(11) **9262**

(97) EP3546464 / 17/06/2020

(96) 19169546.9 / 07/05/2015

(22) 26/06/2020

(21) AL/P/ 2020/429

(54) **PËEGATITJA DHE PËRDORIMI I FORMËS KRISTALINE TAU TË RIFAKSIMIN TË TRETUR ME DEGME**

05/08/2020

(30) 201461992017 P 12/05/2014 US

(71) Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99 n. 5, 40133 Bologna, IT

(72) MAFFEI, Paola (c/o Alfasigma S.p.A.Via Ragazzi del '99 n. 5, 40133 Bologna); VISCOMI, Giuseppe Claudio (c/o Alfasigma S.p.A.Via Ragazzi del '99 n. 5, 40133 Bologna); SFORZINI, Annalisa (c/o Alfasigma S.p.A.Via Ragazzi del '99 n. 5, 40133 Bologna); GREPIONI, Fabrizia (c/o University of BolognaChemical Department "G. Ciamician"Via Selmi 2, 40126 Bologna) ;CHELAZZI, Laura (Via degli Scardassieri 159, Sesto Fiorentino, 50019 Firenze)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Përdorimi i eter monetilil dietilen glikol (DEGME) për përfitim të rifaksim τ që është një tretës kristaline me DEGME.
2. Përdorimi i pretendimit 1, ku përbërësit DEGME dhe rifaksim janë në një raport molar prej 1:1.
3. Përdorimi i pretendimit 1 ose 2, ku rifaksim τ **karakterizohet nga** sistemi i kristalit tetragonal, hapësira e grupit është P41212 dhe parametrat e qelizës njësi janë $a=b=16.51$ (1) Å; $c=36,80(1)$ Å; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=10027(1)$ Å³.
4. Përdorimi i pretendimit 3, ku rifaksim τ **karakterizohet nga** spektrat e difraksionit me rreze X me kulmet në vlerat e këndeve $2\theta 60.1^\circ$ prej 5.9° ; 9.0° dhe 12.9° ; ose 5.9° ; 12.9° dhe 18.8° ; ose 5.9° ; 15.4° dhe 23.4° ; ose 9.0° ; 15.4° dhe 23.4° ose 12.9° ; 22.8° dhe 23.4° .
5. Përdorimi i pretendimit 4, ku rifaksim τ **karakterizohet nga** një spektër difraksioni me rreze X me kulmet në vlerat e këndeve $2\theta 60.1^\circ$ prej 5.9° ; 9.0° ; 12.9° ; 15.4° ; 18.8° ; 22.8° dhe 23.4° .
6. Një proces për prodhimin e një forme kristaline τ të rifaksim që është një formë e tretur e rifaksim me eter monetilil dietilen glikol (DEGME) që përfshin hapat e:
 - shpërndarjes së rifaksim në eter monetilil dietilen glikol (DEGME), në një raport molar DEGME:-: rifaksim në rangun nga 4:1 deri në 500:1, në temperaturat në rangun nga temperaturë dhome deri në 100°C , për një kohëzgjatje kohe në rangun nga 5 minuta deri në 5 orë për të përfutur një tretësirë rifaksim;
 - ftohjes së tretësirës në një temperaturë në rangun nga temperaturë dhome deri në -20°C dhe mbi një kohëzgjatje kohe në rangun nga 1 orë deri në 20 orë;
 - filtrimit të tretësirës për të përfutur një precipitat rifaksim;
 - tharjes së precipitatit në një temperaturë në rangun nga temperaturë dhome deri në 40°C nën një presion në rangun nga presion ambianti deri në 0.001 Torr, për një kohëzgjatje kohe në rangun nga 10 minuta deri në 1 ditë.
7. Procesi sipas pretendimit 6, ku precipitati përpara tharjes është larë me tretës organik apolar.
8. Procesi sipas pretendimit 6 ose 7, ku rifaksim τ **karakterizohet nga** një sistem kristali tetragonal, hapësira e grupit është P41212 dhe parametrat e qelizës njësi janë $a=b=16.51$ (1) Å; $c=36,80(1)$ Å; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=10027(1)$ Å³.

9. Procesi sipas pretendimit 8, ku rifaksin τ **karakterizohet nga** spektrat e difraksionit me rreze X me kulmet në vlerat e këndeve 2θ prej 5.9° ; 9.0° dhe 12.9° ; ose 5.9° ; 12.9° dhe 18.8° ; ose 5.9° ; 15.4° dhe 23.4° ; ose 9.0° ; 15.4° dhe 23.4° ose 12.9° ; 22.8° dhe 23.4° .

10. Procesi sipas pretendimit 9, ku rifaksin τ **karakterizohet nga** një spektër difraksioni me rreze X me kulme në vlerat e këndeve 2θ prej 5.9° ; 9.0° ; 12.9° ; 15.4° ; 18.8° ; 22.8° dhe 23.4° .

11. Procesi sipas çdonjërit prej pretendimeve 6 deri në 10, ku rifaksin τ është një tretës stoikiometrik, ku DEGME dhe rifaksin janë në një raport molar 1:1.

12. Përdorimi i një kristali të vetëm të rifaksin τ që është një formë e tretur e rifaksin me DEGME që ka një sistem kristali tetragonal, hapësira e grupit është P41212 dhe parametrat e qelizës njësi janë $a=b=16.51(1) \text{ \AA}$; $c=36.80(1) \text{ \AA}$; $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$; $V=10027(1) \text{ \AA}^3$, **e karakterizuar nga** spektra difraksioni me rreze X me kulmet në vlerat e këndeve 2θ prej 5.9° ; 9.0° dhe 12.9° ; ose 5.9° ; 12.9° dhe 18.8° ; ose 5.9° ; 15.4° dhe 23.4° ; ose 9.0° ; 15.4° dhe 23.4° ose 12.9° ; 22.8° dhe 23.4° ose që është e **karakterizuar nga** spektra difraksioni me rreze X me kulme në vlerat e këndeve 2θ prej 5.9° ; 9.0° ; 12.9° ; 15.4° ; 18.8° ; 22.8° dhe 23.4° për të zbuluar praninë e rifaksin τ në një përzierje të mundshme të rifaksin që përfshin forma kristali të tjera dhe forma amorfe të rifaksin, të **karakterizuara nga** krahasimi i një modeli të difraksionit pluhur me rreze X të përzierjes me modelin e difraksionit të pluhurit me rreze X të kristalit të vetëm të rifaksin τ .

13. Përdorimi i pretendimit 12, ku modeli i difraksionit me rreze X është përfutur nga vendosja e përzierjes në një difraktometër me rreze X dhe nëpërmjet sigurimit të një rrezeje intensive të rrezeve X monokromatike në përzierje duke prodhuar një model të rregullt të reflektimeve, pra duke siguruar një model difraksioni me rreze X të përzierjes.

14. Përdorimi i çdonjërit prej pretendimeve 12 ose 13, ku rifaksin τ është identifikuar në përzierje nëpërmjet zbulimit të kulmeve nga modeli i difraksionit pluhur me rreze X i kristalit të vetëm të rifaksin τ në modelin e difraksionit pluhur me rreze X të përzierjes.

15. Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve 12 deri në 14, ku rastësia e kulmeve përkatëse në modelet e llogaritura të rifaksin τ dhe përzierja e rifaksin lejon identifikimin e rifaksin τ në një përzierje ose në praninë e një fome të ngurtë amorfe.

(11) **9220**

(97) EP3134095 / 22/04/2020

(96) 15783117.3 / 24/04/2015

(22) 30/06/2020

(21) AL/P/ 2020/434

(54) **Metoda te permireshuara per prodhimin e terapive te qelizave te adoptuara.**

22/07/2020

(30) USP201461984558 25/04/2014 US

(71) Bluebird Bio, Inc.

60 Binney Street, Cambridge, MA 02142, US
(72) MORGAN, Richard (PO Box 1254, Center Harbor NH 03226-1254); FRIEDMAN, Kevin (4 Clover Circle, Medford, Massachusetts 02176) ;MAIER, Dawn (29 Crestwood Road, North Reading, Massachusetts 01864)

(74) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino, Nd. 1, H. 34/Ap 28 Tiranë
(57)

1.Një metodë in vitro për prodhimin e një qelize T terapeutike që përfshin:

- a) ofrimin e një popullate të qelizave mononukleare të gjakut periferik njerëzor (PBMCs) që përfshin qeliza T dhe qeliza përfaqësuese antigjen (APCs);
- b) kultivimin e popullatës së PBMCs për 16 orë deri në 32 orë përpara transduksionit në një mjedis kultivimi qelize që përfshin i) interleukin-2 (IL-2), ii) një antitrop anti-CD3 ose fragmentin CD3-lidhës të saj, dhe iii) një antitrop anti-CD28 ose një fragment CD28- lidhës të saj, B7-1 ose një fragment CD28-lidhës të saj, ose B7-2 ose një fragment CD28- lidhës të saj, ku kultivimi aktivizon dhe stimulon qelizat T;
- c) transduktimin e popullatës e PBMCs të aktivizuar në hapin b) me një vektor lentiviral që kodon një receptor antigjen kimerik (CAR); dhe
- d) kultivimin e popullatës së PBMCs në një mjedis rritje qelize për të zgjeruar qelizat T të transduktuara; në këtë mënyrë prodhimin e qelizës T terapeutike.

2.Metoda e pretendimit 1, ku;

- a) mbledhjen ose marrjen e PBMCs përfshin leukaferesis; dhe/ose
- b) izolimin e PBMCs përfshin sedimentim; dhe/ose
- c) izolimin e PBMCs përfshin sedimentimin e kryer duke përdorur një centrifugë që rrjedh-midis gjysmë-automatike.

3.Metoda e pretendimit 1, ku mjedisi i kultivimit të qelizës përfshin 250 IU/mL IL-2.

4.Metoda e pretendimit 1, ku mjedisi i kultivimit të qelizës;

- a) është mjedis rritjeje qelize T (TCGM); ose
- b) është mjedis rritjeje qelize T (TCGM) më tej duke përfshirë një ose më shumë citokine shtesë; ose
- c) është TCGM më tej duke përfshirë një ose më shumë cytokine shtesë të zgjedhur nga çdonjë prej: IL7, IL-15, IL-9, dhe IL-21.

5.Metoda e çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4, ku metoda më tej përfshin;

- a) larjen e PBMCs në një zbutës ose mjedis kultivimi qelize; dhe/ose
- b) larjen e PBMCs në një mjedis rritje qelize T (TCGM) që mban një ose më shumë citokine; dhe/ose
- c) larjen e PBMCs në një mjedis rritje T (TCGM) që përmbajnë një ose më shumë citokine të zgjedhur nga çdonjë prej: IL-2, IL7, IL-15, IL-9, dhe IL-21; ose
- d) larjen e PBMCs në një mjedis rritje qelize T (TCGM) që përmbajnë IL-2; dhe/ose
- e) larjen e PBMCs në një mjedis rritje të qelizës T (TCGM) që përmbajnë 250 IU/mL IL-2.

6.Metoda e çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 5, ku;

- a) PBMCs janë kultivuar me një antitrop të tretshëm anti-CD3 dhe një antitrop të tretshëm anti-CD28; dhe/ose
- b) PBMCs janë kultivuar me një antitrop të tretshëm anti-CD3 në një përqëndrim prej 50 ng/mL dhe një antitrop të tretshëm anti-CD28; dhe/ose
- c) PBMCs janë kultivuar me një antitrop të tretshëm anti-CD3 dhe një antitrop të tretshëm anti-CD28 në një përqëndrim prej 50 ng/mL.

7.Metoda e pretendimit 1, ku;

- a) PBMCs e hapit b) janë kultivuar për të paktën 18 orë përpara transduksionit; dhe/ose
- b) PBMCs e hapit b) janë kultivuar për të paktën 24 orë përpara transduksionit.

8.Metoda e pretendimit 6 ose pretendimit 7, ku 1×10^9 TU deri në 2×10^9 TU të vektorit lentiviral vector janë përdorur për të transduktuar qelizat e mbjella 1×10^6 .

9. Metoda e çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8, ku;

- a) vektori lentiviral është tretur deri në 20% v/v të volumit të mbjelljes totale; dhe/ose
- b) vektori lentiviral është tretur deri në 40% deri në 50% v/v të volumit të mbjelljes totale; dhe/ose
- c) PBMCs janë transduktuar për 18 deri në 48 orë; dhe/ose
- d) PBMCs janë transduktuar për 18 deri në 36 orë; dhe/ose
- e) PBMCs janë transduktuar për 24 orë.

10.Metoda e 1, ku CAR përfshin

- a) një domein ekstracelular që lidh një antigjen të zgjedhur nga grupi i përbërë nga: receptori alfa folate, 5T4, $\alpha v \beta 6$ integrin, BCMA, B7-H3, B7-H6, CAIX, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD70, CD79a, CD79b, CD123, CD138, CD171, CEA, CSPG4, EGFR, EGFR familje që përfshin ErbB2 (HER2), EGFRvIII, EGP2, EGP40, EPCAM, EphA2, EpCAM, FAP, fetal AchR, FR α , GD2, GD3, 'Glipican-3 (GPC3), HLA-A1+MAGE1, HLA-A2+MAGE1, HLA-A3+MAGE1, HLA- A1+NY-ESO-1, HLA-A2+NY-ESO-1, HLA-A3+NY-ESO-1, IL-1IR α , IL-13R α 2, Lambda, Lewis-Y, Kappa, Mesotelin, Mucl, Mucl6, NCAM, NKG2D Ligande, NY-ESO-1, PRAME, PSCA, PSMA, ROR1, SSX, Survivin, TAG72, TEMs, dhe VEGFR2;
- b) një domein transmembrane të prejardhur nga një polipeptide e zgjedhur nga grupi i përbërë nga: CD8 α ; CD4, CD28, CD45, PD1, dhe CD152;
- c) një ose më shumë domeine sinjalizuese bashkë-stimulatore intracelulare zgjedhur nga grupi i përbërë nga: CD28, CD54 (ICAM), CD134 (OX40), CD137 (41BB), CD152 (CTLA4), CD273 (PD-L2), CD274 (PD-L1), dhe CD278 (ICOS); dhe
- d) një domain sinjalizues CD3 ζ .

11.Metoda e pretendimit 10, ku;

- a) domeini ekstracelular përfshin një antitrop ose antigjen lidhës fragment që lidh antigenin; dhe/ose
- b) domein transmembrane ka rrjedhur nga CD8 α ose CD28; dhe/ose
- c) një ose më shumë domeine sinjalizuese bashkë-stimulatore është çdonjë prej: CD28, CD 134, dhe CD 137; dhe/ose
- d) CAR më tej përfshin një polipeptide rajon përcaktues; dhe/ose
- e) CAR më tej përfshin një polipeptide rajon përcaktues IgG1 ose CD8 α ; dhe/ose
- f) CAR më tej përfshin një peptide sinjal; dhe/ose
- g) CAR më tej përfshin një polipeptide sinjal zinxhir i rëndë IgG1, ose një polipeptide sinjal CD8 α , ose një polipeptide sinjal alfa receptor njerëzor GM-CSF.

12.Metoda e pretendimit 1, ku;

- a) PBMCs në hapin d) janë kultivuar për zgjerim për 5 ditë deri në 8 ditë; dhe/ose
- b) PBMCs në hapin d) janë kultivuar për zgjerim për 5 ditë deri në 8 ditë në një cantë kultivimi qelize; dhe/ose
- c) PBMCs në hapin d) janë kultivuar për zgjerim për 5 ditë në një cantë kultivimi qelize dhe atëherë kultivuar për 3 ditë në një bioreaktor; dhe/ose
- d) PBMCs në hapin d) janë kultivuar për zgjerim për 5 ditë deri në 8 ditë në një bioreaktor.

13.Metoda e pretendimit 1, ku;

- a) numri i qelizave T është zgjeruar të paktën 50 herë gjatë kultivimit të hapit d); ose
- b) numri i qelizave T është zgjeruar të paktën 100 herë gjatë kultivimit të hapit d); ose
- c) numri i qelizave T është zgjeruar të paktën 300 herë gjatë kultivimit të hapit d); ose
- d) numri i qelizave T është zgjeruar të paktën 400 herë gjatë kultivimit të hapit d); ose
- e) numri i qelizave T është zgjeruar të paktën 500 herë gjatë kultivimit të hapit d); ose
- f) numri i qelizave T është zgjeruar të paktën 600 herë gjatë kultivimit të hapit d).

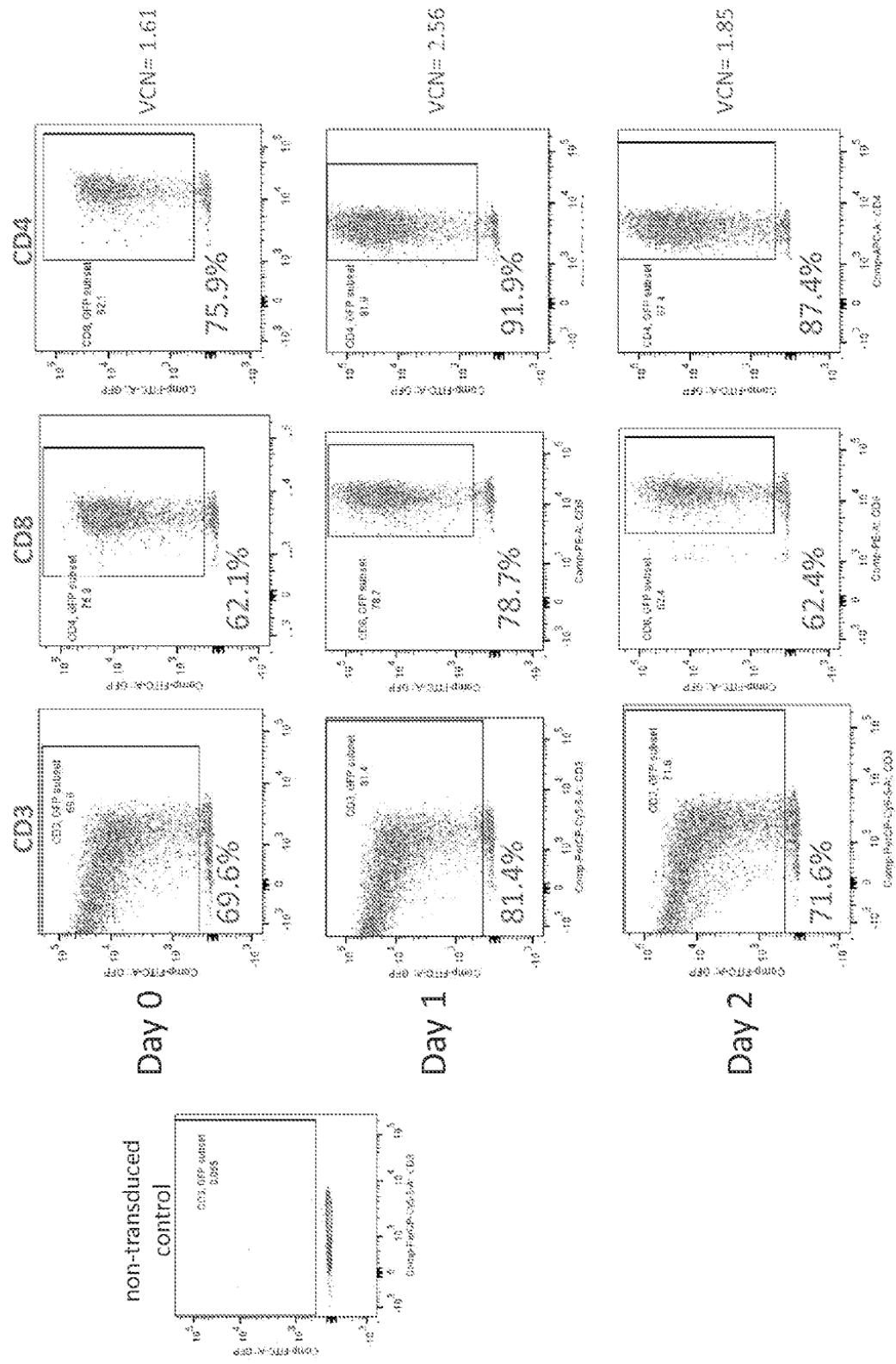


FIG 1

plate bound CD3/28

VCN=1.60

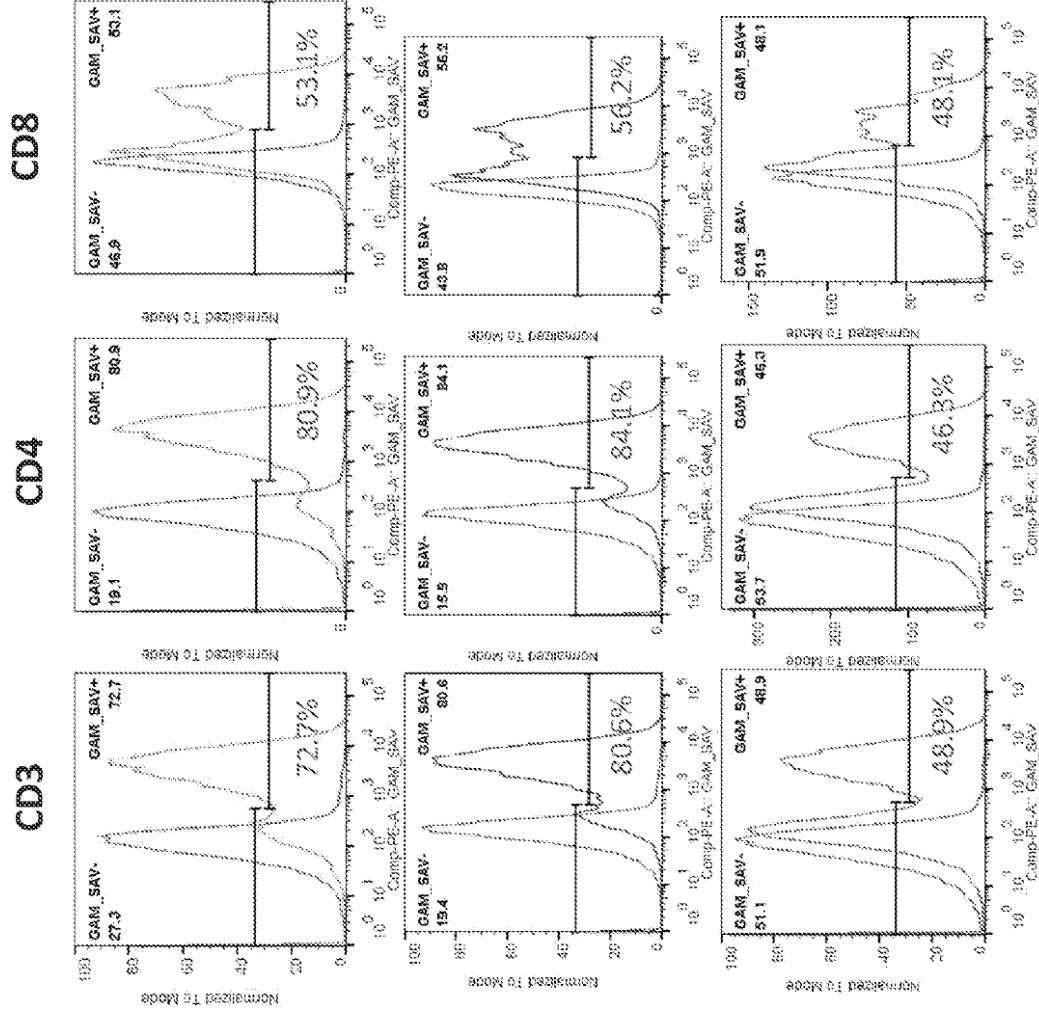


FIG. 2

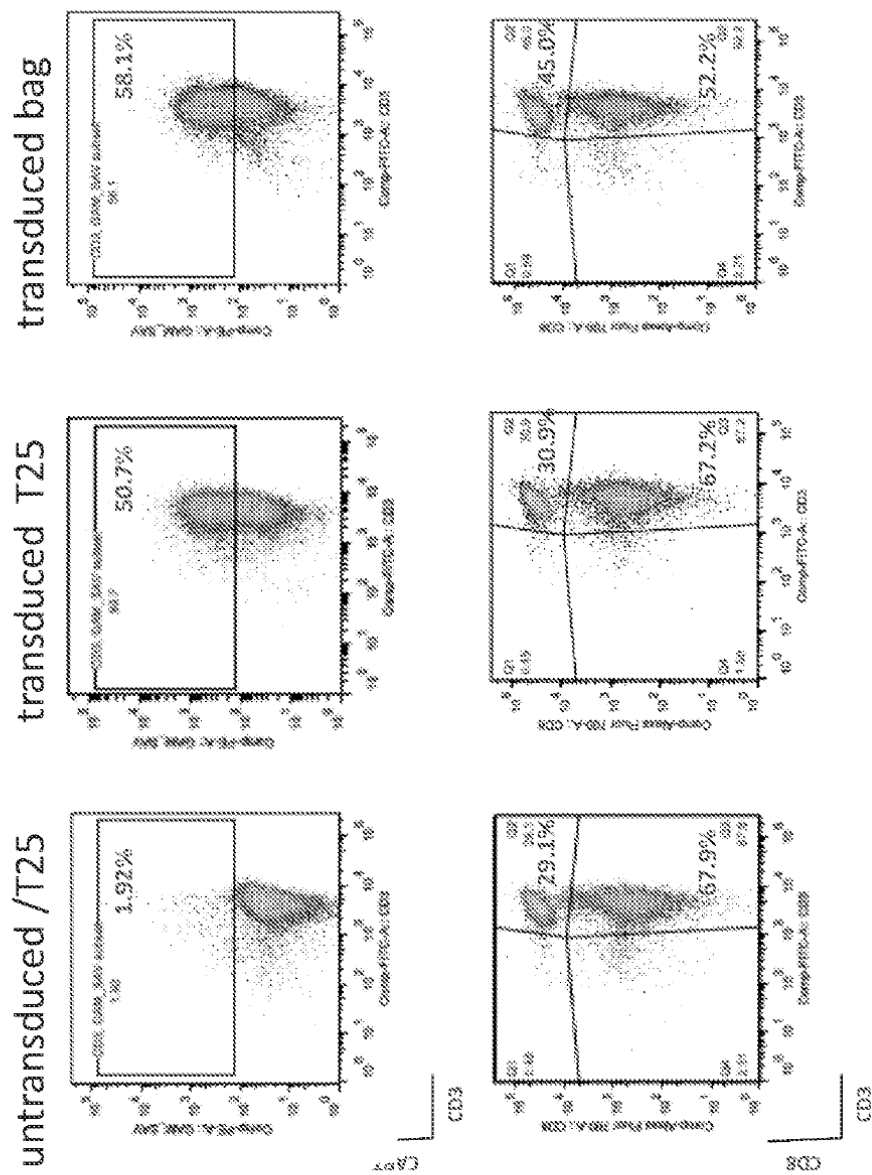


FIG. 3

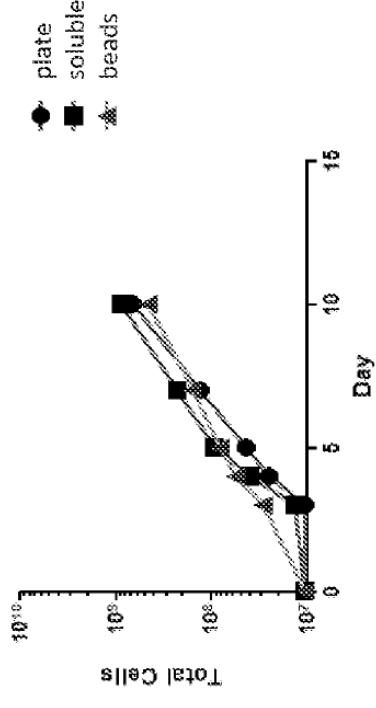
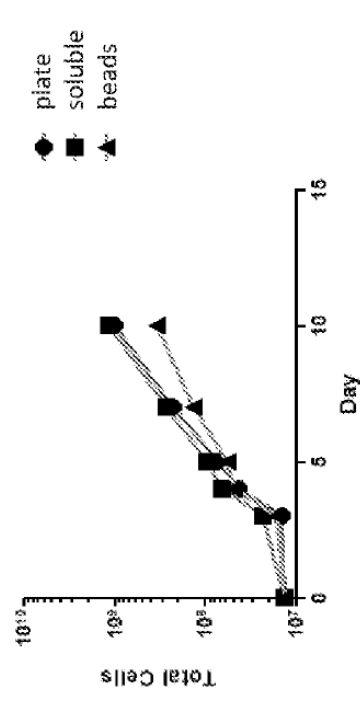
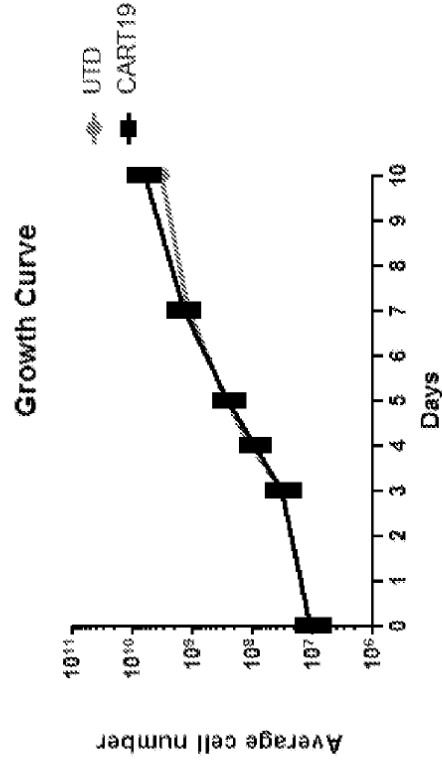
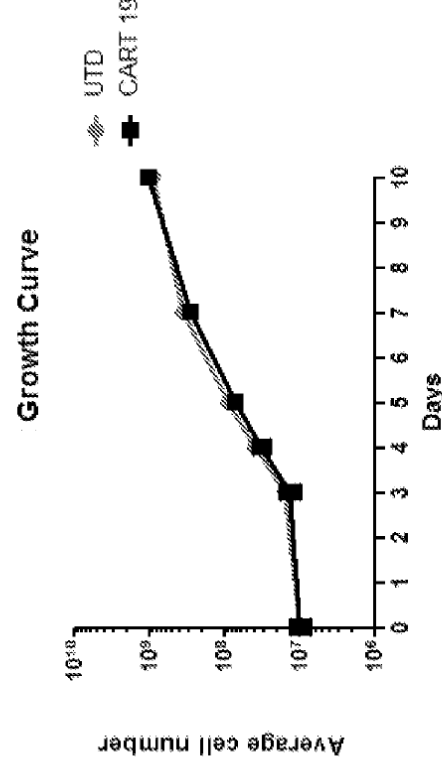


FIG. 4



KP36253- 43.8 % lymphocytes in PBMC
 KP36307- 51% lymphocytes in PBMC
 KP36649- 22.3% lymphocytes in PBMC

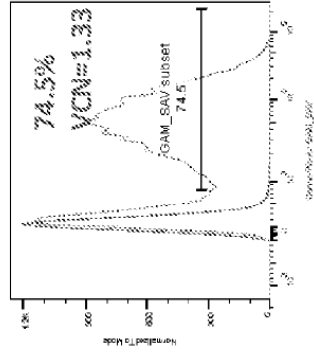


KP36943- 69 % lymphocytes in PBMC
 KP37050- 61% lymphocytes in PBMC
 KP36649- 22.3% lymphocytes in PBMC

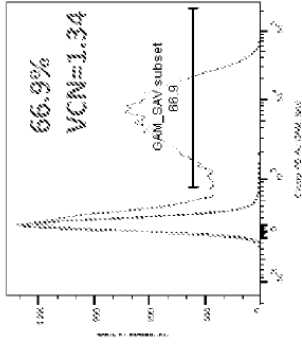
FIG. 5

Group 1

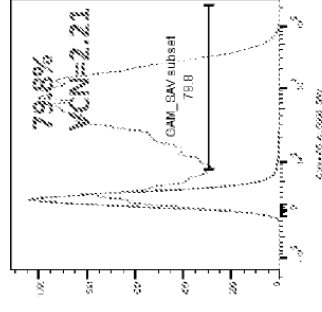
KP36253



KP36307

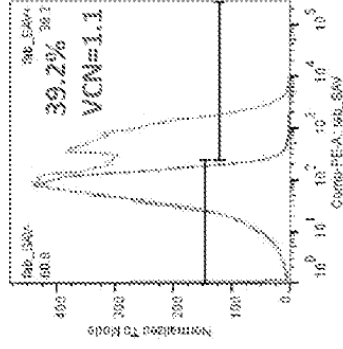


KP36649

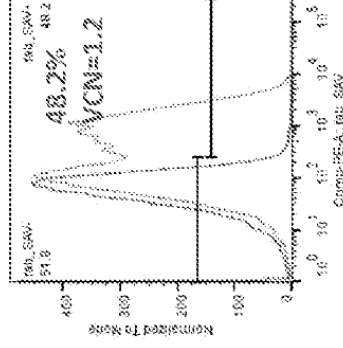


Group 2

KP36943



KP37050



KP36449

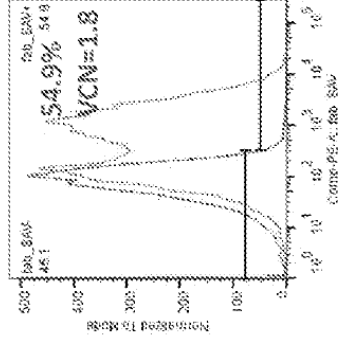


FIG. 6

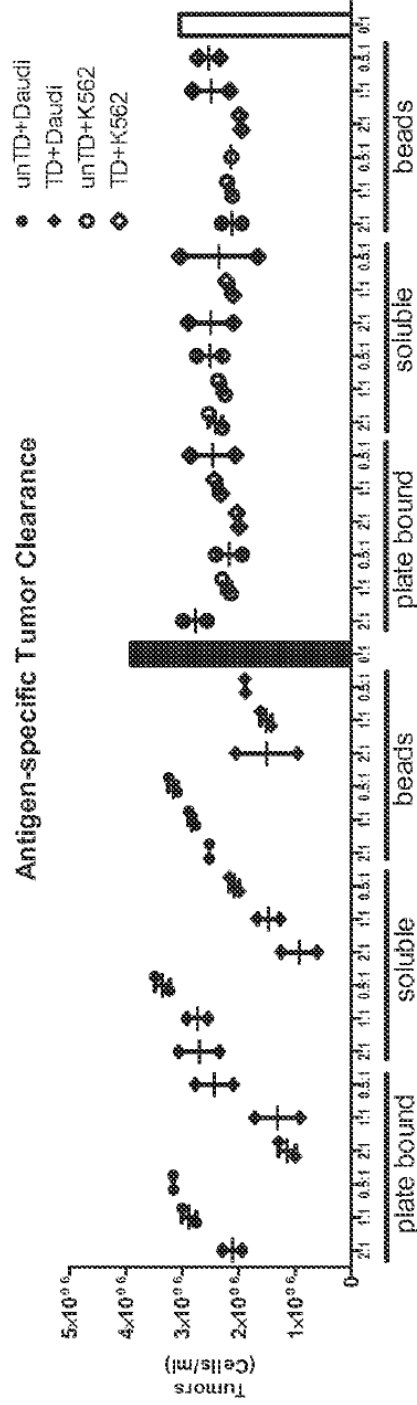


FIG. 7

Antigen-specific Tumor Clearance

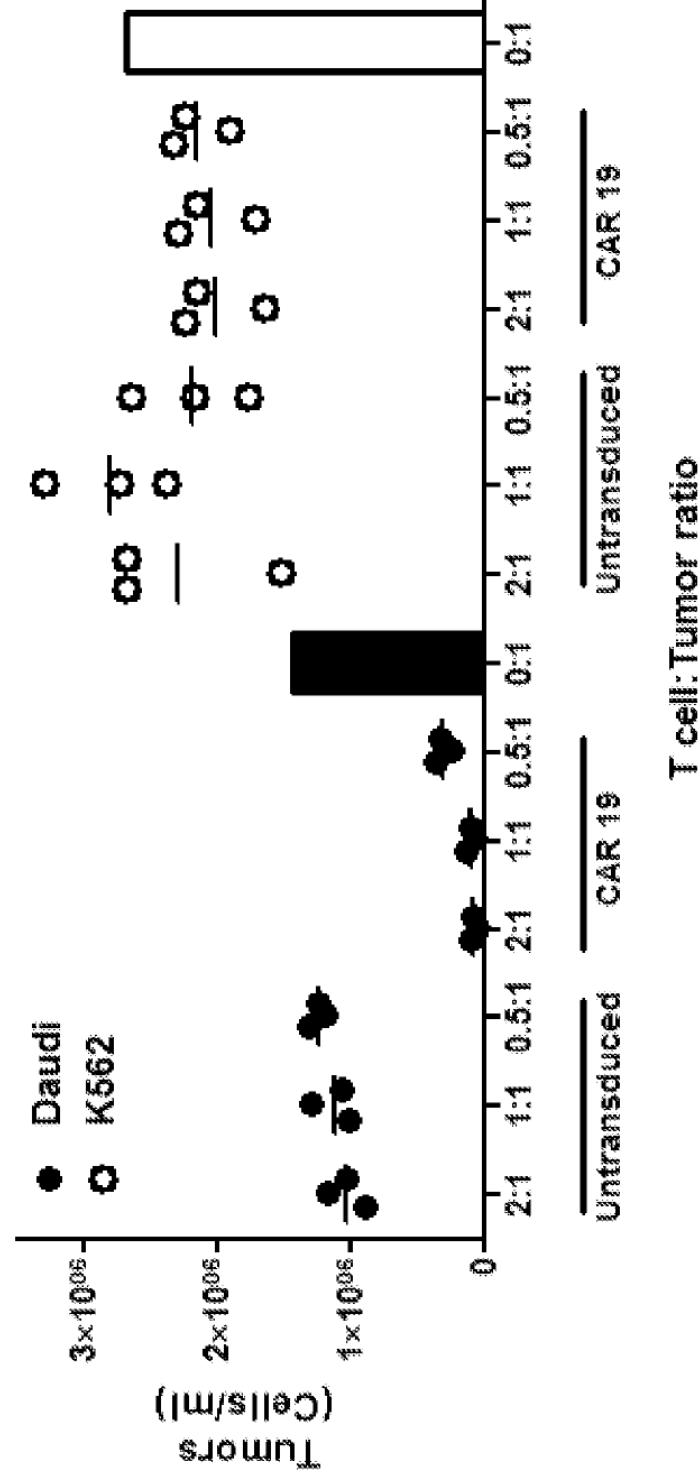
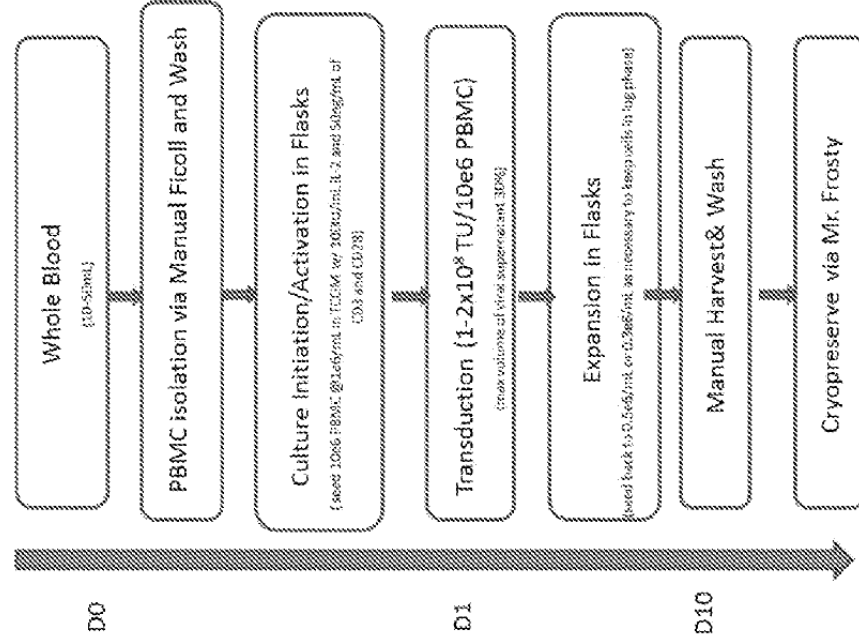


FIG. 8

Small Scale Manufacturing Platform



Large Scale Manufacturing Platform

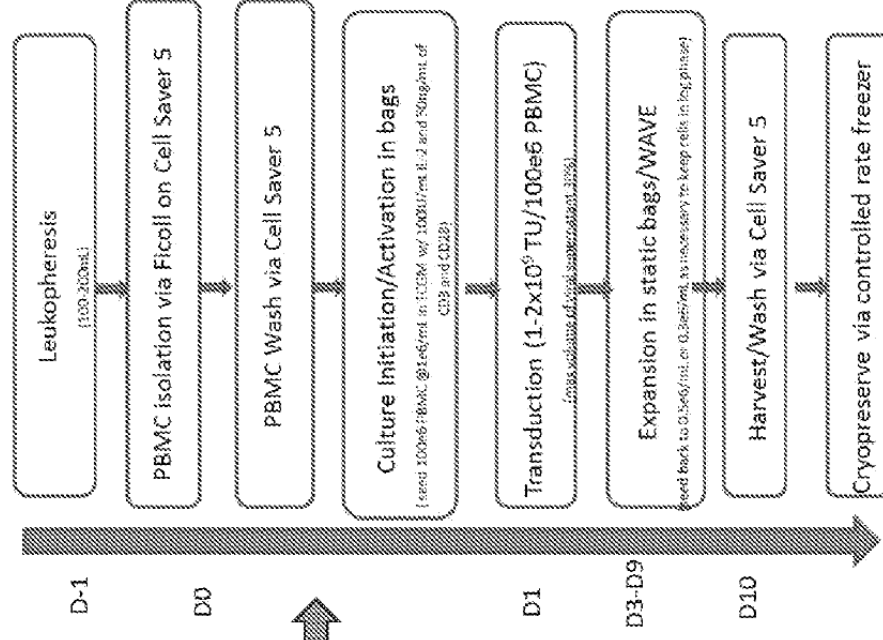


FIG. 9

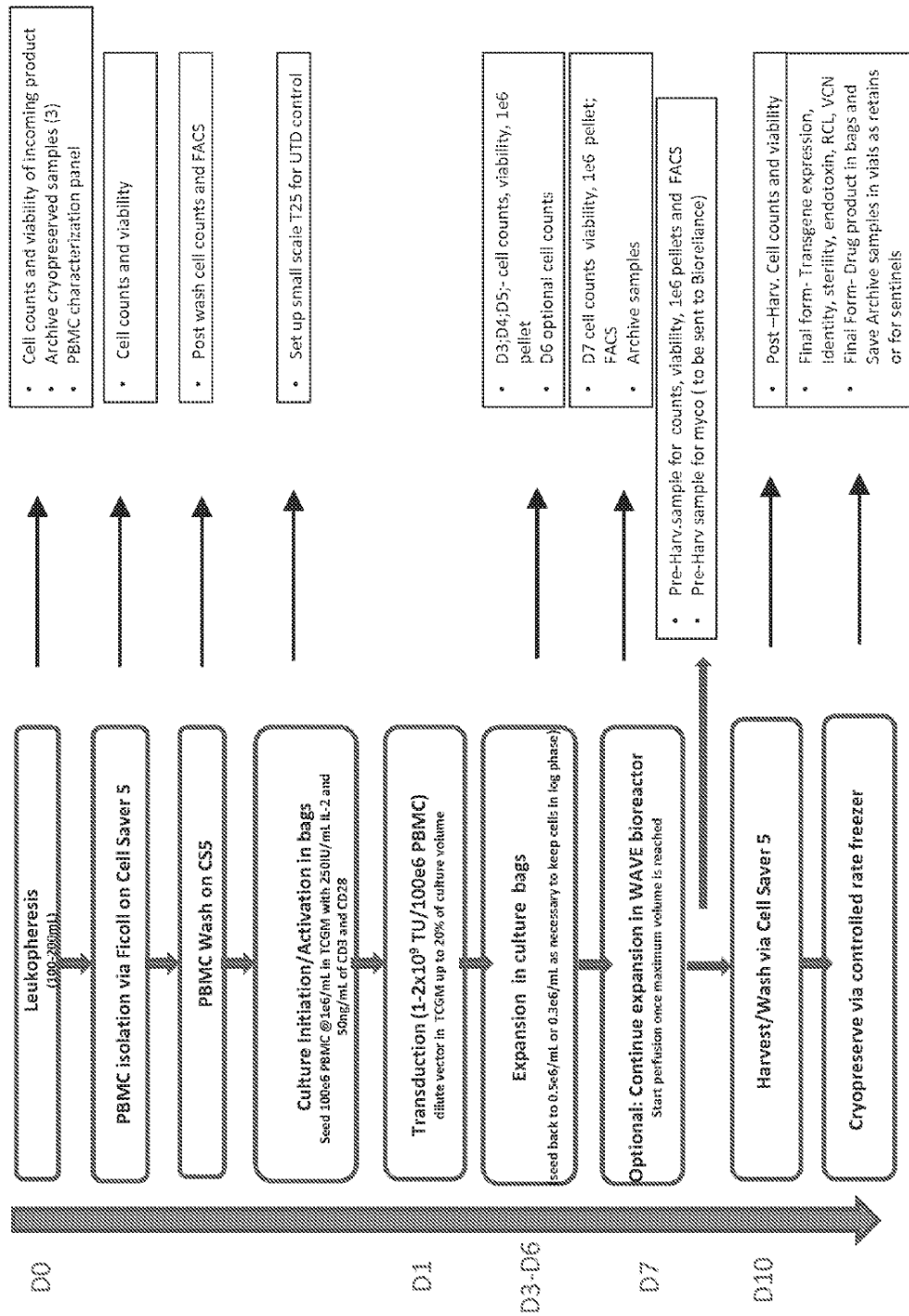


FIG. 10

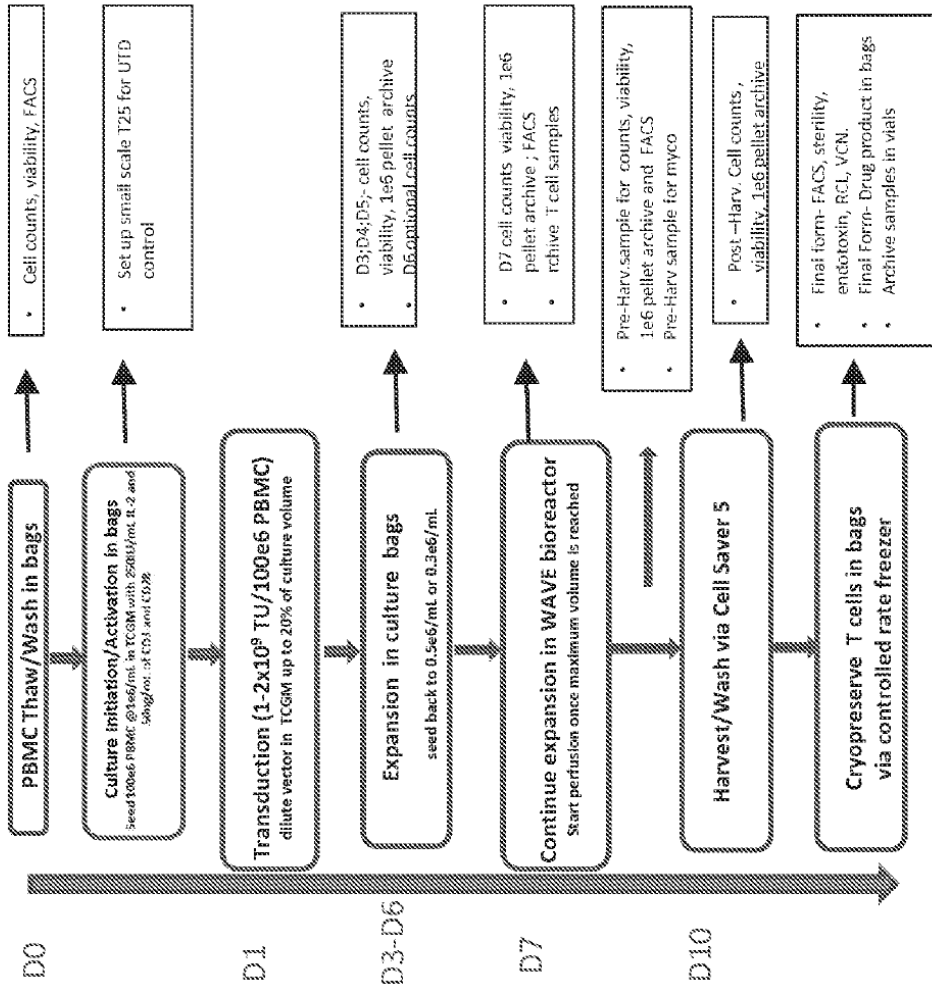
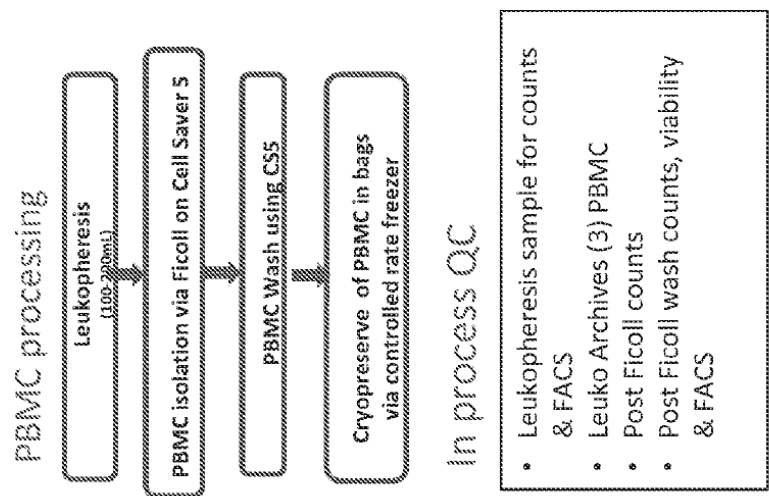


FIG. 11



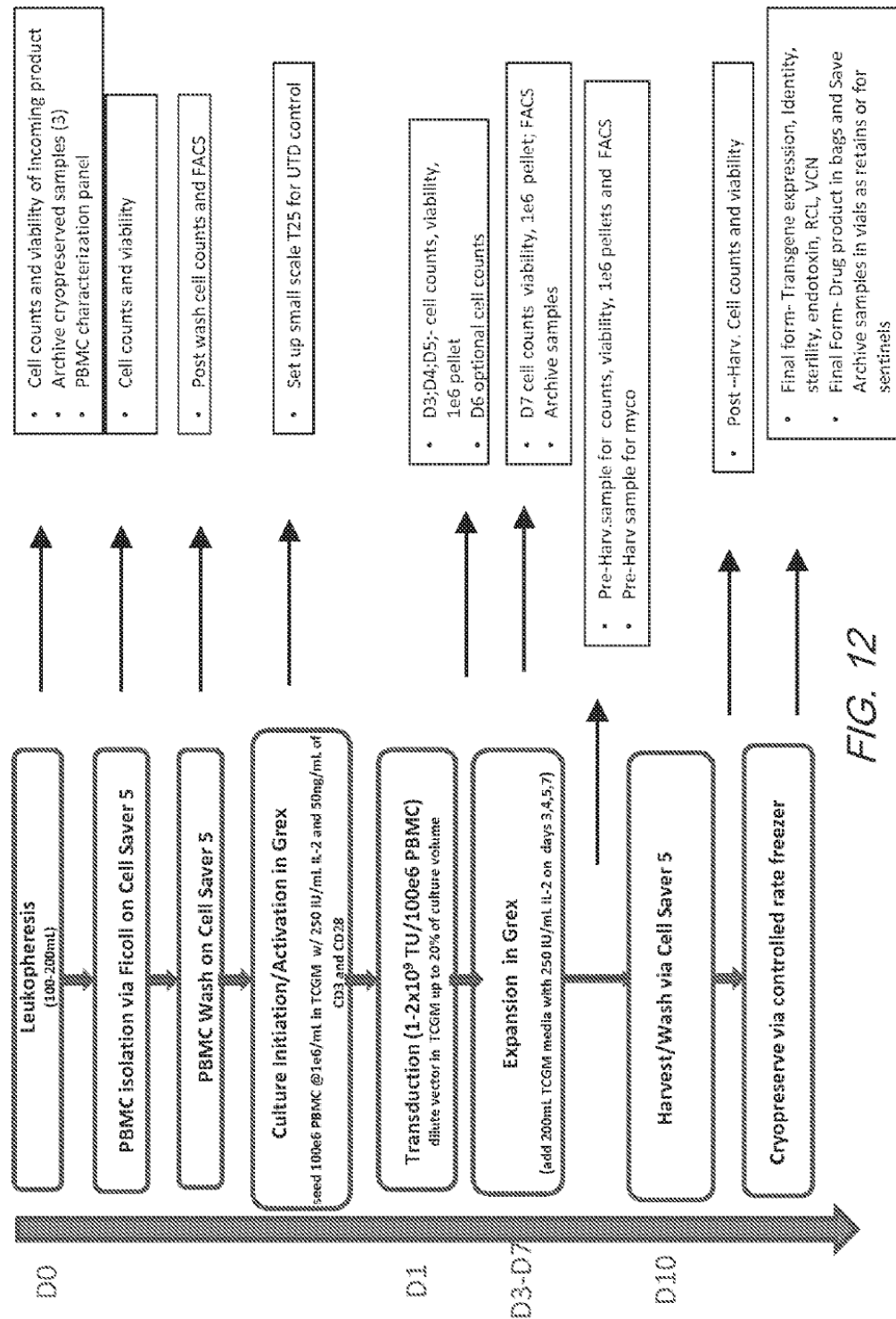


FIG. 12

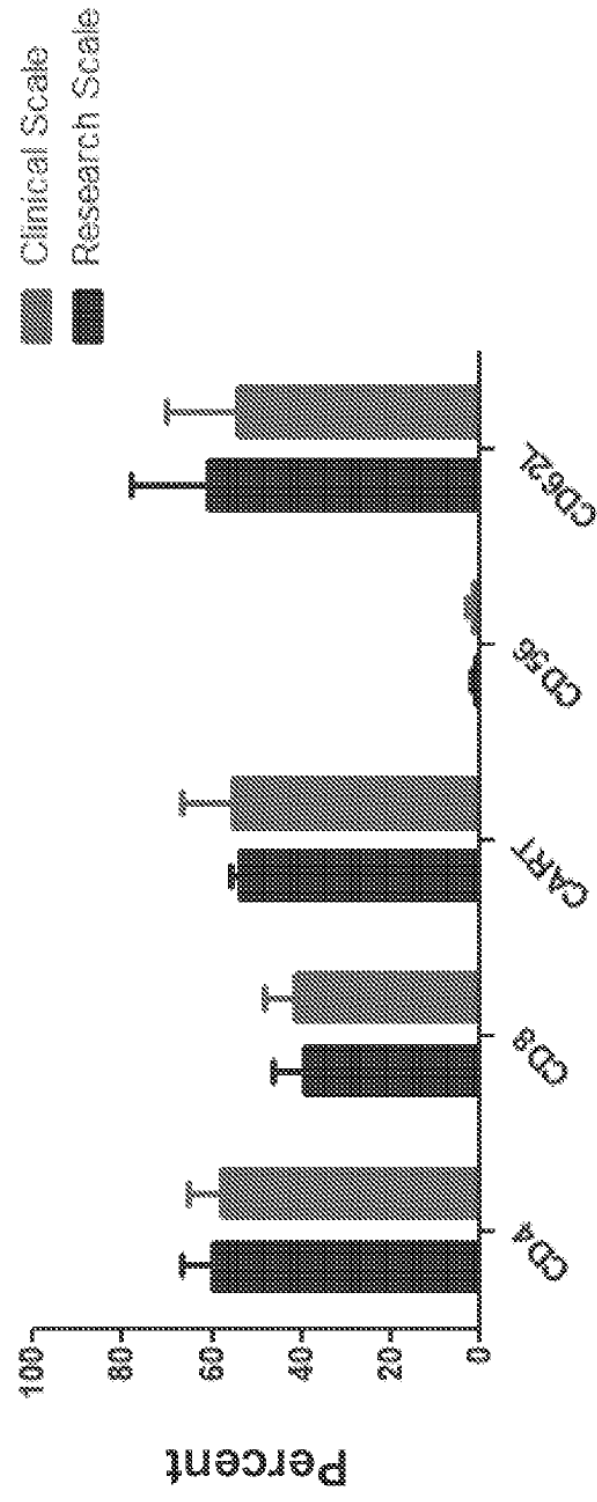


FIG. 13

Cell Profile Averages

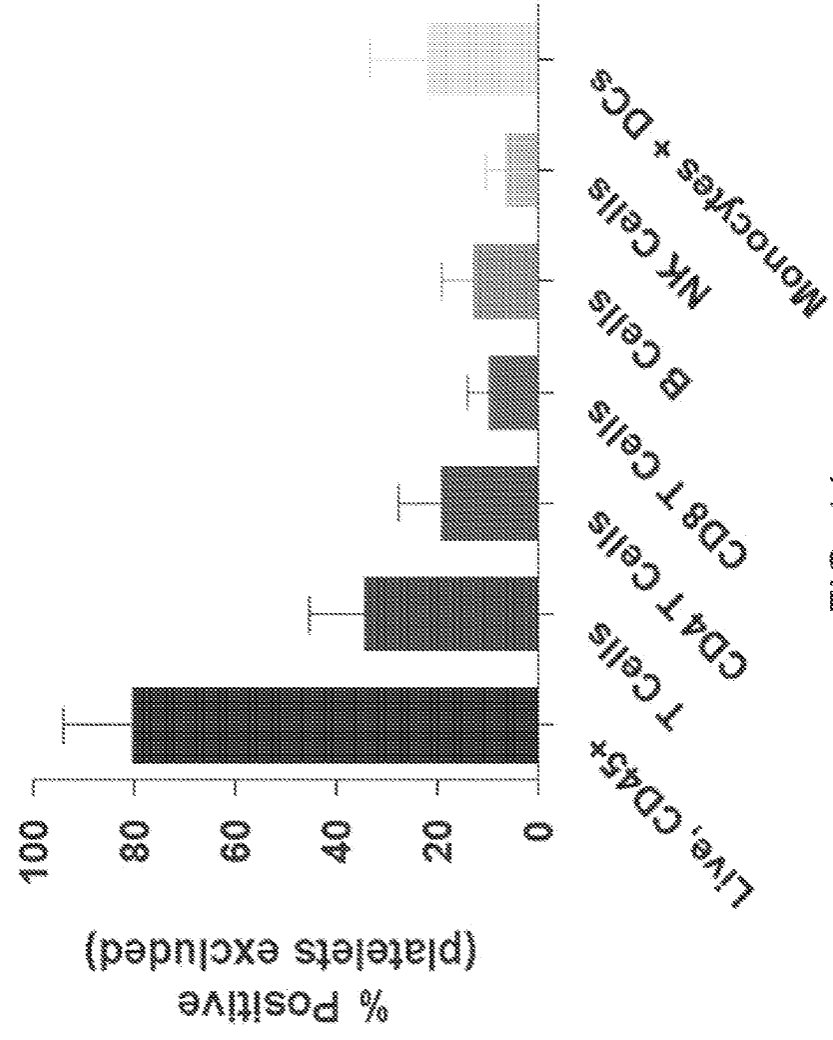


FIG. 14

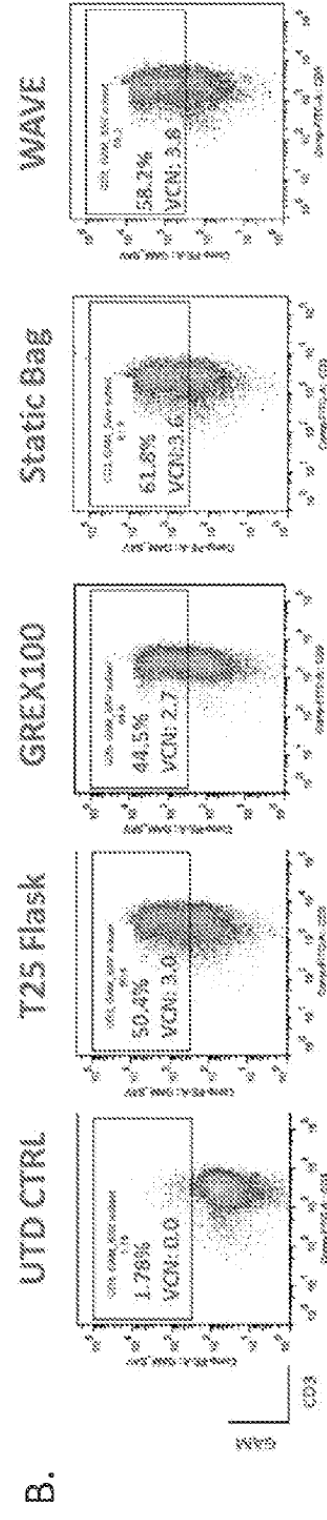
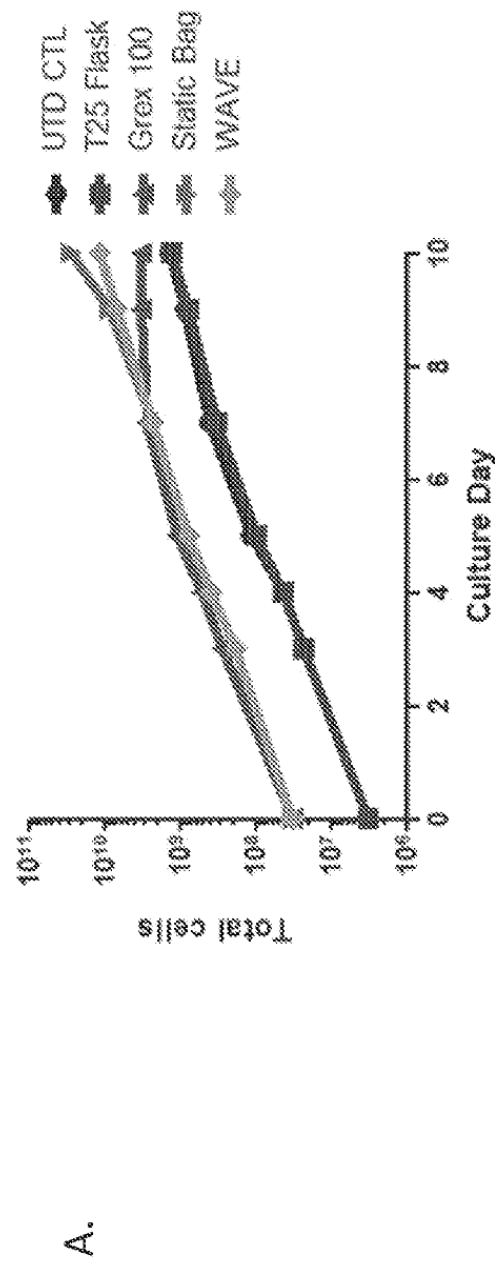


FIG. 15

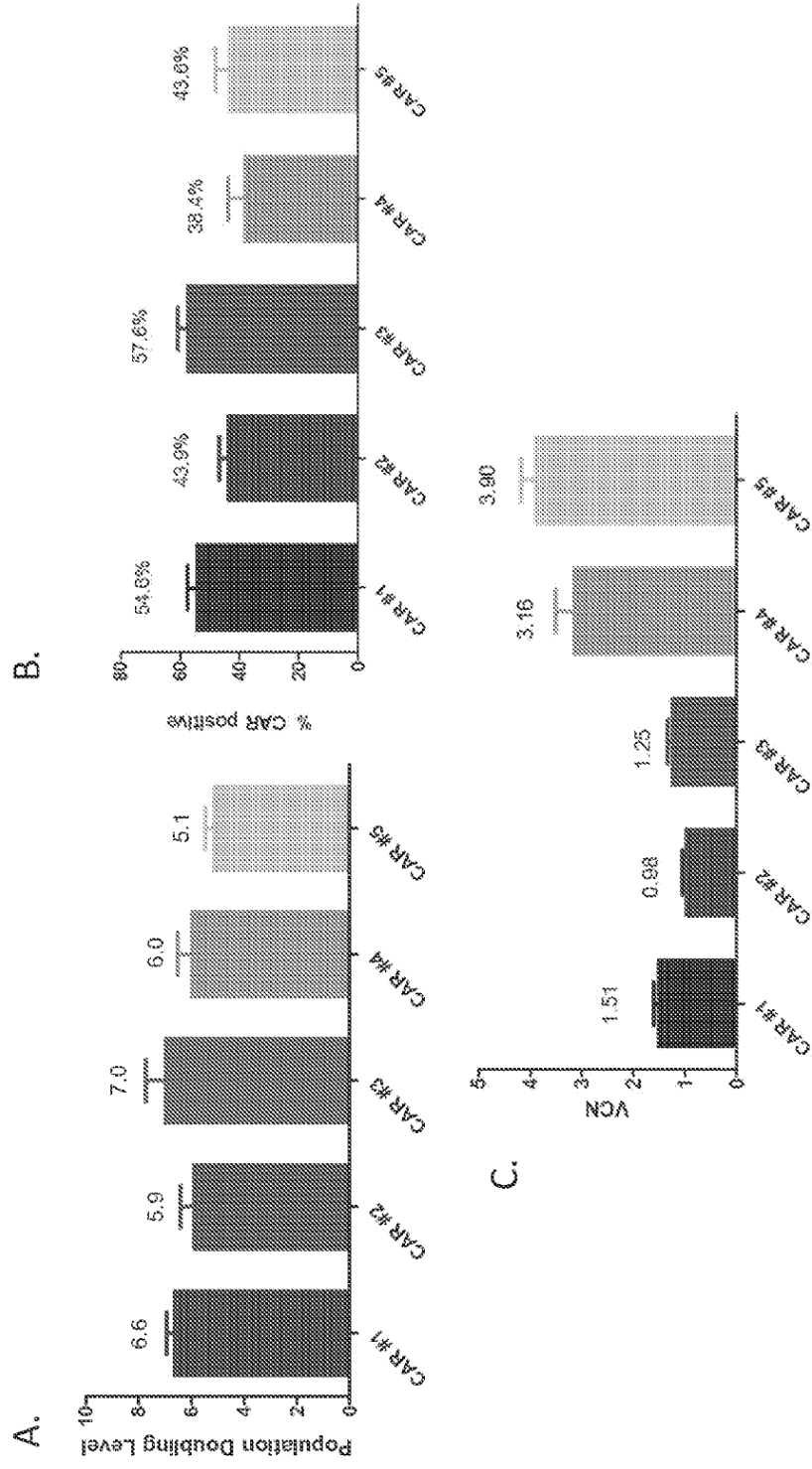


FIG. 17

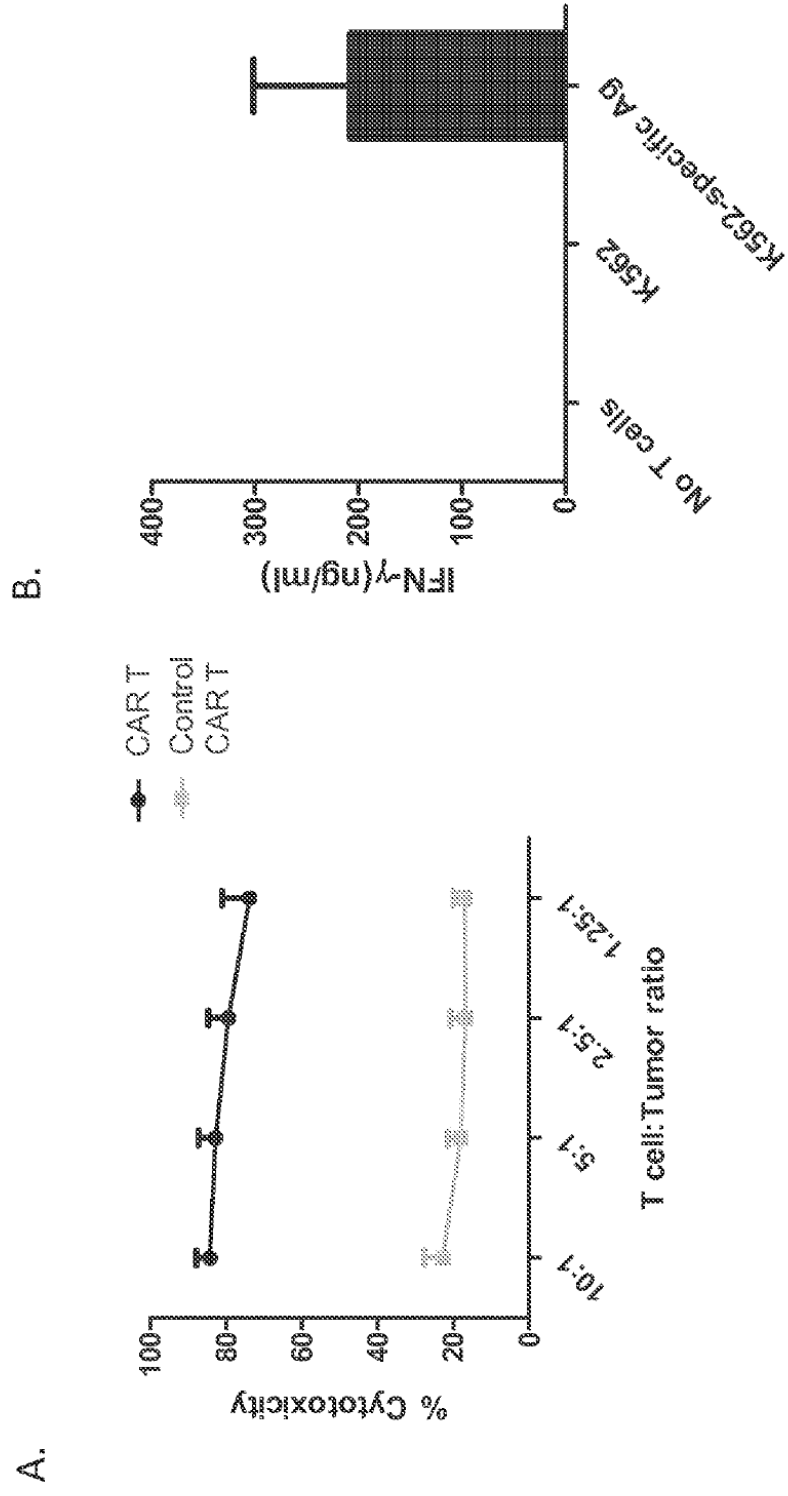


FIG. 18

(11) **9260**

(97) EP3215601 / 27/05/2020

(96) 15802231.9 / 04/11/2015

(22) 01/07/2020

(21) AL/P/ 2020/436

(54) **METODA PËR TRANSDUKSION DHE PËR PËRPUNIM QELIZASH**

04/08/2020

(30) 201462075801 P 05/11/2014 US and 201562129023 P 05/03/2015 US

(71) Juno Therapeutics, Inc.

400 Dexter Avenue North, Suite 1200, Seattle, WA 98109, US

(72) CRISMAN, Ryan, L. (307 Westlake Ave North Suite 300, Seattle, WA 98109);

RAMSBORG, Chris (307 Westlake Ave. North Suite 300, Seattle, WA 98109) ;WOOD, Travis

(307 Westlake Ave North Suite 300, Seattle, WA 98109)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

1. Një metodë transduksioni, që përmban inkubimin, në një kavitet të brendshëm të një dhome centrifugale, të një përbërësi hyrës që përmban qeliza dhe grimca virale që përmbajnë një vektor viral rikombinues, ku:
dhoma centrifugale përmban:

një mur përmbyllës, një mur anësor thelbësisht të ngurtë që shtrihet nga muri përmbyllës i përmendur, dhe të paktën një hapje, ku të paktën një porcion i murit anësor të përmendur rrethon kavitetin e brendshëm të përmendur dhe e përmendura të paktën një hapje është e aftë të lejojë futjen e lëngut në kavitetin e brendshëm të përmendur dhe daljen e lëngut nga kaviteti i përmendur; dhe një anëtar i lëvizshëm i aftë për të lëvizur brenda dhomës për të ndryshuar vëllimin e brendshëm të kavitetit të brendshëm, ku kaviteti i brendshëm është një kavitet më vëllim të ndryshueshëm të përcaktuar nga muri përmbyllës i përmendur, muri anësor thelbësisht i ngurtë, dhe anëtari i lëvizshëm i përmendur;

dhoma centrifugale është e rrotullueshme përreth një boshti rrotullimi dhe rrotullohet përreth boshtit të përmendur të rrotullimit gjatë të paktën një periudhe të inkubacionit; dhe

metoda gjeneron një përbërje dalëse që përmban një tërësi të qelizave të transduktuarame vektorin viral.

2. Metoda e pretendimit 1, ku rrotulli i përmendur përmban rrotullimin e një force centrifugale relative në një sipërfaqe të brendshme të murit anësor të kavitetit

dhe/ose në një shtresë sipërfaqësore të qelizave që është të paktën ose afërsisht 600 g, 1000 g, ose 1600 g.

3. Metoda e pretendimit 1 ose 2, ku:

vëllimi i lëngut mesatar i përbërjes hyrëse të pranishme në kavitetin e përmendur gjatë inkubacionit është jo më shumë se afërsisht 5 mililitra (mL) për inç katror (për 6.4516 cm katror) të zonës së sipërfaqes së brendshme të kavitetit gjatë inkubacionit të përmendur;

vëllimi i lëngut maksimal i përbërjes hyrëse të pranishme në kavitetin e përmendur në cilëndo kohë gjatë inkubacionit të përmendur është jo më shumë se afërsisht 5 mL për inç katror (6.4516 cm katror) të zonës së sipërfaqes së brendshme të kavitetit;

vëllimi i lëngut mesatar i përbërjes hyrëse të pranishme në kavitetin e përmendur gjatë inkubacionit të përmendur është jo më shumë se 2.5 mililitra (mL) për inç katror (për 6.4516 cm katror) të zonës së sipërfaqes së brendshme të kavitetit gjatë inkubacionit të përmendur; ose

vëllimi i lëngut maksimal i përbërjes hyrëse të pranishme në kavitetin e përmendur në cilëndo kohë gjatë inkubacionit të përmendur është jo më shumë se afërsisht 2.5 mL për inç katror (për 6.4516 cm katror) të zonës së sipërfaqes së brendshme maksimale të kavitetit.

4. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-3, ku:

numri i qelizave të përmendura në përbërjen hyrëse të përmendur është sa ose afërsisht sa numri i qelizave të përmendura të mjaftueshme për të formuar një shtresë të vetme në sipërfaqen e kavitetit të përmendur gjatë rrotullimit të dhomës centrifugale të përmendur me një forcë prej sa ose afërsisht 1000 g ose sa ose afërsisht 2000 g në një sipërfaqe të brendshme të murit anësor dhe/ose në një shtresë sipërfaqësore të qelizave; dhe/ose

numri i qelizave të përmendura në përbërjen hyrëse të përmendur është jo më shumë se 1.5 herë ose 2 herë sa numri i qelizave të përmendura të mjaftueshme për të formuar një shtresë të vetme në sipërfaqen e kavitetit të përmendur gjatë rrotullimit të dhomës centrifugale të përmendur me një forcë prej sa ose afërsisht 1000 g ose sa ose afërsisht 2000 g në një sipërfaqe të brendshme të murit anësor dhe/ose në një shtresë sipërfaqësore të qelizave; dhe/ose

përbërja hyrëse në kavitet përmban të paktën ose afërsisht 1×10^6 të qelizave të përmendura, 5×10^6 të qelizave të përmendura, 1×10^7 të qelizave të përmendura ose 1×10^8 të qelizave të përmendura; dhe/ose

përbërja hyrëse përmban të paktën ose afërsisht 1 njësi infektuese (NJI) të grimcave virale për një prej qelizave të përmendura.

5. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-4, ku:

vëllimi i lëngut të përgjithshëm maksimal të përbërjes hyrëse të përmendur të pranishme në kavitetin e përmendur në cilëndo kohë gjatë inkubacionit të përmendur është jo më shumë se 2 herë, jo më shumë se 10 herë, ose jo më shumë se 100 herë, vëllimi i përgjithshëm i qelizave të përmendura në kavitetin e përmendur ose vëllimi mesatar i përbërjes hyrëse gjatë kohës së inkubacionit nuk është më shumë se 2, 10, ose 100 herë e vëllimit të përgjithshëm të qelizave në kavitet; ose

vëllimi i lëngut i përbërjes hyrëse është jo më shumë se 20 mL, jo më shumë se 40 mL, ose jo më shumë se 100 mL ose jo më shumë se 200 mL.

6. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-5, ku, gjatë të paktën një porcioni të inkubacionit në dhomë ose gjatë rrotullimit të dhomës, vëllimi i lëngut i përbërjes hyrëse zë vetëm një porcion të vëllimit të kavitetit të brendshëm të dhomës, vëllimi i kavitetit gjatë të përmendurit të paktën një porcion ose gjatë të përmendurit rrotullim për më tej përmban një gaz, ku gazi i përmendur merret në kavitetin e përmendur nëpërmjet të paktën një hyrjeje, para ose gjatë inkubacionit të përmendur.

7. Metoda e pretendimit 6, marrja e gazit në dhomën centrifugale shkakton lëvizjen e anëtarit të lëvizshëm për të rritur vëllimin e kavitetit të brendshëm të dhomës, në këtë mënyrë duke zvogëluar vëllimin e lëngut të përmendur të përbërjes hyrëse të përmendur të pranishme në kavitetin e përmendur gjatë rrotullimit të dhomës centrifugale të përmendur për inç katror (për 6.4516 centimetër katror) të zonës së sipërfaqes së brendshme të kavitetit krahasuar me mungesën e gazit në dhomë.

8. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-7, ku:

kaviteti i brendshëm i dhomës centrifugale ka një zonë të sipërfaqes së brendshme prej të paktën ose afërsisht $1 \times 10^9 \mu\text{m}^2$;

numri i qelizave në përbërjen hyrëse është të paktën 1×10^7 qeliza, dhe grimcat virale janë të pranishme në përbërjen hyrëse në afërsisht ose të paktën 1 njësi infektuese (NJI) për njërin prej qelizave të përmendura;

përbërja hyrëse përmban një vëllim lëngu që është të më pak se vëllimi maksimal i kavitetit të brendshëm të dhomës centrifugale dhe

kaviteti i brendshëm përmban gaz në një vëllim që shkon deri në pjesën e mbetur të vëllimit maksimal të kavitetit të brendshëm të dhomës centrifugale.

9. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-8, ku një porcion tjetër i inkubacionit kryhet jashtë dhomës centrifugale dhe/ose pa rrotullim, ku porcioni tjetër kryhet pas të paktën një porcioni që kryhet në dhomë dhe/ose me rrotullim; dhe opsionalisht ku inkubacioni dhe/ose porcioni tjetër i inkubacionit kryhet për një periudhë kohore prej jo më shumë se 24 orë, qelizat në përbërjen hyrëse nuk i janë nënshtruar një temperature më të madhe se 30 °C për më shumë se 24 orë, dhe/ose inkubacioni dhe/ose porcioni tjetër i inkubacionit nuk kryhet në praninë e një agjenti stimulues.

10. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-9, ku:

përbërja dalëse që përmban qeliza të transduktuara përmban të paktën ose afërsisht 1×10^7 qeliza ose të paktën ose afërsisht 5×10^7 qeliza; për një përbërje hyrëse që përmban një virus në një raport prej afërsisht 2 NJI për qelizë, ku metoda e përmendur është e aftë të prodhojë një përbërje dalëse në të cilën të paktën 10 %, të paktën 25 %, të paktën 30 %, të paktën 40 %, të paktën 50 %, ose të paktën 75 % e qelizave në përbërjen dalëse të përmendur të formuar nga metoda përmban vektorin viral rikombinues të përmendur dhe/ose shpreh një produkt të një acidi nukleik rikombinues që përmbahet brenda vektorit të përmendur; ose

ndër të gjitha qelizat në përbërjen dalëse të përmendur që përmban vektorin viral rikombinues ose brenda të cilit është integryar vektori viral, numri kopjues mestar i vektorit viral të përmendur është jo më shumë se 10, jo më shumë se 5, jo më shumë se 2.5, ose jo më shumë se afërsisht 1.5; ose ndër qelizat në përbërjen dalëse, numri kopjues mesatar i vektorit të përmendur është jo më shumë se afërsisht 2, jo më shumë se afërsisht 1.5, ose jo më shumë se afërsisht 1.

11. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-10, ku dhoma centrifugale është pjesë integruese e një sistemi të mbyllur, ku sistemi i mbyllur i përmendur përmban:

dhomën e përmendur dhe të paktën një linjë tubi operativisht të lidhur tek të paktën një hapje nëpërmjet të paktën një bashkuesi, ku lëngu dhe gazi lejohen të lëvizin ndërmjet kavitetit të përmendur dhe të përmendurit të paktën një linjë tubi në të paktën një konfigurim të sistemit të përmendur; dhe opsionalisht, ku:

i përmenduri të paktën një linjë tubi përmban një seri linjash tubi;
i përmenduri të paktën një bashkues përmban një tërësi bashkuesish; dhe

sistemi i mbyllur i përmendur për më tej përmban të paktën një konteiner operativisht të bashkuar tek seritë e linjave të tubit, ku bashkimi lejon lëngun dhe/ose gazin të kalojë ndërmjet të përmendurit të paktën një konteiner dhe i përmenduri të paktën një hapje nëpërmjet serive të linjave të tubit, dhe opsionalisht ku i përmenduri të paktën një konteiner përmban të paktën një konteiner hyrës që përmban grimcat e vektorit viral të përmendur dhe qelizat e përmendura, një konteiner mbeturinash, një konteiner produkti, dhe të paktën një konteiner tretës, secili i bashkuar tek kaviteti i përmendur nëpërmjet serive të përmendura të linjave të tubit dhe e përmendura të paktën një hapje.

12. Metoda e pretendimit 11 ku metoda e përmendur për më tej përmban:

përpara dhe/ose gjatë inkubacionit të përmendur, duke kryer marrjen e përbërjes hyrëse të përmendur në kavitetin e përmendur, ku marrja e përmendur përmban rrjedhjen e lëngut nga i përmenduri të paktën një konteiner hyrës në kavitetin e përmendur nëpërmjet të përmendurit të paktën një hapje; dhe

opsionalisht ku të paktën një konteiner për më tej përmban një konteiner që përmban një gaz para dhe/ose gjatë të paktën një pike gjatë inkubacionit të përmendur dhe/ose sistemi i mbyllur për më tej përmban një filtër mikrobik të aftë për të marrë gazin në kavitetin e brendshëm të dhomës centrifugale; dhe/ose sistemi i mbyllur përmban një portë shiringë për të kryer marrjen e gazit; ku opsionalisht para dhe/ose gjatë inkubacionit të përmendur, duke siguruar ose duke kryer marrjen e gazit në kavitetin e përmendur nën kushte sterile, ku marrja e përmendur kryhet nëpërmjet:

(a) rrjedhjes së gazit nga konteineri që përmban gaz, (b) rrjedhjes së gazit nga një ambient i jashtëm në sistemin e mbyllur, nëpërmjet filtrit mikrobik, ose (c) rrjedhjes së gazit nga një shiringë të bashkuar në sistemin e portës së shiringës.

13. Metoda e secilit prej pretendimeve 6-12, ku gazi është ajër.

14. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-13, ku:

(a) inkubacioni është pjesë e një procesi të vazhdueshëm, ku metoda për më tej përmban:

gjatë të paktën një porcioni të inkubacionit të përmendur, kryerjen e marrjes së vazhdueshme të përbërjes hyrëse të përmendur, dhe opsionalisht të gazit, në kavitetin e përmendur gjatë rrotullimit të dhomës; dhe

gjatë një porcioni të inkubacionit të përmendur, duke kryer nxjerrjen e vazhdueshëm të lëngut, dhe opsionalisht të gazit, nga kaviteti i përmendur nëpërmjet të përmendurit të paktën një hapje gjatë rrotullimit të dhomës; ose

(b) inkubacioni është pjesë e procesit gjysmë-të vazhduar, ku metoda për më tej përmban:

para inkubacionit të përmendur, kryerjen e marrjes së përbërjes hyrëse të përmendur, dhe opsionalisht të gazit, në kavitetin e përmendur nëpërmjet të përmendurës të paktën një hapjeje;

menjëherë pas inkubacionit të përmendur, duke kryer nxjerrjen e lëngut dhe/ose opsionalisht gazit nga kaviteti i përmendur;

kryerjen e marrjes së një përbërjeje hyrëse tjetër që përmban qeliza dhe grimca virale të përmendura që përmbajnë një vektor viral rikombinues, dhe opsionalisht gaz, në kavitetin e brendshëm të përmendur; dhe inkubimin e të përmendurit tjetër përbërje hyrëse në kavitetin e brendshëm të përmendur,

ku metoda prodhon një tjetër përbërje dalëse që përmban një tërësi qelizash të një tjetre përbërje hyrëse që janë transduktuar me vektorin viral të përmendur.

15. Metoda e secilit prej pretendimeve 12-14, ku metoda për më tej përmban:

kryerjen e rrotullimit të dhomës centrifugale të përmendur para dhe/ose gjatë inkubacionit të përmendur;

kryerjen e nxjerrjes së lëngut nga kaviteti i përmendur në konteinerin e mbeturinave duke ndjekur inkubacionin e përmendur;

kryerjen e nxjerrjes së lëngut nga të paktën një konteiner tretës në kavitetin e përmendur nëpërmjet të përmendurës të paktën një hapje dhe kryerjen e përzierjes së përbërësve të kavitetit të përmendur; dhe

kryerjen e nxjerrjes së lëngut nga kaviteti i përmendur në një konteiner produkti, nëpërmjet transferimit të qelizave të transduktuara me vektorin viral në konteinerin e produktit të përmendur.

16. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-15, e cila për më tej përmban:

(a) larjen e një mostre biologjike që përmban qelizat e përmendura në një kavitet të brendshëm të një dhome centrifugale para inkubacionit të përmendur; dhe/ose

(b) izolimin e qelizave të përmendura nga një mostre biologjike, ku të paktën një porcion i hapi izolues kryhet në një kavitet të brendshëm të një dhome centrifugale para inkubacionit të përmendur; dhe/ose

(c) stimulimin e qelizave para dhe/ose gjatë inkubacionit të përmendur, ku stimulimi i përmendur përmban ekspozimin e qelizave të përmendura ndaj kushteve stimulus, nëpërmjet nxitjes së qelizave të përbërjes hyrëse për tu shtuar, ku të paktën një porcion i hapit të stimulimit të qelizave kryhet në një kavitet të brendshëm të dhomës centrifugale dhe/ose

(d) formulimin e qelizave të transduktuara nëpërmjet metodës në një amortizues farmaceutikisht të pranueshëm në një kavitet të brendshëm të dhomës centrifugale, nëpërmjet prodhimit të një përbërjeje të formuluar, opsionalisht kryerjen e nxjerrjes së përbërjes së formuluar në një ose në një tërësi konteinerësh.

17. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-16, ku:

qelizat e përmendura në përbërjen hyrëse të përmendur përmbajnë qeliza pezulli;

qelizat e përmendura në përbërjen hyrëse të përmendur përmbajnë qeliza gjaku të bardha; dhe/ose

qelizat e përmendura në përbërjen hyrëse përmbajnë qeliza T ose qeliza NK.

18. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-17, ku dhoma centrifugale lokalizohet brenda një centrifuge dhe shoqërohet me një sensor, ku sensori i përmendur është i aftë për të monitoruar pozicionin e anëtarit lëvizës të përmendur, dhe qarku i kontrollit është i aftë për të marrë dhe për të transmetuar informacion nga sensori i përmendur dhe për të shkaktuar lëvizjen e anëtarit të lëvizshëm të përmendur, marrjen dhe nxjerrjen e lëngut dhe/ose të gazit në dhe nga kaviteti i përmendur nëpërmjet të përmendurave një ose më shumë linja të tubit, dhe rrotullimit të dhomës së përmendur nëpërmjet centrifugës së përmendur.

19. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-18, ku vektori viral rikombinues i përmendur kodon një receptor rikombinues, i cili nxirret kështu nga qelizat e përbërjes dalëse.

(11) **9263**

(97) EP3126499 / 24/06/2020

(96) 15773965.7 / 01/04/2015

(22) 03/07/2020

(21) AL/P/ 2020/440

(54) **KOMPOZIMET PËR MODULIMIN E SHPREHJES SË SOD-1**

05/08/2020

(30) 201461973803 P 01/04/2014 US

(71) Biogen MA Inc.

225

Cambridge, MA 02142 / US, US

Binney

Street

(72) FREIER, Susan, M. (2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010 / US); SWAYZE, Eric, E. (2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010 / US); COLE, Tracy (2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010 / US); KORDASIEWICZ, Holly (2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010 / US); WANCEWICZ, Edward (2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010 / US); LOCKHART, Trisha (620 Randolph Avenue
Mukilteo, WA 98275 / US); VICKERS, Timothy (2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010 / US); SINGH, Priyam (2544 Navarra Drive
Apt. 18
Carlsbad, CA 92009 / US); CONDON, Thomas, P. (35 Mandalay Road
7-37
308215 / SG)

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

1. Një përbërje antisense sipas formulës së mëposhtme:

mCes Aeo Ges Geo Aes Tds Ads mCds Ads Tds Tds Tds mCds Tds Ads mCeo Aes Geo
mCes Te (sekuenca nukleobazë e SEQ ID NO: 725) ku,

A = një adenine,

mC = një 5-metilcitozinë,

G = një guanine,

T = një timine,

e = një sheqer i modifikuar 2'-O-metoksietilribozë,

d = një sheqer 2'-deoksiribozë,

s = një lidhje internukleoside fosforotioate, dhe

o = një lidhje internukleoside fosfodiesterike;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

2. Përbërja antisense e pretendimit 1.

3. Kripa farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes antisense e pretendimit 1.

4. Një kompozim farmaceutik që përfshin përbërjen antisense të kripës farmaceutikisht të pranueshme të saj të pretendimit 1, përbërja antisense e pretendimit 2 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 3, dhe të paktën një prej mbartësit ose diluentit farmaceutikisht të pranueshëm.

5. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 4, ku diluenti farmaceutikisht i pranueshëm është një kripë e zbutur fosfati.

6. Përbërja antisense ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj e pretendimit 1, përbërja antisense e pretendimit 2, kripa farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 3, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 4 ose 5, për përdorim në terapi në një subjekt njerëzor.

7. Përbërja antisense ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj e pretendimit 1, përbërja antisense e pretendimit 2, kripa farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 3, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 4 ose 5, për përdorim në trajtimin e një sëmundje të lidhur me SOD-1.

8. Përbërja antisense ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj e pretendimit 1, përbërja antisense e pretendimit 2, kripa farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 3, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 4 ose 5, për përdorim në parandalimin e një sëmundje të lidhur me SOD-1.

9. Përbërja antisense, kripa farmaceutikisht e pranueshme, ose kompozimi farmaceutik për përdorimin e pretendimit 7 ose 8, ku sëmundja e lidhur me SOD-1 është një çrregullim neurodegenerativ.

10. Përbërja antisense, kripa farmaceutikisht e pranueshme, ose kompozimi farmaceutik për përdorimin e pretendimit 7 ose 8, ku sëmundja e lidhur me SOD-1 është skleroza laterale amiotrofike.

(11) **9265**

(97) EP3100725 / 06/05/2020

(96) 15743367.3 / 30/01/2015

(22) 08/07/2020

(21) AL/P/ 2020/445

(54) **AGJENT AKSELERUES I EFEKTIT TE RIHABILITIMIT PAS NJE DEMENTIMI NERVI QE PERFSHIN NJE DERIVAT ALKIL ETERI OSE NJE KRIPE TE TIJ**

06/08/2020

(30) JPA 2014017587 31/01/2014 JP

(71) FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

14-1, Kyobashi 2-chome, Chuo-Ku., Tokyo 104-0031, JP

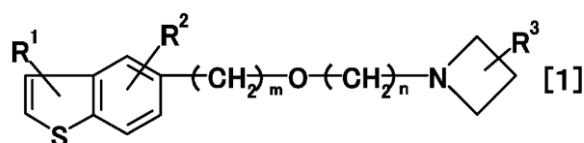
(72) TAKAHASHI, Takuya (YOKOHAMA CITY UNIVERSITY 9-1 Fukuura 3-chome Kanazawa-ku, Yokohama-shi Kanagawa 236-0004) ; OKUDA, Tomohiro (c/o Toyama Works TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. 4-1 Shimo-Okui 2-chome, Toyama-shi Toyama 930-8508)

(74) Vladimir Nika

Bul. Gj.Fishta Pall.1 Jeshil prane Shallvareve, Kati 6, Ap. 16, Tirane

(57)

1. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga një formulë e përgjithshme [1]:



ose një kripe e tij,

ku R¹ dhe R² janë të njëjta ose të ndryshme, dhe secila përfaqëson një ose më shumë grupe të zgjedhura nga një atom hidrogjeni, një atom halogjeni, një grup alkil C₁₋₆ i zëvendësuar opsionalisht, një grup aril i zëvendësuar opsionalisht, një grup aralkil C_{1-C6} i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkoksi C₁₋₆ i zëvendësuar opsionalisht, një grup ariloksi i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkiltio C₁₋₆ i zëvendësuar opsionalisht, një grup ariltio i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkenil C₂₋₆ i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkeniloksi C₂₋₆ i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkilamino C₁₋₆ i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkilsulfonil C₁₋₆ i zëvendësuar opsionalisht, një grup arilsulfonil i zëvendësuar opsionalisht, një grup karbamoil i zëvendësuar opsionalisht, një grup heterociklik i zëvendësuar opsionalisht, një grup amino i mbrojtur opsionalisht, një grup hidroksil i mbrojtur opsionalisht, një grup karboksil opsionalisht i mbrojtur, një grup nitro dhe një grup okso; R³ përfaqëson një grup alkilamino C₁₋₆ të zëvendësuar opsionalisht, një grup amino të mbrojtur opsionalisht ose një grup hidroksil të

mbrojtur opsionalisht; dhe m dhe n janë të njëjta ose të ndryshme, dhe secila përfaqëson një numër të plotë nga 1 në 6 për përdorim në përmirësimin e rehabilitimit të dëmtimit post nervor.

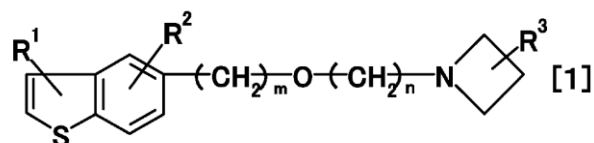
2. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga formula e përgjithshme [1] ose një kripë e tij për përdorim sipas pretendimit 1, ku R^1 dhe R^2 janë të njëjta ose të ndryshme, dhe secila është një atom hidrogjeni, një atom halogjeni ose një grup alkoksi C_{1-6} .

3. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga formula e përgjithshme [1] ose një kripë e tij për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku m është 2; dhe n është 2 ose 3.

4. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga formula e përgjithshme [1] ose një kripë e tij për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 3, ku R^3 është një grup hidroksil i mbrojtur opsionalisht.

5. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga formula e përgjithshme [1] ose një kripë e tij për përdorim sipas pretendimit 1, ku derivati alkil eter është 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoksi) propil) azetidin-3-ol.

6. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga një formulë e përgjithshme [1]:



ose një kripë e tij,

ku R^1 dhe R^2 janë të njëjta ose të ndryshme, dhe secila përfaqëson një ose më shumë grupe të zgjedhura nga një atom hidrogjeni, një atom halogjeni, një grup alkil C_{1-6} i zëvendësuar opsionalisht, një grup aril i zëvendësuar opsionalisht, një grup aralkil C_{1-6} i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkoksi C_{1-6} i zëvendësuar opsionalisht, një grup ariloksi i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkiltio C_{1-6} i zëvendësuar opsionalisht, një grup ariltio i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkenil C_{2-6} i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkeniloksi C_{2-6} i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkilamino C_{1-6} i zëvendësuar opsionalisht, një grup alkilsulfonil C_{1-6} i zëvendësuar opsionalisht, një grup arilsulfonil i zëvendësuar opsionalisht, një grup karbamoil i zëvendësuar opsionalisht, një grup heterociklik i zëvendësuar opsionalisht, një grup amino i mbrojtur opsionalisht, një grup hidroksil i mbrojtur opsionalisht, një grup karboksil opsionalisht i mbrojtur, një grup nitro dhe një grup okso; R^3 përfaqëson një grup alkilamino C_{1-6} të zëvendësuar opsionalisht, një grup amino të mbrojtur opsionalisht ose një grup hidroksil të mbrojtur opsionalisht; dhe m dhe n janë të njëjta ose të ndryshme, dhe secila përfaqëson një numër të plotë nga 1 në 6 për përdorim në përmirësimin e shërimit të një çrregullimi funksional me rihabilitim për një pacient me dëmtim nervor që rihabilitohet dhe ose/përmirësohet me rihabilitim.

7. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga formula e përgjithshme [1] ose një kripë i tij për përdorim sipas pretendimit 6, ku R^1 dhe R^2 janë të njëjta ose të ndryshme, dhe secila është një atom hidrogjeni, një atom halogjeni ose një grup alkoksi C_{1-6} .

8. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga formula e përgjithshme [1] ose një kripë e tij për përdorim sipas pretendimit 6 ose 7, ku m është 2; dhe n është 2 ose 3.

9. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga formula e përgjithshme [1] ose një kripë e tij për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 6 deri në 8, ku R^3 është një grup hidroksil i mbrojtur opsionalisht.

10. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga formula e përgjithshme [1] ose një kripë i tij për përdorim sipas pretendimit 6, ku derivati alkil eteri është etiloksi 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il) etoksi)propil) azetidin-3-ol.

11. Derivat alkil eteri i përfaqësuar nga formula e përgjithshme [1] ose një kripë e tij për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 10, ku dëmtimi nervor është goditje në tru, dëmtim i trurit ose dëmtim i palcës kurrizore.

(11) **9221**

(97) EP3283107 / 27/05/2020

(96) 16718835.8 / 15/04/2016

(22) 14/07/2020

(21) AL/P/ 2020/454

(54) **PËRBËRJE QË PËRMBAJNË NJË KOMBINIM TË IPILIMUMAB-IT DHE NIVOLUMAB-IT**

22/07/2020

(30) 201562149325 P 17/04/2015 US; 201562265268 P 09/12/2015 US; 201562269000 P 17/12/2015 US and 201662303855 P 04/03/2016 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

(72) SADINENI, Vikram (Rt. 206&Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); QUAN, Yong (Rt. 206&Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); KASERER, Wallace (9 Vaccaro Road, Lawrence Township, New Jersey 08648)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërje farmaceutike që përmban në raportin 1:3 nivolumab me ipilimumab, që përmban 4.62 mg/ml ipilimumab, 1.54 mg/ml nivolumab, 18.46 mM Tris hidroklorid (HCl), 1.54 mM dihidrat të citratit të natriumit, 96.15 mM NaCl, 1.15% w/v manitol, 93.85 μ M acid pentetik, dhe 0.012 % w/v PS80.

2. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, me pH 6.0.

3. Një kit që përmban përbërjen sipas pretendimit 1 ose 2.
4. Një metodë e përgatitjes së përbërjes sipas pretendimit 1 ose 2, që përfshin përzierjen e nivolumab-it dhe ipilimumab-it për të marrë raportin e dëshiruar.
5. Përbërja sipas pretendimit 1 ose 2 për përdorim në modulimin e një përgjigjeje imune te një pacient në nevojë për të.
6. Përbërja sipas pretendimit 1 ose 2 për përdorim në mjekimin e një sëmundjeje ose kondicioni te një pacient.
7. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 6, ku sëmundja ose kondicioni është një sëmundje infektive.
8. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 6, ku sëmundja është kanceri.
9. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 8, ku kanceri është kanceri i melanomës, kanceri i veshkave, kanceri i prostatës, kanceri i gjirit, kanceri i zorrës së trashë, kanceri i mushkërisë, kanceri i kockave, kanceri pancreatic, kanceri i lëkurës, kanceri i kokës ose qafës, melanoma malinje e lëkurës ose intraokulare, kanceri i mitrës, kanceri i vezores, kanceri i rektumit, kanceri i rajonit anal, kanceri i stomakut, kanceri testikular, karcinoma e tubave fallopian, karcinoma e endometrit, karcinoma e qafës së mitrës, karcinoma e vaginës, karcinoma e vulvës, sëmundja e Hodgkin, limfoma jo-Hodgkin, kanceri i ezofagut, kanceri i zorrëve të vogla, kanceri i sistemit endokrin, kanceri i gjëndrës tiroide, kanceri i gjëndrës paratiroide, kanceri i gjëndrës mbiveshkore, sarkoma e indeve të buta, kanceri i uretrës, kanceri i penisit, leuçemitë kronike ose akute përfshirë leuçeminë mieloide akute, leucemia mieloide kronike, leucemia limfoblastike akute, leucemia limfocitare kronike, tumoret e ngurta të fëmijërisë, limfoma limfocitare, kanceri i fshikëzës, kanceri i veshkave ose ureterit, karcinoma e legenit renal, neoplazma e sistemit nervor qendror (CNS), limfoma primare e CNS, angiogjeneza tumorale, tumori i boshtit kurrizor, glioma e trungut të trurit, adenoma e hipofizës, sarkoma e Kaposi-it, kanceri i epidermës, kanceri qelizor skuamoz, limfoma e qelizave T, canceret e shkaktuara nga mjedisi përfshirë ato që shkaktohen nga azbest, dhe çfarëdo kombinimi i tyre.

(11) **9267**

(97) EP3194177 / 27/05/2020

(96) 15763033.6 / 16/09/2015

(22) 14/07/2020

(21) AL/P/ 2020/458

(54) **Bojë për printime, përdorimi i saj për vërtetimin e artikujve, artikuj të marrë në këtë mënyrë dhe metodat e vërtetimit**

06/08/2020

(30) 14184924 16/09/2014 EP

(71) SICPA HOLDING SA

Avenue de Florissant 41, 1008 Prilly, CH

(72) SEMPERE, Pablo (119 Impasse des Herons, F-01710 Thoiry); DORIER, Jean-Luc (Chemin de Cocagne 10, CH-1030 Bussigny); ZAHAR, Amine (124 Rue de la Pompe, 75116 Paris); CARTESIO, Salvatore (Route du Pavement 85, CH-1018 Lausanne)

(74) Eno DODBIBA

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

(57)

1. Boja e printimit që përmban një ngjyrë të parë fluoreshente që vepron si dhuruese dhe një ngjyrë të dytë fluoreshente që vepron si pranuese,

ku ngjyra e parë fluoreshente në fjalë, pas ngacmimit nga rrezatimi elektromagnetik që bie brenda një intervali të gjatësisë së valëve tëngacmuara λ_{1a} të ngjyrës së parë fluoreshente, është e aftë të lëshojë rrezatim elektromagnetik në të paktën një interval të parë të gjatësisë së valës së emetimit λ_{1e} , ku intervali i gjatësisë së valës të emetimit të parë λ_{1e} të ngjyrës së parë fluoreshente të mbivendosur me të paktën një interval të gjatësisë së valëve tëngacmuara λ_{2a} të ngjyrës së dytë fluoreshente, për të ngacmuar në këtë mënyrë ngjyrën e dytë fluoreshente për të lëshuar rrezatimin elektromagnetik në një interval të dytë të gjatësisë së valës të emetimit λ_{2e} ,

ku $\lambda_{1a-max} < \lambda_{1e-max} < \lambda_{2a-max} < \lambda_{2e-max}$, ku λ_{1a-max} , λ_{1e-max} , λ_{2a-max} , dhe λ_{2e-max} tregojnë gjatësitë e valëve të pikeve të ngacmimit dhe emetimit në intervalet e gjatësisë së valëve tëngacmuara dhe emetimit të ngjyrës së parë dhe të dytë fluoreshente,

ku ngjyra e parë fluoreshente që vepron si dhuruese është e pranishme në një përqëndrim relativ C_1 , e shprehur si (masa e ngjyrës së parë / (masa totale e ngjyrës së parë dhe të dytë)), që plotëson formulën (A) dhe/ose (B)

$(ABS(R_{(C_1+5\%)} - R_{(C_1-5\%)}) / R_{(C_1)}) > 0.05$. Formula (A)

$(ABS(R_{(C_1)} - R_{(C_1+10\%)}) / R_{(C_1)}) > 0.05$. Formula (B)

ku R tregon raportin e emetimit të dritës, të përcaktuar si (emetimi në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2e} pas rrezatimit në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2a} / emetimi në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2e} pas rrezatimit në intervalin e gjatësisë së valës λ_{1a}) të vërejtur në përqëndrimin $C_1+5\%$, $C_1-5\%$ ose C_1 , $C_1+10\%$, përkatësisht, dhe

ABS tregon vlerën absolute të ndryshimit në raportet e emetimit të dritës të vërejtura në përqëndrimet $C_1+5\%$, $C_1-5\%$, C_1 dhe $C_1+10\%$, përkatësisht.

2. Boja e printimit sipas pretendimit 1, ku intervali i dytë i gjatësisë së valës së emetimit λ_{2e} nuk mbivendoset me intervalin e parë të gjatësisë së valës së emetimit λ_{1e} .

3. Përdorimi i bojës së printimit sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 2 për formimin e një marke autentike në një artikull.

4. Paketa e bojës, e cila përfshin dy ose më shumë bojëra sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 2, ku dy ose më shumë nga dy ose më shumë bojëra janë bojëra që kanë një përqëndrim të ngjyrës së parë C_1 sipas Formulës (A) dhe/ose Formulës (B), siç përcaktohet në pretendimin 1, dhe të cilat ndryshojnë vetëm në njërën ose në të dyja sasi të relative dhe totale të ngjyrës së parë dhe të dytë për të dhënë raporte të ndryshme R të emetimit.

5. Artikulli që mban një markë autentiketë formuar me një bojë printeri, sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 2.

6. Metoda e autentifikimit, që përfshin rrezatimin e një marke autentike të përfshirë nga përdorimi sipas pretendimit 3 ose një markë autentike të paraqitur në artikull sipas pretendimit 5, me rrezatim elektromagnetik që bie në intervalin e gjatësisë së valës, λ_{1a} , për të shkaktuar ngacmim të ngjyrës së parë fluoreshente, dhe detektimin e pranisë ose mungesës së emetimeve në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2e} .

7. Një metodë për bërjen e një marke autentike, ku marka e përmendur është printuar duke përdorur bojën e printimit sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 2, e cila përbëhet nga:

- rrezatimi i markës në fjalë me rrezatim elektromagnetik që depërton brenda intervalit të gjatësisë së valës së ngacmuar λ_{1a} të ngjyrës së parë fluoreshente;

- detektimi i një reagimi të emetimit të rrezatimit elektromagnetik nga kjo markë;

- kryerja e një procesi decisioni për të vendosur nëse reagimi i emetimit të rrezatimit elektromagnetik përmbush një kriter autentifikimi në lidhje me praninë e të dy ngjyrave fluoreshente të parë dhe të dytë të sipërpërmendura në një përqendrim të paracaktuar të ngjyrave, dhe

- përcaktimi i markës në fjalë si autentike nëse ky proces tregon që marka në fjalë plotëson kriterin e përmendur.

8. Metoda e pretendimit 7, ku rrezatimi në fjalë përfshin gjenerimin e një spektri rrezatimi me formë të paracaktuar dhe kriteri i autentifikimit është i lidhur me formën e paracaktuar të përmendur.

9. Metoda e njërit prej pretendimeve 7 deri në 8, ku rrezatimi në fjalë përfshin gjenerimin e të paktën një spektri të parë të formës së parë të paracaktuar dhe një spektër të dytë të formës së dytë të paracaktuar, ku forma e parë është e ndryshme nga forma e dytë, dhe kriteri i autentifikimitka lidhje me format e paracaktuaratë para dhe të dyta.

10. Metoda e njërit prej pretendimeve 7 deri në 9, ku procesi i decisionit përfshin vlerësimin e një niveli të reagimit të emetimit të rrezatimit elektromagnetik brenda intervalit të dytë të gjatësisë së valës së emetimit λ_{2e} , kur marka rrezatohet me rrezatim elektromagnetik që bie brenda intervalit të gjatësisë së valës të ngacmuar λ_{1a} të ngjyrës së parë fluoreshente.

11. Metoda e pretendimit 10, ku procesi i decisionit në fjalë përfshin më tej vlerësimin e një niveli të reagimit të emetimit të rrezatimit elektromagnetik brenda intervalit të dytë të gjatësisë së valës së emetimit λ_{2e} , kur marka rrezatohet me rrezatim elektromagnetik që nuk futet brenda intervalit

të gjatësisë së valës tëngacmuar λ_{1a} të ngjyrës së parë fluoreshente, ku kriteri i autentifikimit merr në konsideratë marrëdhënien midis niveleve të vlerësuara në fjalë.

12. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 7 deri në 11, ku metoda përfshin më tej një hap të rrezatimit të markës autentifikuese me rrezatim elektromagnetik që bie në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2a} dhe vëzhgimin e emetimit në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2e} të shkaktuar në këtë mënyrë, dhe ku kriteri i autentifikimit merr në konsideratë marrëdhëniet midis emetimeve në intervalet e gjatësisë së valës λ_{2e} të vërejtura gjatë rrezatimit në intervalin e gjatësisë së valës λ_{1a} dhe pas rrezatimit në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2a} .

13. Metoda sipas pretendimit 12, ku emetimet në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2e} pas rrezatimit në intervalin e gjatësisë së valës λ_{1a} dhe λ_{2a} përdoren për të llogaritur një raport R të emetimit të lehtë të dritës të përcaktuar si (emetim në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2e} mbi rrezatimin në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2a} / emetimi në intervalin e gjatësisë së valës λ_{2e} mbi rrezatimin në intervalin e gjatësisë së valës λ_{1a}) dhe kriteri i autentifikimit merr në konsideratë raportin R të emetimit të lehtë të dritës.

14. Një sistem për autentifikimin e një marke në një artikull, ku kjo markë është printuar duke përdorur bojë printimi, sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 2, i cili përbëhet nga:

një burim elektromagnetik për rrezatimin e markës me rrezatim elektromagnetik që bie të paktën brenda intervalit të gjatësisë së valës sëngacmuar λ_{1a} të ngjyrës së parë fluoreshente;
një detektor për zbulimin e një reagimi të emetimit të rrezatimit elektromagnetik nga marka;
një procesor për kryerjen e një procesi decisionipër të vendosur nëse reagimi i emetimit të rrezatimit elektromagnetik përmbush një kriter autentifikimi të shoqëruar me praninë e dy ngjyrave të para dhe tëdyta fluoreshente, dhe për përcaktimin e markës si autentike nëse procesi i decisionit tregon që marka përmbush kriterin e autentifikimit.

(11) **9268**

(97) EP3483255 / 15/04/2020

(96) 18203023.9 / 29/10/2018

(22) 15/07/2020

(21) AL/P/ 2020/459

(54) **METODE PER MBROJTJEN E NJE KONTEJNERI FERMENTIMI TE NJE IMPIANTI BIOGAZI DHE KONTEJNERI I FERMENTIMIT I NJE IMPIANTI BIOGAZI**

06/08/2020

(30) 102017126628 13/11/2017 DE

(71) AGROTEL GmbH

Hartham 9 - Mittich, 94152 Neuhaus/Inn, DE

(72) LANER, Cyriak (c/o Argotel GmbH, Hartham 9, 94152 Neuhaus/Inn)

(74) Vladimir NIKA

Bul " Bajram CURRI", Pall.2, Shk.3, Ap.4, Tiranë
(57)

1. Metodë për të mbrojtur një rezervuar fermentimi (5) të një impianti biogazi me anë të fazave të mëposhtme:

- vendosjen, në pjesën e brendshme të paretit (9) të rezervuarit të fermentimit (5), e të paktën një shiriti rrethues periferik fletë mbrojtëse (10), e cila është e kapur me paretin (9) me anë të një shumice elementësh kapës (14);
- saldimin, me izolim, të një mbulesë (22) mbi fletën mbrojtëse (10) në zonën e elementëve kapës (14) dhe në zonën e bashkimit (12) midis fillimit dhe mbarimit të fletës mbrojtëse (10).

2. Metodë sipas pretendimit 1, karakterizuar në atë që ngrihen dy shirita të fletës mbrojtëse (10) dhe bashkimi midis shiritave me izolim ndaj mjedisit bëhet me anë të një mbulesë (22).

3. Metodë sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, karakterizuar në atë që pjesa e sipërme e paretit (9) mbulohet me anë të një mbrojtjeje të akopjuar (30) të vendosur në fletën mbrojtëse (10).

4. Metodë sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që derdhja e betonit nuk bëhet përpara se të vendoset fleta mbrojtëse (10).

5. Rezervuar fermentimi (5) për një impiant biogazi, posaçërisht i pajisur me një fletë mbrojtëse (10) me anë të metodës sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, që përmban një paret (9) prej betoni i cili është dëmtuar paraprakisht nga mjedisi agresiv të paktën në një zonë shkëmbimi të gazit, dhe një fletë mbrojtëse (10) e montuar në paretin (9) në pjesën e brendshme të rezervuarit të fermentimit (5), ku fleta mbrojtëse (10) është e pajisur në skajin e sipërm të saj me një mbrojtje të akopjuar (30) e cila shtrihet jashtë sipër skajit të sipërm të paretit (9), një guarnicion izolimi (16) vendoset midis skajit të poshtëm të fletës mbrojtëse (10) dhe paretit (9), dhe ka një shumicë elementësh kapës (14) me anë të të cilëve fleta mbrojtëse (10) kapet në paretin (9) e rezervuarit të fermentimit (5), ku elementët kapës (14) mbulohen me izolim me anë të një mbulesë (22) të salduar në fletën mbrojtëse (10).

6. Rezervuar fermentimi sipas pretendimit 5, karakterizuar në atë që fleta mbrojtëse (10) përbëhet nga një fletë rrethore periferike ose nga dy fleta rrethuese periferike.

7. Rezervuar fermentimi sipas pretendimit 6, karakterizuar në atë që çdo fletë ka një gjerësi prej 1 deri në 2 m.

8. Rezervuar fermentimi sipas secilit prej pretendimeve 5 deri në 7, karakterizuar në atë që elementët e kapjes (14) janë vendosur përgjatë skajit të sipërm të fletës mbrojtëse (10) dhe të kapur në paretin (9) përmes fletës mbrojtëse (10).

9. Rezervuar fermentimi sipas secilit prej pretendimeve 5 deri në 8, karakterizuar në atë që elementët e kapjes (14) janë vendosur përgjatë skajit të poshtëm të fletës mbrojtëse (10) në distancë njëri nga tjetri.

10. Rezervuar fermentimi sipas secilit prej pretendimeve 5 deri në 9, karakterizuar në atë që një shumicë e elementeve të kapjes (14) janë vendosur vertikalisht në mënyrë që të jenë larg njëritjetrit në drejtimin periferik.

11. Rezervuar fermentimit sipas secilit prej pretendimeve 5 deri në 10, karakterizuar në atë që fleta mbrojtëse (10) ka një bazë pëlhure (26) prej PP.

12. Rezervuar fermentimi sipas pretendimit 11, karakterizuar në atë që baza pëlhurë (26) është e pajisur me një shtresë mbrojtëse (28) prej PP.

13. Rezervuar fermentimi sipas pretendimit 12, karakterizuar në atë që veshja mbrojtëse (28) ka një trashësi prej 1.5 mm.

14. Rezervuar fermentimi sipas secilit prej pretendimeve 5 deri në 13, karakterizuar në atë që mbrojtja e akopjuar (30) ka një trashësi më të vogël se ajo e fletës mbrojtëse (10).

15. Rezervuar fermentimi sipas secilit prej pretendimeve 5 deri në 14, karakterizuar në atë që mbrojtja e akopjuar (30) është e salduar në fletën mbrojtëse (10).

(11) **9275**

(97) EP3458102 / 17/06/2020

(96) 17728311.6 / 17/05/2017

(22) 16/07/2020

(21) AL/P/ 2020/462

(54) **KONJUGUES MEDIKAMENT ANTITRUP ANTI-CMET DHE METODAT PËR PËRDORIMIN E TYRE**

10/08/2020

(30) US 201662337796 P 17/05/2016 US

(71) AbbVie Inc. and AbbVie Biotherapeutics Inc.

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, US ;1500 Seaport Boulevard, Redwood City, CA 94063, US

(72) WANG, Jieyi (2317 Hastings Drive, Belmont California 94002); REILLY, Edward B. (1136 Winners Circle, Libertyville Illinois 60048); NAUMOVSKI, Louie (570 Jay Street, Los Altos California 94022); ALLAN, Christian B. (3434 Glendora Drive, San Mateo California 94403); ANDERSON, Mark G. (410 Sommerset Drive, Grayslake Illinois 60030) ;AFAR, Daniel E. (12682 Roble Veneno Lane, Los Altos Hills California 94022)

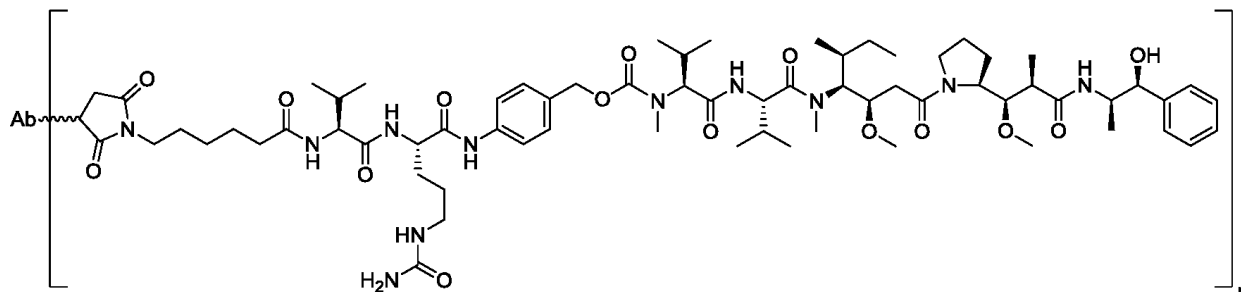
(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

Pretendimet

1. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) për përdorim në një metodë të trajtimit të një kanceri të qelizave jo-të vogla të mushkërisë (NSCLC) që mbishpreh cMet, metoda që përfshin administrimin te një subjekt që ka NSCLC e përmendur ADC në një sasi dhe për një periudhë kohe të mjaftueshme për të siguruar një përfitim terapeutik; ku konjuguesi medikament është monometil auristatin E ("MMAE"); dhe ADC ka strukturën e mëposhtme:



ku

n ka një vlerë që varion nga 2 deri në 8; dhe

Ab është një antittrup anti-cMet që përfshin një zinxhir VH që përfshin tre CDRs, konkretisht VH CDR #1 (SEQ ID NO: 112), VH CDR #2 (SEQ ID NO: 113) dhe VH CDR #3 (SEQ ID NO: 114); një zinxhir VL që përfshin tre CDRs, konkretisht VL CDR #1 (SEQ ID NO: 115), VL CDR #2 (SEQ ID NO: 116) dhe VL CDR #3 (SEQ ID NO: 117); dhe një rajon përcaktues të modifikuar të SEQ ID NO: 170.

2. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) për përdorim sipas pretendimit 1, ku bashkëngjitur me Ab është nëpërmjet një lidhje tioeter e formuar me një grup sulfhidril i një mbetjeje cisteine.

3. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, në të cilin antitrupi anti-cMet përfshin një zinxhir V_H të SEQ ID NO: 78 dhe një zinxhir V_L të SEQ ID NO: 79.

4. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) për përdorim sipas pretendimit 3, në të cilin antitrupi anti-cMet përfshin një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 86 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 87.

5. Një përbërje që përfshin ADC e çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4, për përdorim në një metodë të trajtimit të një kanceri të qelizave jo-të vogla të mushkërisë (NSCLC) që mbishprehin cMet, metoda përfshin administrimin te një subjekt që ka NSCLC e përmendur ADC në një sasi dhe për një periudhë kohe të mjaftueshme për të siguruar një përfitim terapeutik.

6. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 5, në të cilin anti-cMet ADC sic përcaktohet në pretendimet 2 dhe 4 ka një raport mesatar medikament-te-antitrupi (DAR) prej afërsisht 3.

7. Një përbërje për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 5 ose 6, në të cilën anti-cMet ADC ka një raport prej afërsisht 1:1 të E2 dhe E4 ADC.

8. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) ose përbërje për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 7, në të cilën një biopsi e indit të tumorit NSCLC nga subjekti ka një rezultat IHC 2+ ose 3+.
9. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) ose përbërja për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8, në të cilën NSCLC është NSCLC skuamoze.
10. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) ose përbërje për përdorim sipas pretendimit 9, në të cilën një biopsi e indit të tumorit të NSCLC skuamoze ka një rezultat IHC prej 2+ dhe/ose H-rezultat nga 150 deri në 224.
11. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) ose përbërje për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 10, në të cilën cMet që mbishpreh kancer NSCLC është një adenokarcinoma.
12. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) ose përbërje për përdorim sipas pretendimit 11, në të cilën një biopsi e indit të tumorit të adenokarcinoma tumor ka një rezultat IHC prej 3+ dhe/ose një H-rezultat më të lartë se 225.
13. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) ose përbërje për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 12, në të cilin anti-cMet ADC është administruar shtesë te një agjent antikancer shtesë.
14. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) ose përbërje për përdorim sipas pretendimit 13, në të cilin agjenti antikancer shtesë është një frenues i receptorit faktor rritës epidermal ("EGFR").
15. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) ose përbërje për përdorim sipas pretendimit 14, në të cilin agjenti antikancer shtesë është erlotinib.
16. Një konjugues medikament antittrup anti-cMet (ADC) ose përbërje për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, në të cilën cMet që mbishpreh kancerin ka receptor faktor rritës epidermal (EGFR) ekson 19 fshirje ose ekson 21 (L858R) zëvendësues sic u zbuluan nga një test i miratuar nga FDA.

(11) **9277**

(97) EP3353177 / 03/06/2020

(96) 16770011.1 / 22/09/2016

(22) 23/07/2020

(21) AL/P/ 2020/472

(54) **HETEROCIKLET TRICIKLIKE PËR TRAJTIMIN E KANCERIT**

11/08/2020

(30) 15186491 23/09/2015 EP

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

(72) VERMEULEN, Wim (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse);

QUEROLLE, Olivier, Alexis, Georges (c/o Janssen-Cilag, 1 rue Camille Desmoulins, TSA

91003, 92787 Issy-les Moulineaux Cedex 9); ANGIBAUD, Patrick, René (c/o Janssen-Cilag, 1

rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les Moulineaux Cedex 9); BROGGINI, Diego,

Fernando, Domenico (c/o Cilag AG, Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen); COLOMBEL,

Buletini i Pronësisë Industriale

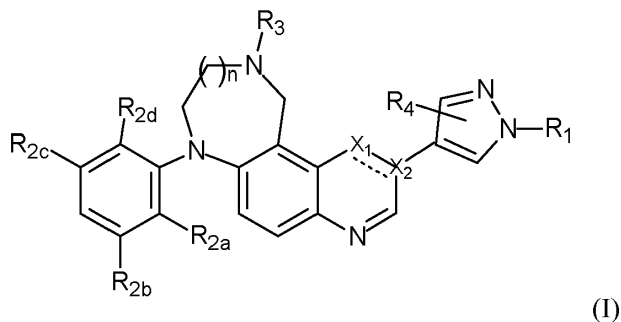
Hélène, France, Solange (c/o Janssen-Cilag, 1 rue Camille Desmoulins, TSA91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9); CUYCKENS, Filip, Albert, C (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); HOSTYN, Steven, Anna (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); JONES, Russell, Mark (Bruderholzstrasse 38, 4102 Binningen)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (I)



duke përfshirë çdo formë tautomerike ose stereokimikisht izomerike të saj, ku

X ₁ është N dhe X ₂ është C	(a);
X ₁ është CH dhe X ₂ është C	(b); ose
X ₁ është C(=O) dhe X ₂ është N	(c);

dhe ku linja e pikëzuar përfaqëson një lidhje në rastin e (a) dhe (b) dhe ku linja e pikëzuar mungon në rastin e (c);

n përfaqëson një numër të plotë të barabartë me 1 ose 2;

R₁ përfaqëson hidrogjen, C₁₋₆alkil, hidroksiC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)NHCH₃, ose C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂- C₁₋₄alkil;

R_{2a} përfaqëson fluor ose klor;

R_{2b} përfaqëson metoksi ose hidroksil;

R_{2c} përfaqëson metoksi ose hidroksil;

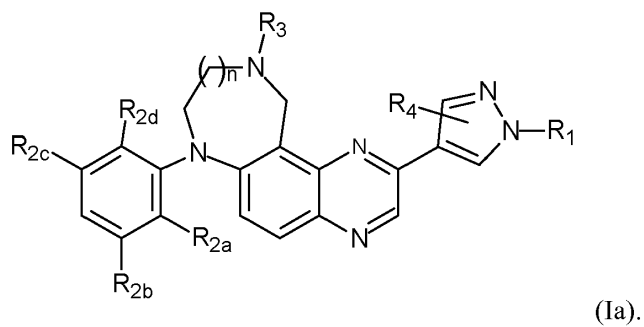
R_{2d} përfaqëson hidrogjen, fluor ose klor;

R₃ përfaqëson hidrogjen, C₁₋₆alkil, C₃₋₆cikloalkil, ose C₁₋₂alkil zëvendësuar me C₃₋₆cikloalkil;

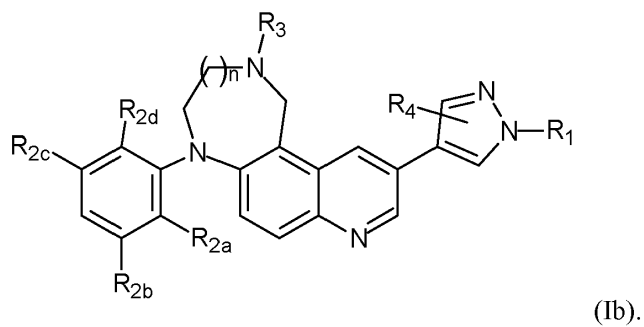
R₄ përfaqëson hidrogjen, metil ose etil;

një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i tyre.

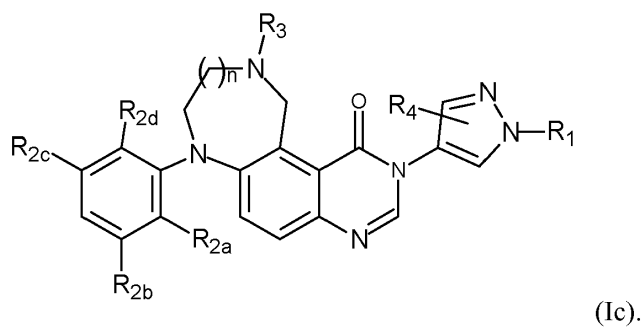
2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja ka strukturën e mëposhtme



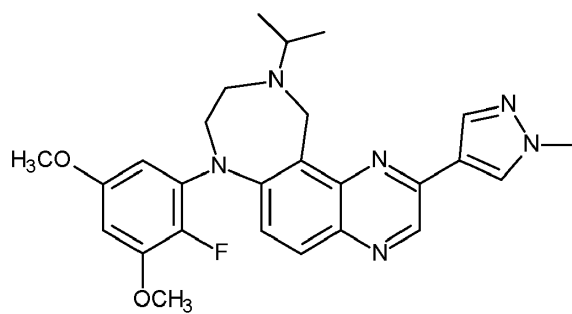
3. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja ka strukturën e mëposhtme



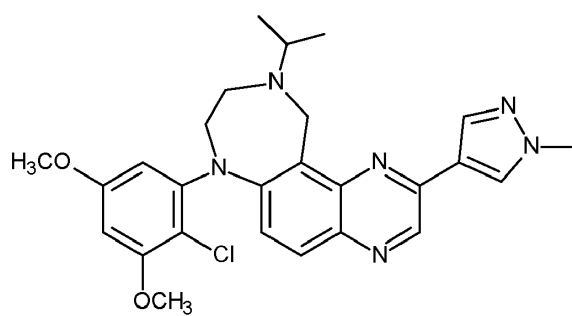
4. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja ka strukturën e mëposhtme



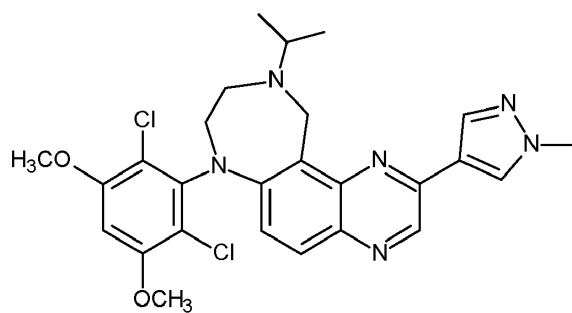
5. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku n përfaqëson një numër të plotë të barabartë me 1.
6. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4 ku n përfaqëson një numër të plotë të barabartë me 2.
7. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku R_1 përfaqëson hidrogjen ose C_{1-6} alkil.
8. Përbërja sipas pretendimit 7 ku R_1 përfaqëson C_{1-4} alkil.
9. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku R_{2a} përfaqëson fluor.
10. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku R_{2b} përfaqëson metoksi.
11. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku R_{2c} përfaqëson metoksi.
12. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku R_{2d} përfaqëson hidrogjen.
13. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 ku R_{2d} përfaqëson fluor ose klor.
14. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku R_3 përfaqëson C_{1-6} alkil.
15. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku R_4 përfaqëson hidrogjen.
16. Përbërja sipas pretendimit 1 ku përbërja është zgjedhur nga



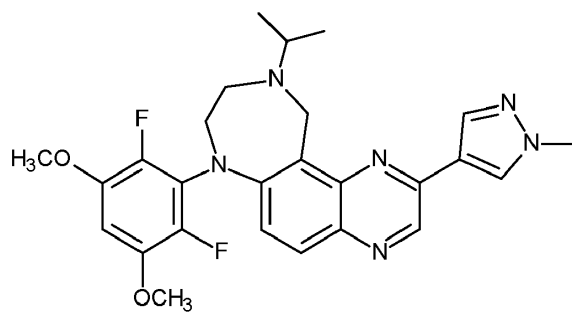
;



;

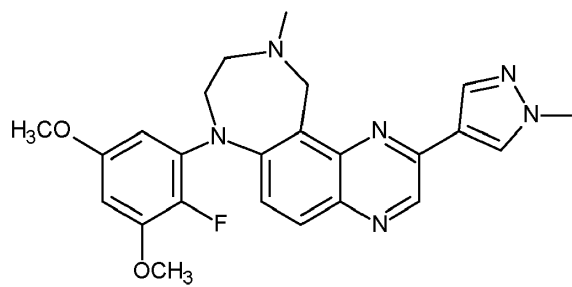


;

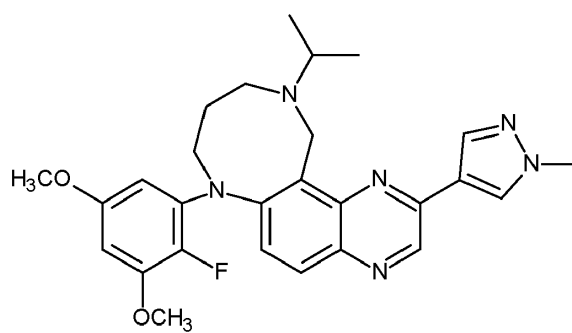


;

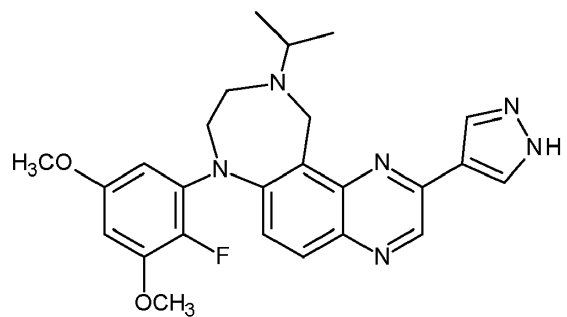
Buletini i Pronësisë Industriale



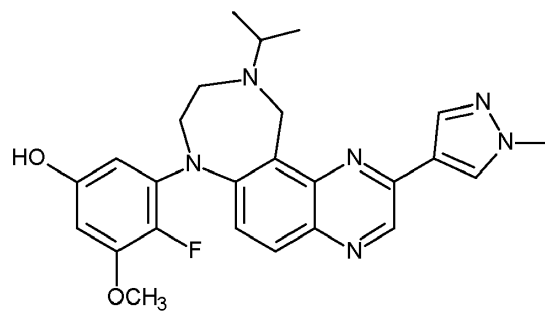
;



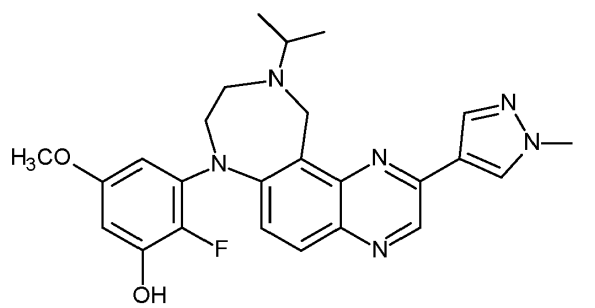
;



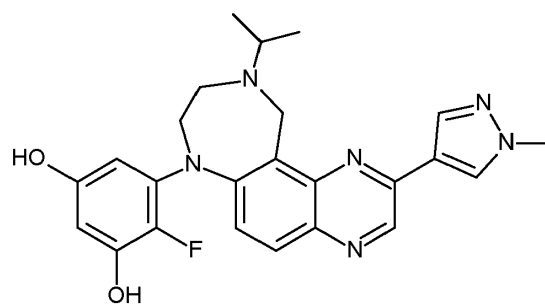
;



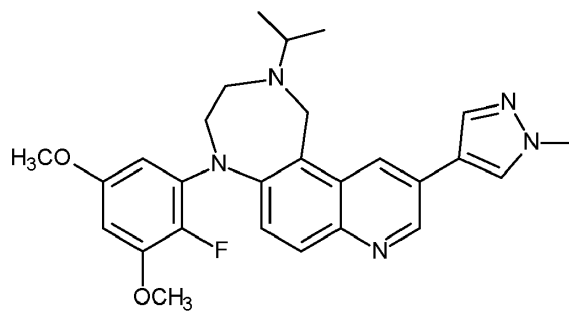
;



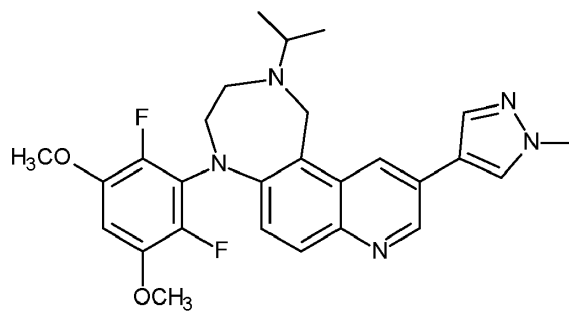
;



;

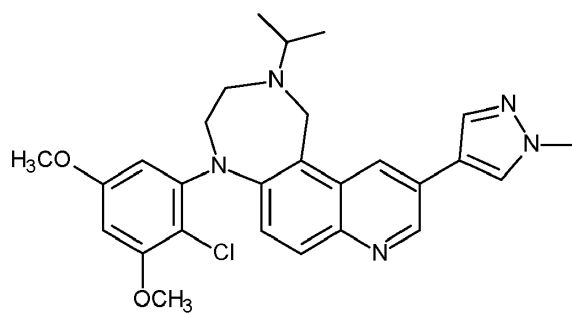


;

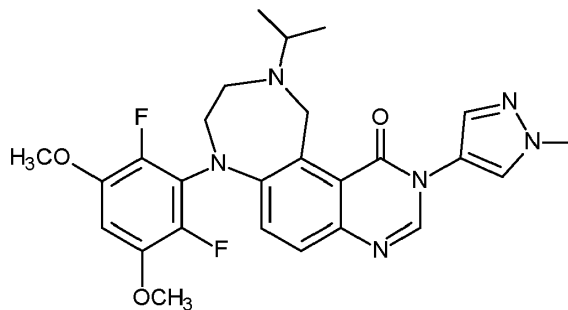
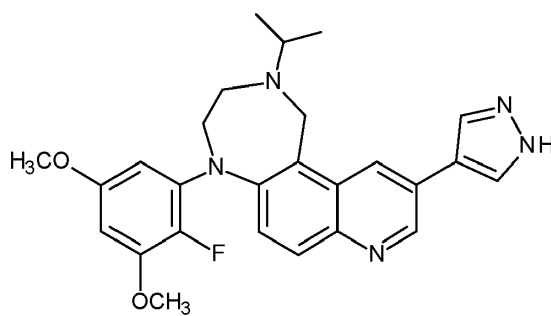


;

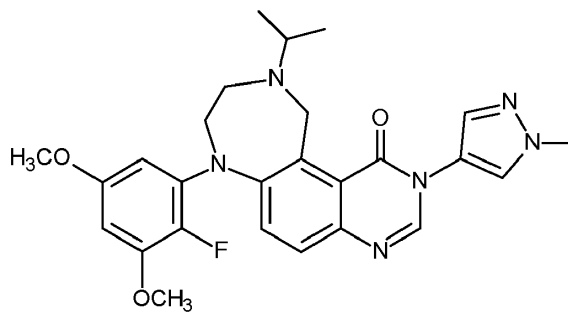
Buletini i Pronësisë Industriale



;



; dhe



një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i tyre.

Buletini i Pronësisë Industriale

17. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 16.

18. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 16 për përdorim në terapi.

19. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 16 për përdorim në profilaksi ose trajtimin e kancerit.

**PATENTA TË SKADUARA PËR MOSPAGESËN E
RIPËRTËRITJES**

(11) **5567**

(97) EP2361205 / 19/08/2015

(96) 09796107.2 / 30/12/2009

(21) AL/P/ 2015/470

(22) 17/11/2015

(54) Kapsulë, sistem dhe metodë për përgatitjen e një sasie të paracaktuar të pijes të përshtatme për konsum

(73) Koninklijke Douwe Egberts B.V.

Vleutensevaart 35 3532 AD Utrecht , NL

(74) Ardit Loloçi

Rr. "Asim Vokshi", Nr. 137, Tiranë

(11) **5553**

(97) EP2907506 / 19/08/2015

(96) 15161929.3 / 13/07/2012

(21) AL/P/ 2015/471

(22) 17/11/2015

(54) Metodë për prodhimin e një përbërësi farmaceutik në formën e tabletave çliruese- i zgjeruar që përmban pirfenidon dhe përdorimi i tyre në regresin e insuficiencës kronike të veshkave, kontraktimi kapsular i gjoksit dhe fibroza hepatike tek njerëzit

(73) CELL THERAPY AND TECHNOLOGY, S.A. DE C.V.

Calzada de la Bombas n[deg] 128
Bodega 1

Col. Ex-Hacienda Coapa Delegacion Coyoacan
CP 04980 Mexico, Federal District / MX
, MX

(74) Ardit Loloçi

Rr. "Asim Vokshi", Nr. 137, Tiranë

(11) **5563**

(97) EP2568798 / 02/09/2015

Rr. "Asim Vokshi", Nr. 137, Tiranë

(54) Mjet transportim hibrid për tokë dhe ajër, dhe metoda për transformimin e një mjeti të tillë

Rr. "Asim Vokshi", Nr. 137, Tiranë

Rr. "Asim Vokshi", Nr. 137, Tiranë

(11) **6864**

(97) EP2996336 / 13/09/2017

(96) 15173607.1 / 30/09/2011

(21) AL/P/ 2017/560

(22) 14/09/2017

(54) PAJISJA PËR INTERPOLIMIN E IMAZHEVE DUKE PËRDORUR NJË FILTËR
INTERPOLIMI TË LËMUAR

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro Yeongtong-gu Suwon-si Gyeonggi-do 443-742 / KR, KR

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/2, Kati 1 Tirane

(11) **7092**

(97) EP2694730 / 11/10/2017

(96) 11748608.4 / 04/08/2011

(21) AL/P/ 2018/1

(22) 03/01/2018

(54) PRODHIMI I LETRËS ME PËRMBAJTJE-GIPSI

(73) Knauf Gips KG

Am Bahnhof 7 97346 Iphofen / DE, DE

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **7126**

(97) EP3020029 / 01/11/2017

(96) 14747195.7 / 08/07/2014

(21) AL/P/ 2018/9

(22) 08/01/2018

(54) KOMANDË BLOKUESE NË ENERGJI TË ULËT PËR PAJISJEN BLOKUESE

(73) Mul-T-Lock Technologies Ltd.

P.O. Box 637 81104 Yavne / IL, IL

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) 7065

(97) EP2580374 / 11/10/2017

(96) 11728732.6 / 10/06/2011

(21) AL/P/ 2018/13

(22) 09/01/2018

(54) MATERIALE METALIKE ME GRIMCA LUMINESHENTE TE NDERFUTURA

(73) The Royal Mint Limited

Llantrisant Pontyclun Mid Glamorgan CF72 8YT / GB, GB

(74) Vladimir Nika

Bul. Gj.Fishta Pall.1 Jeshil prane Shallvareve, Kati 6, Ap. 16, Tirane

(11) 7130

(97) EP2884749 / 10/01/2018

(96) 15153506.9 / 27/06/2012

(21) AL/P/ 2018/19

(22) 11/01/2018

(54) APARAT PËR DESHIFRIMIN E VIDEOS E SHOQËRUAR ME DESHIFRIM ARITMETIK DHE SINJALIZUES ME KOEFICIENT TE RËNDËSISHËM TË FUNDIT DY DIMENSIONAL

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro Yeongtong-gu Suwon-si Gyeonggi-do 443-742 / KR, KR

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) 7225

(97) EP3171174 / 25/10/2017

(96) 15195662.0 / 20/11/2015

(21) AL/P/ 2018/20

(22) 11/01/2018

(54) LAKTOFERINË PËR PËRDORIM NË DIAGNOZËN OSE PROGNOZËN E SËMUNDJES SË ALZHEIMERIT

(73) Geroa Diagnostics, S.L

Edificio CEIA C/ Albert Einstein 15 01510 - Miñano Mayor - Alava / ES, ES

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **7112**

(97) EP3048165 / 11/10/2017

(96) 14755102.2 / 17/07/2014

(21) AL/P/ 2018/22

(22) 11/01/2018

(54) TENDOSJE E RE E BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS SUBSP.LACTIS CECT 8145 DHE PËRDORIMET E TYRE PËR TRAJTIMIN DHE/OSE PARANDALIMIN E PESHËS SË TEPËRT DHE OBEZITETIT DHE SËMUNDJEVE SHOQËRUESE

(73) Biopolis, S.L.

Parc Cientific Universitat de Valencia, Catedraticos, Agustin Escardino Benlloch, nº 9, Edf. 2,46980 Paterna, Valencia , ES

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **7152**

(97) EP2908873 / 18/10/2017

(96) 14727614.1 / 20/05/2014

(21) AL/P/ 2018/25

(22) 15/01/2018

(54) SISTEMI I SHPËRNDARJES TRANSDERMALE

(73) Edixomed Limited
; First Water Limited
and Queen Mary University of London

10 Lochside Place Edinburgh Park Edinburgh EH12 9RG / GB, GB; Hilldrop Lane Ramsbury Marlborough Wiltshire SN8 2RB / GB, GB ;Mile End Road London E1 4NS / GB, GB

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **7131**

(97) EP2797950 / 18/10/2017

(96) 12824731.9 / 22/12/2012

(21) AL/P/ 2018/26

(22) 15/01/2018

(54) PROTEINA E KOMBINUAR ANTIKANCER

Buletini i Pronësisë Industriale

(73) Adamed sp. z o.o.

Pienków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy / PL, PL

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **7154**

(97) EP2805008 / 25/10/2017

(96) 13738669.4 / 21/01/2013

(21) AL/P/ 2018/34

(22) 18/01/2018

(54) SISTEM SHPIMI ME QARKULLIM TË DYFISHTË

(73) Strada Design Limited

Ogier House, 44 Esplanade, St Helier, Jersey JE4 9WG , GB

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **7465**

(97) EP2579874 / 10/01/2018

(96) 11728037.0 / 06/06/2011

(21) AL/P/ 2018/36

(22) 19/01/2018

(54) KOMPOZIM I RRJEDHSHEM INJEKTUES QE PERMBAN BUPRENORFINE

(73) Indivior UK Limited

103-105 Bath Road Slough Berkshire SL1 3UH / GB, GB

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tiranë

(11) **7133**

(97) EP3175985 / 29/11/2017

(96) 16202228.9 / 31/05/2012

(21) AL/P/ 2018/39

(22) 19/01/2018

(54) PRODUKT PREJ FIBRE PER PAKETIM

(73) Smurfit Kappa Hoya Papier und Karton GmbH

Von-dem-Bussche-Straße 1 27318 Hoya / DE, DE

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

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

(11) **7070**

(97) EP2996341 / 29/11/2017

(96) 15183036.1 / 14/01/2011

(21) AL/P/ 2018/43

(22) 23/01/2018

(54) METOD DHE APARAT PËR KODIMIN DHE ÇKODIMIN E IMAZHIT DUKE PËRDORUR NJËSI TRANSFORMUESE TË MADHE

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742 , KR

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **7394**

(97) EP3141360 / 07/03/2018

(96) 16187358.3 / 06/09/2016

(21) AL/P/ 2018/349

(22) 23/05/2018

(54) PAJISJE PËR KAPJEN E KAPSEVE

(73) Gruppo Meccaniche Luciani S.r.l.

Via del Lavoro, 155

62014 Corridonia (MC) / IT, IT

(74) Vladimir NIKA

Bul. "B.CURRI", Pall. 2/3/24, Tirane, Albania, AL

(11) **8553**

(97) EP3277842 / 10/07/2019

(96) 16757791.5 / 16/08/2016

(21) AL/P/ 2019/538

(22) 23/07/2019

Buletini i Pronësisë Industriale

(54) METODAT E TRAJTIMIT TË PACIENTËVE ME KANCER ME FRENUESIT E TRANSFERAZËS FARNESIL

(73) Kura Oncology, Inc.

3033 Science Park Road, Suite 220, San Diego, CA 92121, US

(74) Krenar LOLOÇI

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