



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 33/2020
Tiranë më, 11 Nëntor 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.....	118
Lapsed patents	
<i>Ndryshim i adreses.....</i>	133
Change of address	

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 Gjelbër		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) **9436**

(97) EP3152312 / 12/02/2020

(96) 15729724.3 / 05/06/2015

(22) 02/04/2020

(21) AL/P/ 2020/219

(54) **METODA DHE PËRBËRJE PËR MODIFIKIMIN E VENDIT TË TARGETUAR**
21/10/2020

(30) 201462008832 P 06/06/2014 US and 201462017916 P 27/06/2014 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US

(72) FRENDEWEY, David (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591); DROGUETT, Gustavo (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591); GAGLIARDI, Anthony (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591); KUNO, Junko (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591); AUERBACH, Wojtek (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591) ;VALENZUELA, David M. (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për modifikimin serial të një vendi të targetuar në një qelizë, që përfshin:

(a) sigurimin e qelizës që përfshin vendin e targetuar, ku vendi i targetimit përfshin një polinukleotide që kodon një shënues zgjedhës të parë në mënyrë të operueshme të lidhur me një promotor fillestar dhe që përfshin një vend njohje fillestar për një agent nukleaze fillestar, ku vendi i njohjes nukleaze fillestar është vendosur në një rajon kodues shënues zgjedhës të parë ose cdo rajon jo-proteinë-koduese të shënuesit zgjedhës të parë, opsionalisht ku vendi i targetuar është në gjenomin e qelizës ose është vendosur në një vektor në qelizë;

(b) prezantuar në qelizë:

(i) agjenti nukleaze fillestar, ku agjenti nukleaz fillestar sjell një ndërpreje ose thyerje e dyfishtë në vendin e njohjes nukleaze fillestar, në këtë mënyrë duke ndërprerë shprehjen ose aktivitetin e shënuesit zgjedhës fillestar; dhe

(ii) një vektor targetues fillestar që përfshin një polinukleotide fillestar të përfshirë anësore nga një krah fillestar homologjie që korrespondon me një vend fillestar të targetuar të vendosur në vendin e targetuar dhe një krah dytësor homologjie që korrespondon me një vend dytësor të synuar të vendosur në një vend të targetuar, ku hyrja fillestar e polinukleotidit përfshin: (I) një polinukleotid fillestar me interes; dhe (II) një polinukleotide që kodon një shënues zgjedhës dytësor në mënyrë të operueshme të lidhur me një promotor dytësor dhe që përfshin një vend njohje nukleaze dytësore për një agent nukleaze dytësore,

ku shënuesi zgjedhës fillestar dhe shënuesi zgjedhës dytësor janë të ndryshëm, ku agjenti nukleaze fillestar është i ndryshëm nga agjenti nukleaze dytësor, dhe ku vendi i njohjes nukleaze dytësor është vendosur në një rajon kodimi të shënuesit zgjedhës dytësor ose cdo rajon jo-proteinë-koduese i shënuesit zgjedhës dytësor;

(c) identifikimin e një qelize të modifikuar që përfshin polinukleotide fillestar të përfshirë në një vend të targetuar, ku qeliza e modifikuar ka aktivitetin e shënuesit zgjedhës dytësor por nuk ka aktivitet të shënuesit zgjedhës fillestar, opsionalisht ku identifikimi kryhet nëpërmjet një modifikimi të provës allele (MOA);

(d) prezantimin e qelizës së modifikuar:

(i) agjent nukleaze dytësor, ku agjenti nukleaze dytësor indukon një sjell një ndërpreje ose thyerje e dyfishtë në vendin e njohjes nukleaze dytësore, në këtë mënyrë duke ndërprerë shprehjen ose aktivitetin e shënuesit zgjedhës dytësor; dhe

(ii) një vektor targetues dytësor që përfshin një polinukleotide dytësore të përfshirë anësore nga një krah i tretë homologjie që korrespondon me një vend të targetuar të tretë

të vendosur në një vend të targetuar dhe një krah i katërt homologjik që korrespondon me një vend të katërt të targetuar të vendosur në një vend të targetuar, ku hyrja e dytë e polinukleotides përfshin: (I) një polinukleotide dytësore me interes; dhe (II) një polinukleotide që kodon një shënues zgjedhës të tretë në mënyrë të operueshme të lidhur me një promotor aktiv të tretë në qelizë dhe duke përfshirë një vend njohje të nukleazes së tretë për një agjent nukleaze të tretë,

ku shënuesi zgjedhës fillestar dhe shënuesi zgjedhës i tretë janë identikë, dhe ku vendi i njohjes së nukleazes së tretë është identik me vendin e njohjes së nukleazes së parë dhe i ndryshëm nga vendi i njohjes së nukleazes dytësore, dhe agjenti nukleaze fillestar dhe agjenti nukleaze dytësor dhe agjenti nukleaze i tretë janë identike me njëri-tjetrin dhe janë të ndryshëm nga agjenti nukleaze dytësor; dhe

(e) identifikimin të paktën një qelizë që përfshin polinukleotide dytësore të përfshirë të integruar në vendin e targetuar, opsionalisht ku identifikimi është kryer nëpërmjet një modifikimi të një prove allele (MOA).

2. Metoda e pretendimit 1, ku identifikimi i hapit (c) përfshin:

(i) kultivimin e qelizës sipas kushteve që lejojnë identifikimin e qelizave që nuk kanë aktivitet të shenjës zgjedhëse fillestare; ose

(ii) identifikimin e të paktën një qelize që përfshin polinukleotide fillestare të përfshirë të integruar në vendet fillestare dhe dytësore të targetuara; dhe/ose

ku hapi identifikues (e) përfshin

(i) kultivimin e qelizës sipas kushteve që lejojnë identifikimin e qelizave që nuk kanë aktivitet të shënjesit zgjedhës dytësor; ose

(ii) identifikimin e të paktën një qelize që përfshin polinukleotide dytësore të përfshirë të integruar në vendet e targetura të treta dhe të katërta.

3. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku polinukleotide që kodon shënjesin zgjedhës dytësor në qelizën e modifikuar në hapin (c) është rrethuar nga vendi i targetuar i tretë dhe vendi i targetuar i katërt.

4. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku shënjesi zgjedhës i parë, i dytë, ose i tretë shfaq rezistencë ndaj një antibiotiku, opsionalisht ku antibiotiku përfshin G418, higromicin, blasticidin, neomicin, ose puomicin, ose ku shënjesi zgjedhës i parë, i dytë, ose i tretë është në mënyrë të operueshme i lidhur me një promotor induktues, dhe shprehja e shënjesit zgjedhës është toksik ndaj qelizës, opsionalisht ku shënjesi zgjedhës fillestar, dytësor, ose i tretë përfshin hipoksantine-guanine fosforibosiltransferaze (HGPRT) ose timidine kinaze i virus Herpes simpleks (HSV-TK).

5. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku qeliza është një qelizë eukariotike, opsionalisht ku qeliza eukariotike është një qelizë gjitare, opsionalisht ku qeliza gjitare është:

(a) një qelizë gjitare jo-njerëzore;

(b) një qelizë pluripotent;

(c) një qelizë njerëzore rrënjë e induktuar pluripotente;

(d) një fibroblast njerëzore; ose

(e) një qelizë rodente.

6. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku qeliza është një qelizë embrionike rrënjë e miut (ES) ose një qelizë e miut ES.

7. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku përdorimi i kombinuar i vektorit targetues fillestar me agjentin nukleaze fillestar rezulton në një efikasitet targetuese të rritur krahasuar me

përdorimin e vektorit targetues fillestar vetëm, opsionalisht ku efienca targetuese e vektorit targetues fillestar është rritur të paktën 2-fish krahasuar me përdorimin e vektorit targetues fillestar të vetëm.

8. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku agjenti nukleaze fillestar, agjenti nukleaze dytësor, ose agjenti nukleaze i tretë:

- (a) përfshijnë një polinukleotide që kodon një agjent nukleaze, ku polinukleotide përmbahet në një mbajtëse shprehëse dhe është në mënyrë të operueshme e lidhur me një promotor kushtëzues, një promotor induktues, një promotor përbërës, ose një promotor indi-specifik;
- (b) është një ARNm që kodon një nukleaze;
- (c) është një gisht zink nuklease (ZFN);
- (d) është një Transkriptim Aktivizues-Si Efektues Nukleaze (TALEN);
- (e) është një meganukleaze; ose
- (f) është një Përsëritje Palindromike Të rregullta Clustered me Hapësirë të Shkurtra (CRISPR)-proteinë e shoqëruar (Cas) dhe një udhëzues ARN (ARNg).

9. Metoda e pretendimit 8, ku agjenti nukleaze fillestar, agjenti nukleaze dytësor, ose agjenti nukleaze i tretë është proteina Cas dhe udhëzuesi ARN, ku proteina Cas është Cas9, dhe ku udhëzuesi ARN (ARNg) përfshin:

- (a) një CRISPR ARN (ARNcr) që targeton vendin e njohjes fillestare, dytësore ose të tretë, ku vendi i njohjes fillestar, dytësor ose i tretë është në mënyrë të menjëhershme rrethuar nga një sekuencë Protospacer Adjacent Motif (PAM); dhe
- (b) një trans-aktivizues CRISPR ARN (ARNtracr);

opsionalisht ku vendi i targetuar përfshin sekuencën nukleotide të SEQ ID NO: 1; dhe opsionalisht ku ARNg përfshin një ARN kimerik që ka sekuencë acidi nukleik të SEQ ID NO: 2 ose SEQ ID NO: 3 ose një ARNtracr duke përfshirë SEQ ID NO: 7 ose SEQ ID NO: 8.

10. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku:

- (a) vendi fillestar i targetuar dhe vendi dytësor i targetuar janë menjëherë të lidhur me vendin e njohjes nukleaze fillestare;
- (b) vendi fillestar i targetuar dhe vendi dytësor i targetuar janë rreth 10 nukleotide deri në rreth 14 kb nga vendi i njohjes nukleaze fillestare;
- (c) vendi i tretë i targetuar dhe vendi i katërt i targetuar janë menjëherë të lidhur me vendin e njohjes nukleaze dytësore; ose
- (d) vendi i tretë i targetuar dhe vendi i katërt i targetuar janë rreth 10 nukleotide deri në rreth 14 kb nga vendi i njohjes nukleaze dytësore.

11. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku:

- (a) shuma totale e krahut fillestar homologjik dhe krah dytësor homologjik është të paktën rreth 10 kb ose secili nga krahët fillestar dhe dytësor homologjik renditet nga rreth 5 kb deri në rreth 100 kb; dhe/ose
- (b) shuma totale e krahut të tretë homologjik dhe krahut të katërt homologjik është të paktën rreth 10 kb ose secili nga krahët e tretë dhe të katërt homologjik renditet nga rreth 5 kb deri në rreth 100 kb; dhe/ose
- (c) vektori targetues fillestar është të paktën rreth 10 kb ose është nga rreth 20 kb deri në rreth 300 kb; dhe/ose
- (d) vektori targetues dytësor është të paktën rreth 10 kb ose është nga rreth 20 kb deri në rreth 300 kb; dhe/ose

(e) polinukleotide fillestare e përfshirë renditet nga rreth 5 kb deri në rreth 300 kb në gjatësi; dhe/ose

(f) polinukleotide dytësore e përfshirë renditet nga rreth 5 kb deri në rreth 300 kb në gjatësi.

12. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku:

(a) integrimi i polinukleotides fillestare të përfshirë në vendin e targetuar rezulton në një dalje, një hyrje, një pikë mutacion, një shkëmbim domaini, një shkëmbim ekson, një shkëmbim intron, një shkëmbim rregullues sekuece, një shkëmbim geni, ose një kombinim i tyre; dhe/ose

(b) integrimi i një polinukleotide dytësore të përfshirë në vendin e targetuar rezulton në një dalje, një hyrje, një pikë mutacion, një shkëmbim domaini, një shkëmbim ekson, një shkëmbim intron, një shkëmbim rregullues sekuece, një shkëmbim geni, ose një kombinim i tyre.

13. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku:

(a) polinukleotide fillestare me interes përfshin një polinukleotide njerëzore, një sekuençë acidi nukleik që është homologe ose ortologe me një sekuençë acidi nukleik në gjenomin e qelizës, ose një sekuençë acidi nukleik eksogjenoz, opsionalisht ku polinukleotide fillestare me interes përfshin:

(i) një rajon të vendit alfa të qelizës T receptor, opsionalisht ku polinukleotide fillestare me interes përfshin të paktën një rajon variabël të segmentit gjen dhe/ose një rajon bashkues të segmentit gjen të vendit alfa të qelizës T receptor; ose

(ii) një sekuençë acidi nukleik të rajonit variabël me zinxhir të rëndë imunoglobuline njerëzore të pa-rirregulluar në mënyrë të operueshme të lidhur me një sekuençë acidi nukleik të rajonit konstant të zinxhirit të rëndë të imunoglobulinës; dhe/ose

(b) polinukleotide dytësore me interes përfshin një polinukleotide njerëzore, një sekuençë acidi nukleik që është homologe ose ortologe me një sekuençë acidi nukleik në gjenomin e qelizës, ose një sekuençë acidi nukleik eksogjenoz, opsionalisht ku polinukleotide dytësore me interes përfshin:

(i) një rajon të vendit alfa të qelizës T receptor, opsionalisht ku një polinukleotide dytësore me interes përfshin të paktën një rajon variabël të segmentit gjen dhe/ose një rajon bashkues të segmentit gjen të vendit alfa të qelizës T receptor; ose

(ii) një sekuençë acidi nukleik të rajonit variabël me zinxhir të rëndë imunoglobuline njerëzore të pa-rirregulluar në mënyrë të operueshme të lidhur me një sekuençë acidi nukleik të rajonit konstant të zinxhirit të rëndë të imunoglobulinës.

14. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku:

(a) polinukleotide fillestare me interes dhe/ose polinukleotide dytësore me interes përfshin të paktën një sëmundje alele;

(b) polinukleotide fillestare me interes dhe/ose polinukleotide dytësore me interes përfshin një sekuençë acidi nukleik gjenomik që kodon një zinxhir të rëndë imunoglobuline njerëzor të rajonit variabël të sekuençës aminoacide; ose

(c) polinukleotide fillestare me interes dhe/ose polinukleotide dytësore me interes përfshin një sekuençë acidi nukleik gjenomik që kodon një zinxhir të lehtë imunoglobuline njerëzor të rajonit variabël të sekuençës aminoacide, opsionalisht ku:

(i) sekuenca acide nukleike gjenomike përfshin një sekuençë acidi nukleik të rajonit variabël të zinxhirit të lehtë njerëzor të pa-rirregulluar λ dhe/ose κ ; ose

(ii) sekuenca acide nukleike gjenomike përfshin një sekuençë acidi nukleik të rajonit variabël të zinxhirit të lehtë njerëzor të pa-rirregulluar λ dhe/ose κ .

15. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku:

(a) vendi i targetuar përfshin një vend imunoglobulin; ose

(a) vendi i targetuar përfshin një vend receptor të qelizës T, opsionalisht ku vendi receptor i qelizës T është një vend alfa receptor i qelizës T.

16. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku agjenti nukleaze fillestar, agjenti nukleaze dytësor, dhe agjenti nukleaze i tretë janë secili një proteinë Cas dhe një udhëzues ARN, dhe ku udhëzuesi ARN (ARNg) është specifik për një gjen rezistence higromicin ose neomicin.

17. Metoda e pretendimit 16, ku ARNg specifike për një gjen rezistence neomycin është koduar nga një acid nukleik që përfshin sekuençën nukleotide të vendosur në SEQ ID NO: 13, 14, 15, ose 16, ose ku ARNg specifike për një gjen rezistence higromicin është koduar nga një acid nukleik që përfshin sekuençën nukleotide të vendosur në SEQ ID NO: 17, 18, 19, ose 20.

18. Metoda e pretendimit 17, ku:

(a) ARNg fillestare është koduar nga një acid nukleik që përfshin një sekuençë nukleotide të vendosur në SEQ ID NO: 13, 14, 15, ose 16, dhe ARNg dytësore është koduar nga acidi nukleik që përfshin sekuençën nucleotide të vendosur në SEQ ID NO: 17, 18, 19, ose 20; ose

(b) ARNg fillestare është koduar nga një acid nukleik që përfshin një sekuençë nukleotide të vendosur në SEQ ID NO: 17, 18, 19, ose 20, dhe ARNg dytësore është koduar nga acidi nukleik që përfshin sekuençën nucleotide të vendosur në SEQ ID NO: 13, 14, 15, ose 16.

(11) **9442**

(97) EP3271389 / 12/02/2020

(96) 16716979.6 / 18/03/2016

(22) 30/04/2020

(21) AL/P/ 2020/278

(54) **Antritrupa neutralizues ndaj GP120 dhe perdorimi i tyre**
29/10/2020

(30) 201562136228 P 20/03/2015 US and 201562250378 P 03/11/2015 US

(71) The United States of America, as Represented by the Secretary Department of Health and Human Services

National Institutes of Health Office of Technology Transfer 6011 Executive Boulevard Suite 325
Msc 7660, Bethesda, MD 20852-7660, US

(72) CONNORS, Mark (Niaid Building 10 Magnuson Clinical Center 11B0910 Center Drive, Bethesda, MD 20814); HUANG, Jinghe (Laboratory of Immunoregulation/HIV-Specific Immunity Section Building 10 Rm 11B-07, Bethesda, MD 20892); KANG, Byong, Ha (Building 10 Room 11B07C10 Center Drive, Bethesda, MD 20814); MASCOLA, John (NIH/NIAID/VRC Building 40 Vaccine Research Center 551240 Convent Drive MS 3005, Bethesda, MD 20892); ISHIDA, Elise (Niaid Building 1010 Center Drive, Bethesda, MD 20892); ZHOU, Tongqing (Niaid Building 40 Vaccine Research Center 4609B40 Convent Drive, Bethesda, MD 20892); KWONG, Peter (NIH/NIAID/VRC Building 40 Room 450840 Convent Drive, Bethesda, MD 20892); ZHENG, Anqi (Niaid Building 4040 Convent Drive, Bethesda, MD 20892)

(74) Raimonda KARAPICI

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

(57) 1. Një antitrop monoklonal i izoluar, që përfshin:

një rajon i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë (V_H) që përfshin një rajon përcaktues të komplementaritetit të zinxhirit të rëndë (HCDR)1, një HCDR2, dhe një HCDR3 që përfshin sekuencat e aminoacideve të përcaktuara si SEQ ID NOs: 7, 8, dhe 9, përkatësisht, dhe një rajon i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë (V_L) që përfshin një rajon përcaktues të komplementaritetit të zinxhirit të lehtë (LCDR)1, një LCDR2, dhe një LCDR3 që përfshin sekuencat e aminoacideve të përcaktuara si SEQ ID NOs: 10, 11, dhe 12, përkatësisht (N6 CDRs);

një V_H që përfshin një HCDR1, një HCDR2, dhe një HCDR3 që përfshin sekuencat e aminoacideve të përcaktuara si SEQ ID NOs: 13, 14, dhe 15, përkatësisht, dhe një V_L që përfshin një LCDR1, një LCDR2, dhe një LCDR3, që përfshin sekuencat e aminoacideve të përcaktuara si SEQ ID NOs: 16, 17, dhe 18, përkatësisht (N17 CDRs); ose një V_H që përfshin një HCDR1, një HCDR2, dhe një HCDR3 që përfshin sekuencat e aminoacideve të përcaktuara si SEQ ID NOs: 7, 8, dhe 9, përkatësisht, dhe një V_L që përfshin një LCDR1, një LCDR2, dhe një LCDR3, që përfshin sekuencat e aminoacideve të përcaktuara si SEQ ID NOs: 10, 17, dhe 18, përkatësisht (F8 CDRs); dhe ku antitropi lidhet në mënyrë specifike me HIV-1 gp120 dhe neutralizon infeksionin HIV-1.

2. Antitropi monoklonal i izoluar i pretendimit 1, që përfshin rajonin e ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë (V_H) që përfshin rajonin përcaktues të komplementaritetit të zinxhirit të rëndë (HCDR)1, HCDR2, dhe HCDR3 që përfshin sekuencat e aminoacideve të përcaktuara si SEQ ID NOs: 7, 8, dhe 9, përkatësisht, dhe rajonin e ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë (V_L) që përfshin rajonin përcaktues të komplementaritetit të zinxhirit të lehtë (LCDR)1, LCDR2, dhe LCDR3 që përfshin sekuencat e aminoacideve të përcaktuara si SEQ ID NOs: 10, 11, dhe 12, përkatësisht (N6 CDRs).

3. Antitropi monoklonal i izoluar i pretendimit 2, ku V_H dhe V_L përfshijnë sekuencat e aminoacideve të paktën 90% identike me SEQ ID NOs: 1 dhe 2, përkatësisht (N6 mAb).

4. Antitropi monoklonal i izoluar i pretendimit 3, ku V_H dhe V_L përfshijnë sekuencat e aminoacideve të përcaktuara si SEQ ID NOs: 1 dhe 2, përkatësisht (N6 mAb).

5.Antitropi monoklonal i izoluar i ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku V_H dhe V_L përfshijnë sekuencat e aminoacideve të paktën 90% identike me SEQ ID NOs: 3 dhe 4, përkatësisht (N17 mAb), ose SEQ ID NOs: 5 dhe 6, përkatësisht (F8 mAb).

6.Antitropi monoklonal i izoluar i pretendimit 5, ku V_H dhe V_L përfshijnë sekuencat e aminoacideve të përcaktuara si SEQ ID NOs: 3 dhe 4, përkatësisht (N17 mAb), ose SEQ ID NOs: 5 dhe 6, përkatësisht (F8 mAb).

7.Antitropi monoklonal i izoluar i ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku V_H përfshin një mbetje arginine në pozicionin kabat 71, V_H përfshin një origjinë një origjinë mikrobiale VH1-2 që është nga 20-35% divergjente nga gjeni mikrobial; dhe V_L përfshin njëIGKV3-11, IGKV3-20, IGKV1-33, ose origjinë mikrobiale IGLV2 që është nga 15-35% divergjente nga gjeni mikrobial përkatës.

8.Antitropi monoklonal i izoluar i ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme, që përfshin një rajon të kuadrit human, dhe/ose ku antitropi është një IgG, IgM ose IgA, veçanërisht ku antitropi është një IgG dhe përfshin një zinxhir të rëndë që përfshin sekuencën e aminoacideve të përcaktuara si SEQ IDNO: 94, dhe/ose që përfshin një domen i vazhdueshëm rekombinant që përfshin një modifikim që rrit lidhjen me receptorin neonatal Fc, veçanërisht ku domeni konstant rekombinant është një domen konstant i IgG1 që përfshin M428L dhe mutacionet N434S.

9.Një fragment lidhës antigjeni që përfshin V_H dhe V_L të antitropit monoklonal të izoluar të ndonjërit prej pretendimeve 1- 7, ku fragmenti lidhës i antigenit është një fragment Fv, Fab, $F(ab')_2$, scFV ose një scFV₂.

10.Antitropi monoklonal i izoluar ose fragmenti lidhës i antigenit të ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitropi ose fragmenti lidhës i antigenit lidhet në mënyrë specifike me një vend lidhës CD4 në gp120, dhe/ose ku antitropi ose fragmenti lidhës i antigenit neutralizon të paktën 50% të izolimeve të HIV-1të përcaktuara si 6540.v4.c1, 620345.c1, T278-50, 6322.V4.C1, DU422.01, X2088.c9, 6545.V4.C1, 242-14, T250-4, 7165.18, BL01.DG, HO86.8, 6471.V1.C16, 6631.V3.C10, TVI.29, TZA125.17, CAP210.E8, DU172.17 me një përqendrim frenues (IC₅₀) prej<50 µg/ml.

11.Një antitrop i izoluar bispecifik që përfshin antitropin monoklonal të izoluar të njeriut ose fragmenti lidhës i antigenit të ndonjërit prej pretendimeve të mëparshme, veçanërisht ku antitropi lidhet në mënyrë specifike me gp120 dhe me CD3.

12.Një molekulë e izoluar e acidit nukleik të izoluar që kodon antitropin ose fragmentin lidhës të antigenit të ndonjërit prej pretendimeve 1-11.

13.Molekula e acidit nukleik të izoluar të pretendimit 12, ku V_H dhe V_L të antitropit ose fragmentit lidhës të antigenit janë koduar nga sekuencat e acidit nukleik të përcaktuara si SEQ ID NOs: 36 dhe 37, përkatësisht (N6 mAb), ose variante të degeneruara të tyre.

14. Molekula e acidit nukleik të izoluar të pretendimit 12 ose pretendimi 13, që kodon një receptor kimerik të antigjenit që përfshin një domen jashtëqelizor, ku domeni jashtëqelizor përfshin fragmentin lidhës të antigjenit të koduar nga molekula e acidit nukleik, dhe ku acidi nukleik kodifikon më tej receptorin kimerik të antigjenit.

15. Një vektor i shprehjes që përfshin molekulën e acidit nukleik të pretendimit 12-14 veçanërisht ku vektori i shprehjes është një vektor viral, veçanërisht ku Vektori viral është një vektor viral i shoqëruar nga adeno.

16. Një qelizë e izoluar pritëse e shndërruar me molekulë të acidit nukleik ose vektor të shprehjes të ndonjërit prej pretendimeve 12 - 15.

17. Një kompozim farmaceutik për përdorim në trajtimin e njëinfeksioni HIV-1, që përfshin: një sasi efektive terapeutike të antitrupit, fragmentit lidhës të antigjenit, molekulës së acidit nukleik, vektorit të shprehjes, qelizës pritëse të ndonjërit prej pretendimeve 1-16; dhe një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.

18. Një metodë e prodhimit të një antitrupi që lidhet në mënyrë specifike me HIV-1 gp120, që përfshin:

duke shprehur një molekulë acidi nukleik heterologjik që përfshin molekulën e acidit nukleik të ndonjërit prej pretendimeve 12-14 në një qelizë pritëse për të prodhuar antitrupin, veçanërisht ku qeliza pritëse është një qelizë pritëse e gjitarëve, dhe/ose që përfshin më tej pastrimin e antitrupit që lidhet në mënyrë specifike me HIV-1 gp120.

19. Një metodë e zbulimit të një infeksioni HIV-1 në një subjekt, që përfshin:

kontaktimi i një kampioni biologjik nga subjekti me antitrupin ose fragmentin lidhës të antigjenit të ndonjërit prej pretendimeve 1-11 në kushte të mjaftueshme për të formuar një kompleks imunitar; dhe që përfshin zbulimin e pranisë së kompleksit imunitar në mostër, ku prania e kompleksit imunitar në mostër tregon që subjekti ka infeksionin HIV-1.

20. Një sasi efektive terapeutike e antitrupit, fragmentit lidhës të antigjenit, molekulës së acidit nukleik, vektorit të shprehjes, qelizës pritëse, ose kompozimit farmaceutik të ndonjërit prej pretendimeve 1-17 për përdorim në një metodë të parandalimit ose trajtimit të njëinfeksioni HIV-1 në një subjekt, që përfshin administrimin e subjektit një sasi efektive terapeutikisht të antitrupit, fragmentit lidhës të antigjenit, të molekulës së acidit nukleik, vektorit të shprehjes, qelizës pritëse, ose kompozimit farmaceutik të ndonjërit prej pretendimeve 1-17, duke parandaluar ose trajtuar në këtë mënyrë infeksionin HIV-1.

21. Një mjet që përmban një enë që përfshin antitrupin, fragmentin lidhës të antigjenit, të molekulës së acidit nukleik, vektorit të shprehjes, qelizës pritëse, ose kompozimit farmaceutik të ndonjërit prej pretendimeve 1-17, dhe udhëzimet për përdorimin e mjetit.

22.Antitrupi, fragmenti lidhës i antigjenit, molekula e acidit nukleik, vektori i shprehjes, qeliza pritëse ose kompozimi farmaceutiki ndonjërit prej pretendimeve 1-17 për përdorim në frenimin ose trajtimin e infeksionit HIV-1 në një subjekt.

EP 3 271 389 B1

FIG. 1A

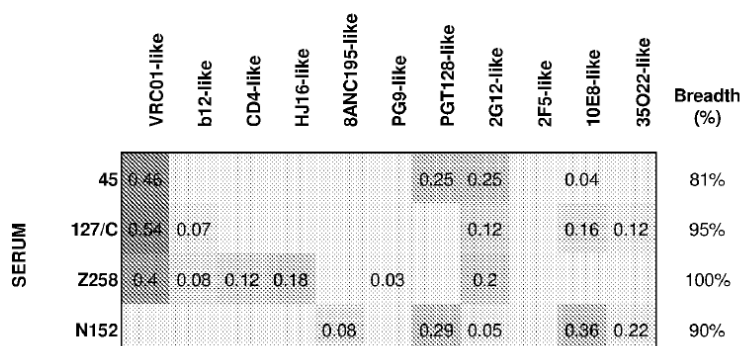


FIG. 1B

	1	10	20	30	40	5052A	57
Heavy Chain	FR1			CDR1	FR2	CDR2	
IGHV1-2*02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT			GYMH	WVRQAPGQGLEWMG	WINPNSGGT	
N6	RAHLVQSGGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFT			AHILF	WFRQAPGRGLEWVG	WIKPQYCAV	
N17	RAHLVQSGTAVKRPASVRVSCETSGYTFT			AHILY	WFRQAPGRGLEWVG	WIKPQYCAV	
F8	QVQLVQSGGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFT			AHILF	WFRQAPGRGLEWVG	WIKPQYCAV	
VRC01	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFI			DCTLN	WIRLAPGKRPEWMG	WLKPRGCAV	
VRC27	Q-RLVQSGGPQVRKPGSSVRISCETSGYTFTN			AYILH	WFRQAPGRSFPEWMG	WIKPKFCAV	

	60	70	8082ABC	90	100ABCDE102	110113
Heavy Chain	CDR2		FR3		CDR3	FR4 (HJ5*01)
IGHV1-2*02	NYAQKFQG		RVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAR	AYCGGDCYNWFDS	WGQGTLLTVTSS	
N6	NFGGGFRD		RVTLTRDVYREIAYMDIRGLKPPDDTAVYYCAR	DRSYGDSSWALDA	WGQGTTVVVS	
N17	NFGGGFRG		RVTLTRDIYRD TAYMDISGLRFDDTAVYYCAR	DRSYDDSSWALDA	WGQGTTVVVS	
F8	NFGGGFRD		RVTLTRDIYREIAYMDIRGLKLDDTAVYYCAR	DRSYGDSSWALDA	WGQGTTVVVS	
VRC01	NYARPLQG		RVTMTRDVYSDTAFLELRSLTVDDTAVYFCTR	GKNCDYN	WDFEH	WGRGTPVIVSS
VRC27	NYAHSFQG		RTLTRDIYRETAFLDLTGLRFDDTAVYYCAR	DRLDYDGSSWR LDP	WGQGTRVVSS	

	1	10	20	30	40	5052
Kappa Chain	FR1			CDR1	FR2	CDR2
IGKV1-33*01	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITC			QASQDISNYLN	WYQQKPGKAPKLLIY	DASNLET
N6	YIHVTQSPSSLSVSI GDRVTINC			QTSQGVGSDLH	WYQHKPGRAPKLLIH	HTSSVED
N17	YIHVTQSPSSLSVSA GDRVTINC			QTSQGVGRDLH	WYQHKPGRAPKLLIR	HASSVED
F8	YIHVTQSPSSLSVSI GDRVTINC			QTSQGVGSDLH	WYQHKPGRAPKLLIH	HASSVED
VRC01	EIVLTQSPGTLSPGETAIISC			RTSQYGS LA	WYQQRPGQAPRLVIY	SGSTRAA
VRC27	FALMTQSPATLAVSVGDRTVITC			RASQGI GSDLH	WYQQKPGRP KILLIH	HASAREE

	60	70	80	90	100	107
Kappa Chain	FR3			CDR3	FR4 (KJ5*01)	
IGKV1-33*01	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDIAITYYC			QQYDNLPI T	FGQGTRELEIK	
N6	GVPSRFSGSGFHTSFNLTISDLQADDIAITYYC			QVL----	QF	FGRGSR LHIK
N17	GVPSRFSGTGFHTSFNLTINDLQSDDIATYYC			QVL----	ES	FGRGSR LDFK
F8	GVPSRFSGSGFHTSFNLTINDLQADDIAITYYC			QVL----	QF	FGRGSR LHIK
VRC01	GIPDRFSGSRWGP DYNLTISNLESGDFGVYYC			QQY	EF	FGQGTKVQDIKR
VRC27	GVPSRFSGSGSHTSFI FTINDLQLDDVATYYC			QVL----	ES	FGQGTRELDIN

FIG. 1C

N6 Heavy Chain				
IGHV ^a	IGHD	IGHJ	CDR3 length (amino acid)	VH mutation frequency (nt)
1-2*02	2-21*02	8*01	15	88/288 (31%)
N6 Light Chain				
IGKV	IGKJ		CDR3 length (amino acid)	VK mutation frequency (nt)
1-33*01 or 1D-33*01	5*01		5	69/279 (25%)

FIG. 1D

	N6	3BNC		VRC27	PG9	PGDM	PGT	10-	
		VRC01	117					10E8	35O22
No. of viruses	181	177	180	175	177	171	177	180	181
IC ₅₀ <50 µg ml ⁻¹	98%	89%	84%	78%	78%	78%	64%	98%	62%
IC ₅₀ <1 µg ml ⁻¹	96%	75%	77%	56%	65%	70%	51%	72%	49%
Geometric Mean IC ₅₀ *	0.045	0.250	0.09	0.297	0.11	0.015	0.05	0.22	1.3
Median IC ₅₀	0.038	0.248	0.07	0.217	0.09	0.008	0.022	0.35	1.94
Binding site		CD4-binding site		V1V2		V3		gp41 MPER	gp120-gp41

* Concentration is µg ml⁻¹

FIG. 1E

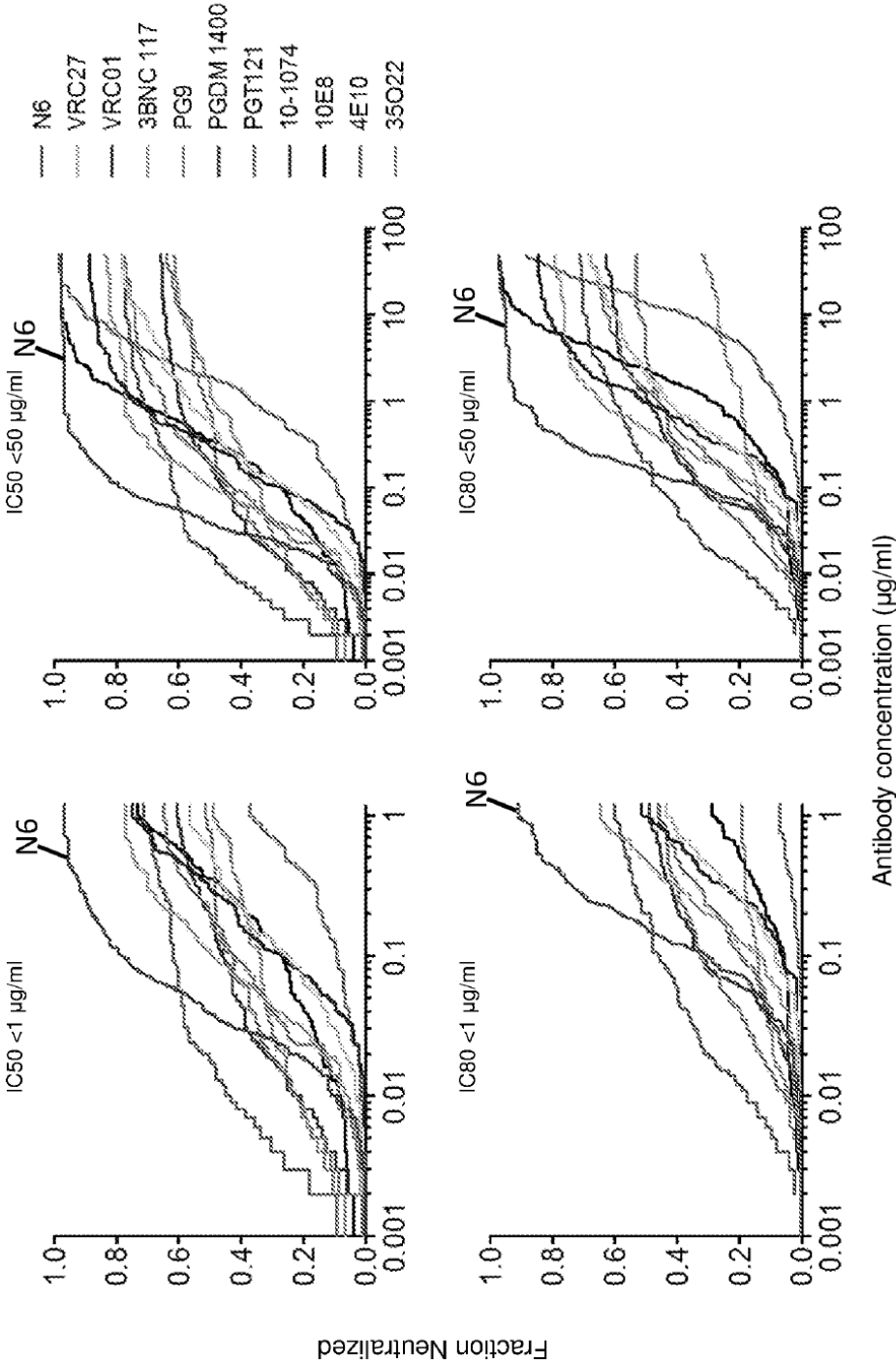
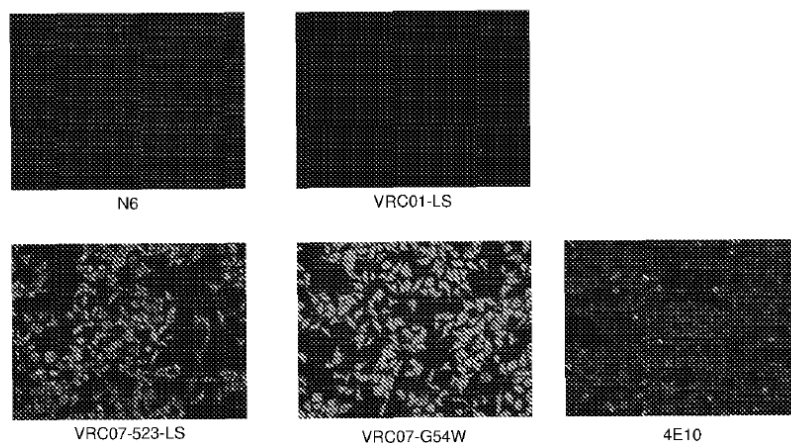
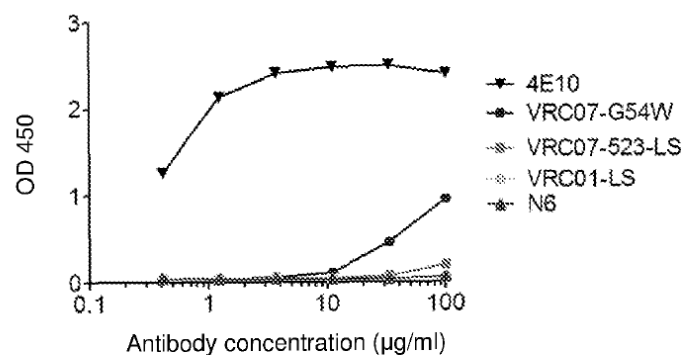


FIG. 1F
Neutralization of N6 and its variants against a 20-pseudovirus panel

Virus ID	Clade	IC50 (µg/ml) ^a													
		N6	F8	N17	N6 variant-1		N6 variant-2		N6 variant-3		N6 variant-4		N6 variant-5	N6 variant-6	VRC01
					NGH+F8K	NGH+N17K	N17H+F8K	N17H+N6K	F8H+N6K	F8H+N17K					
1	6540.v4.c1	AC	0.014	0.095	0.458	0.015	0.100	0.055	0.046	0.143	1.03	>50	>50		
2	6545.V4.C1	AC	0.430	>25	0.052	4.15	0.019	>25	>25	>25	0.113	>50	>50		
3	620345.c1	AE	0.338	0.545	>50	1.08	>50	0.662	1.28	1.69	6.17	>50	>50		
4	T278-50	AG	>50	>25	>50	>50	>50	>25	>25	>25	>50	>50	>50		
5	242-14	AG	0.256	1.50	1.16	0.269	1.57	0.285	0.307	3.78	10.9	>50	>50		
6	T250-4	AG	0.009	0.011	0.057	0.016	0.009	0.015	0.012	0.044	0.054	>50	>50		
7	7165.18	B	0.769	1.38	19.2	0.764	2.13	4.61	7.20	2.90	2.02	>50	>50		
8	BL01.DG	B	>50	>25	>50	>50	>50	>25	>25	>25	>50	>50	>50		
9	HO86.8	B	0.445	0.050	>50	0.024	0.037	>25	>25	>25	0.237	>50	>50		
10	6322.V4.C1	C	0.027	0.095	0.387	0.095	0.075	0.118	0.153	0.143	0.194	>50	>50		
11	DU422.01	C	0.015	0.110	1.77	0.044	0.061	0.126	0.529	0.053	1.94	>50	>50		
12	6631.V3.C10	C	0.065	0.228	0.376	0.106	0.125	0.087	0.123	0.258	0.374	>50	>50		
13	TZA125.17	C	0.407	0.668	3.47	0.323	1.04	0.586	0.564	1.48	1.59	>50	>50		
14	CAP210.E8	C	12.2	>25	>50	2.81	>50	>25	>25	>25	>50	>50	>50		
15	DU172.17	C	0.016	0.059	0.039	0.032	0.049	0.042	0.028	0.043	0.064	>50	>50		
16	3817.v2.c59	CD	0.267	3.06	1.42	0.029	0.743	1.36	1.93	0.870	0.488	>50	>50		
17	57128.vrc15	D	5.740	1.84	4.340	2.38	1.93	2.79	2.16	2.71	3.28	>50	>50		
18	X2088.c8	G	0.046	0.126	0.186	0.016	0.131	0.057	0.037	0.162	0.293	>50	>50		
19	6471.V1.C16	C	>50	>25	>50	>50	>50	>25	>25	>25	>50	>50	>50		
20	TV1.29	C	>50	>25	>50	>50	>50	>25	>25	>25	>50	>50	>50		

FIG. 2

	Virus ID	Clade	IC50 (µg/ml)			
			N6	VRC01	VRC07-523-LS	3BNC117
1	6540.v4.c1	AC	0.014	>50	>50	>50
2	6545.V4.C1	AC	0.430	>50	>50	>50
3	620345.c1	AE	0.338	>50	>50	>50
4	242-14	AG	0.2559	>50	>50	>50
5	T250-4	AG	0.009	>50	>50	>50
6	7165.18	B	0.709	>50	1.430	6.540
7	HO86.8	B	0.445	>50	>50	>50
8	6322.V4.C1	C	0.027	>50	0.023	>50
9	DU422.01	C	0.015	>50	2.360	>50
10	6631.V3.C10	C	0.065	>50	0.148	>50
11	TZA125.17	C	0.407	>50	1.410	>50
12	CAP210.E8	C	12.200	>50	>50	8.160
13	DU172.17	C	0.016	>50	0.065	0.289
14	3817.v2.c59	CD	0.2867	>50	0.137	>50
15	57128.vrc15	D	5.740	>50	0.666	0.432
16	X2088.c9	G	0.048	>50	>50	>50
17	T278-50	AG	>50	>50	>50	>50
18	BL01.DG	B	>50	>50	>50	>50
19	6471.V1.C16	C	>50	>50	>50	>50
20	TV1.29	C	>50	>50	1.790	>50

FIG. 3A**FIG. 3B****FIG. 3C**

Sample ID	SSA	SSB	Sm	RNP	Scl 70	Jo 1	dsDNA	Cent B	Histone
Neg Control	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pos Control 1								319	
Pos Control 2	496	878				292	632		423
Pos Control 3			324	392	242				
synagis	3.3	4.8	2.3	1.3	2	2.5	1.25	2	3
4E10	31	161	6.6	9	8	146	1	3	9
N6	36.4	100.2	5.2	16.8	6	56.4	20.6	22	50.6

FIG. 4A

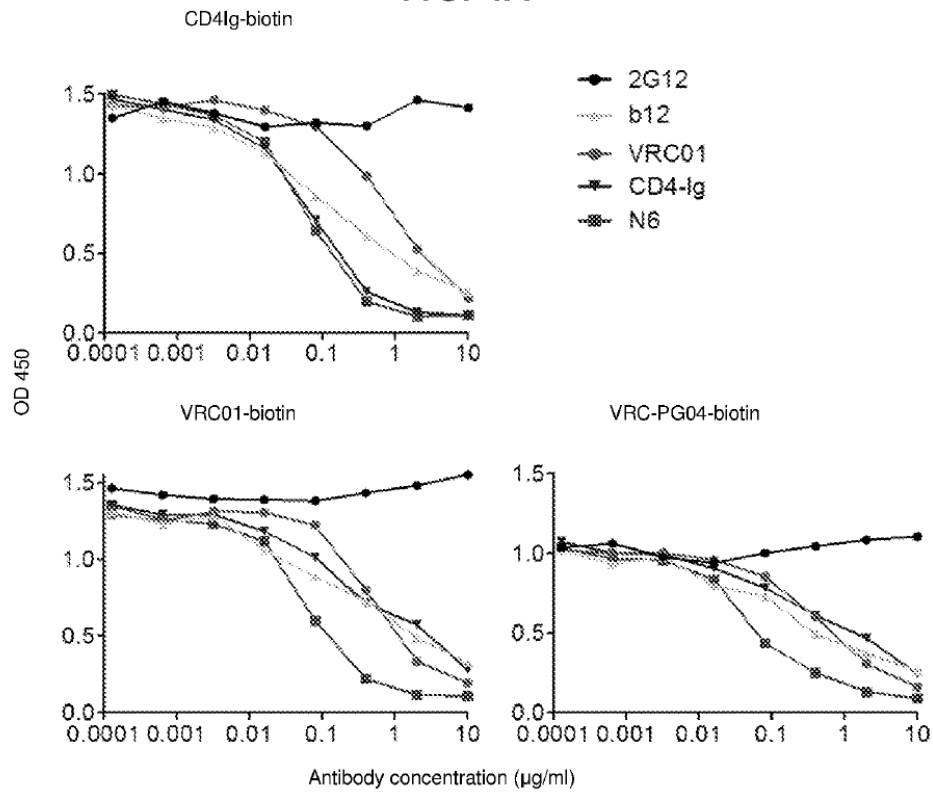


FIG. 4B

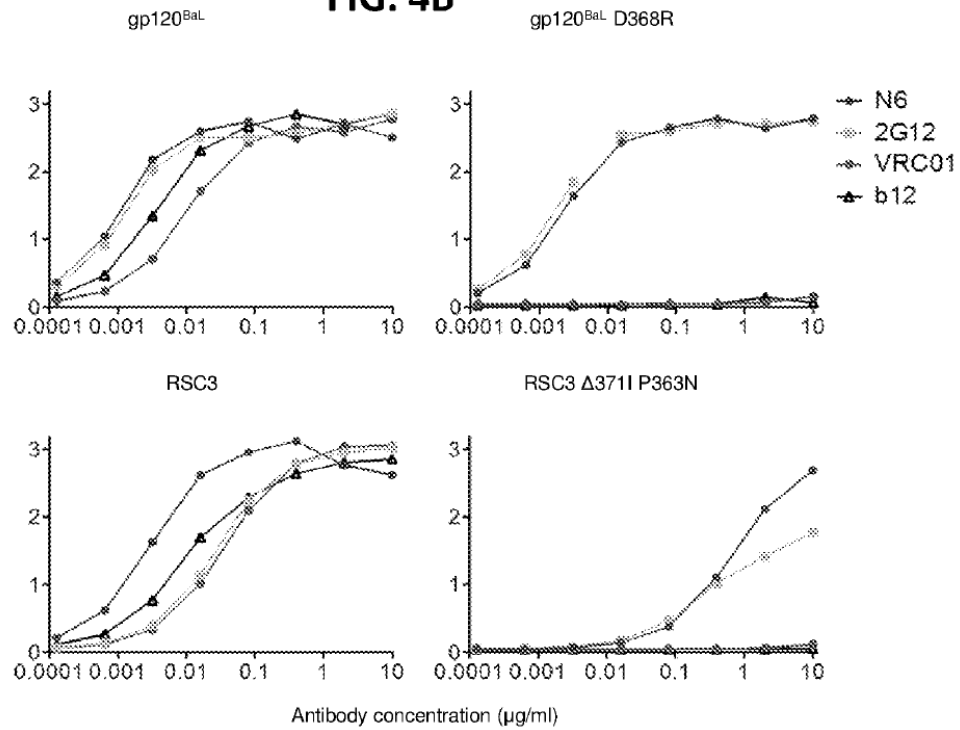


FIG. 4C

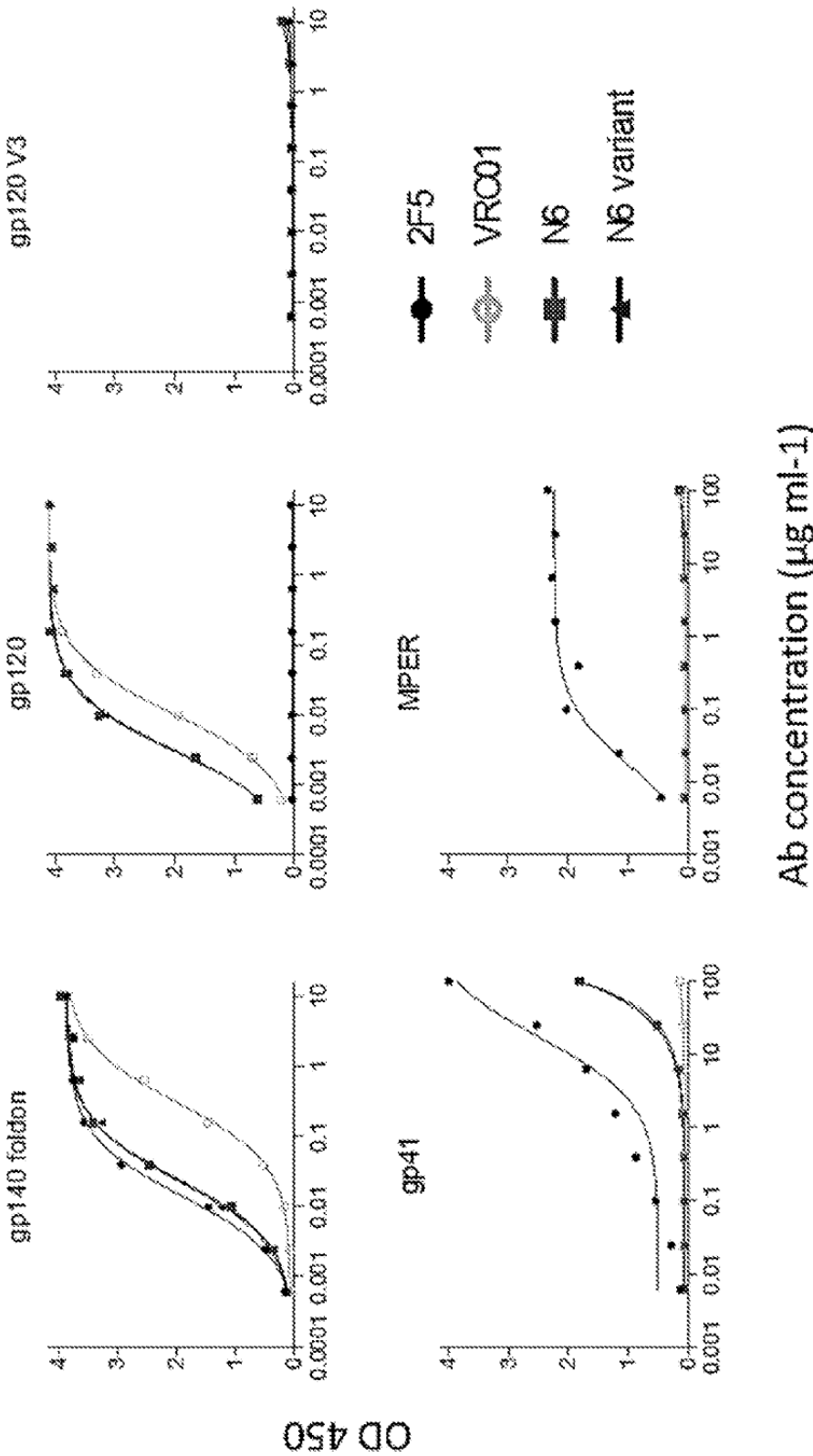


FIG. 4D

		Binding affinity relative to WT (%)							
gp120 domain		3BNC1				VRC-			
		N6	VRC01	17	PG04	12A21	VRC27	CD4-Ig	2G12
	WT	100	100	100	100	100	100	100	100
V2	D167N	83	77	96	42	108	37	58	100
V1V2 stem	N197T	80	72	101	39	131	28	25	100
	N262A	36	23	33	14	167	0	2	100
	D279A	15	0	0	247	188	7	49	100
Loop D	N280A	50	82	36	12	174	0	75	100
	K282A	26	33	3	12	29	57	53	100
	T283A	28	34	71	83	68	15	55	100
V3	N332A	58	72	82	31	206	57	57	3
CD4 binding loop	S365A	28	63	90	34	454	107	34	100
	G366A	27	20	27	17	6	3	7	100
	G367A	19	18	25	19	2	0	3	100
	D368A	10	1	16	12	30	0	5	100
	P369A	57	50	75	44	122	38	54	100
	E370A	30	13	31	20	16	2	5	100
	I371A	31	16	40	21	17	0	12	100
	V372A	62	33	62	15	36	15	73	100
	M373A	67	56	133	44	63	23	91	100
β 23	D457A	13	22	84	0	23	19	3	100
β 24	I467A	77	42	87	40	49	27	115	100
	R469A	90	49	97	6	66	0	7	100
β 24- α 5 connection	G471A	113	108	164	64	162	131	141	100
	G472A	51	41	56	38	97	0	2	100
	G473A	103	49	40	34	53	6	0	100
	D474A	33	21	38	0	19	0	45	100
	M475A	82	75	169	90	76	35	117	100
	R476A	65	51	171	84	73	37	79	100

FIG. 4E

		Neutralization fold change relative to WT							
gp120 domain	gp120 mutation	N6	VRC01	3BNC11 7	VRC- PG04	12A21	VRC27	CD4-Ig	2G12
		WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
V2	D167N	1.6	1.4	1.1	1.1	1.9	2.7	0.4	2.9
	N262A	0.7	1.0	1.3	0.7	0.9	1.0	5.1	0.3
Loop D	D279A	0.7	>312	2.0	>269	34.1	>1023	13.2	1.4
	K282A	0.8	0.8	12.4	25.0	62.1	1.6	6.9	1.1
	T283A	0.6	1.0	1.8	0.5	2.2	1.1	7.8	1.4
V3	N332A	1.4	1.4	1.1	0.9	0.6	2.4	0.2	>228
CD4 binding loop	H363A	0.8	0.8	1.5	0.7	1.1	1.1	2.4	1.7
	S365A	1.0	1.0	1.8	1.2	0.7	1.3	0.6	1.9
	G366A	1.0	0.6	0.4	0.3	3.1	2.3	>17.6	2.0
	P369A	1.0	1.0	1.8	0.8	0.7	1.8	1.6	2.1
	V372A	0.8	0.9	1.9	1.0	3.3	3.0	4.4	2.0
	M373A	1.2	1.4	2.0	1.1	1.6	2.4	2.1	2.3
β 24- α 5 connection	G471A	0.7	0.6	1.8	0.7	0.6	1.3	1.7	2.0
	D474A	0.5	0.7	2.6	0.7	0.4	7.8	3.3	1.9
	M475A	0.7	0.4	1.7	0.7	1.1	0.6	>17.6	0.6
	R476A	0.7	1.0	1.6	0.8	1.8	1.0	>17.6	0.5

FIG. 5A

	Virus ID	IC50 (µg/ml)		Env sequence		
		N6	VRC01	Loop D (276-283)	CD4 BLP (362-374)	β23-V5 (458-469)
Reference viruses	HXBC2	0.005	0.040	NFTDNAKT	KQSSGGDPEIVTH	GENSNESE IFR
	JRCSF	0.056	0.160	NFTDNAKT	THSSGGDPEIVMH	GGKNESEIE IFR
	93TH057	0.035	1.32	NLTNNAKT	QPPSGGDLEITMH	GCANNTSNE TFR
N6 sensitive viruses	6540.V4.C1	0.014	>50	HIGNSAKN	KNSSGGDLEITTH	YGNNSDNE IFR
	6545.V4.C1	0.430	>50	HIENNAKN	KNSSGGDLEITTH	YGNSSSDNE TFR
	620345.C1	0.338	>50	DITKNYKT	QPPSGGDLEVTTH	CDGGPTADNE TFR
	242-14	0.256	>50	NISNNGKT	TNHSGGDLEVTTH	GFNSTONE TFR
	T250-4	0.009	>50	NTIDNAKT	EKHSGGDLEVTTH	GCENRTDNGTE IFR
	7165.18	0.709	>50	NFTDNVKT	MQHSGGDPEIVTH	GGENRTDGTGTE IFR
	HO86.8	0.445	>50	NFTKNEKT	NQSTGGDPEITAMF	GDKNNKSTE VFR
	6322.V4.C1	0.027	>50	NLTNNAKI	QPHSGGDLEVTTH	GGADNNMTE IFR
	DU422.01	0.015	>50	NLTNNIKT	EPSSGGDLEVTTH	GGENSTEG VFR
	6631.V3.C10	0.065	>50	NLTNNAKI	ESHSGGDLEITTH	GGPNSTNE TFR
	TZA125.17	0.407	>50	NLTNNAKT	KPAVVGDDLEITTH	GGNTNGTE TFR
	DU172.17	0.016	>50	NLTNNAKI	APSSGGDLEITTH	GGKEKNDTE TFR
	3817.V2.C59	0.287	>50	NVTNNAKT	SPSSGGDPEITTH	GGINTSNE TFR
	X2088.C9	0.048	>50	NLTNNAKV	NSPAGGDLEITTH	GVNDTHDKENE TFR
	57128.vrc15	5.74	>50	NLTNNAKI	NASSGGDPEITTH	GGADNNKQNE TFR
	CAP210.E8	12.2	>50	NISNNVKT	APPVGGDLEITTH	GGENKTENMDTEIFR
N6 resistant viruses	T278-50	>50	>50	NISANAKT	TKPSGGDLEITTH	GGDEKANE TFR
	BL01.DG	>50	>50	NFTQNAET	NPPIRGGDPEIVMH	GGKNGTEGTE IFR
	TV1.29	>50	>50	NLTENTKT	KPHAGGDLEITMH	GGFNTTNTE TFR
Patient autologous viruses	6471.V1.C16	>50	>50	DLNNTGNT	SPHPGGDLEVTME	CDKTSNDDED VFR
	Z258.2012.SGA1,2,3,5	>50	>50	NFSRNTKN	QPHSGGDPEVVRH	GGNPEGKNNTTEIFR
	Z258.2014.SGA1,4,6,9,11	>50	>50	NFSRDTNN	QPHSGGDPEVVRH	GGKNTTKE IFR
	Z258.2014.SGA3,7	>50	>50	NFSDNNKN	DAHSGGDPEVVMH	GGNNIGGENNTEIFR

FIG. 5B

Virus	Env sequence		
	Loop D (276-283)	CD4 BLP (362-374)	β23-V5 (458-469)
HXBC2	NFTDNAKT	KQSSGGDPEIVTH	GGNSNNESE IFR
JRCSF	NFTDNAKT	THSSGGDPEIVMH	GGKNESEIE IFR
93TH057	NLTNNAKT	QPPSGGDIEITMH	GGANNTSNE TFR
T278-50	NISANAKT	TKPSGGDLEITTH	GGDEKANE TFR
T278-50.V5 Swap	NISANAKT	TKPSGGDLEITTH	GGNSNNESE TFR
T278-50.Loop D mut (A279D)	NISDNAKT	TKPSGGDLEITTH	GGDEKANE TFR
T278-50.Loop D mutV5 Swap	NISDNAKT	TKPSGGDLEITTH	GGNSNNESE TFR
TV1.29	NLTENAKT	KPHAGGDIETMH	GGFTTNNTE TFR
TV1.29.V5 Swap	NLTENAKT	KPHAGGDIETMH	GGKNESEI E TFR
TV1.29.Loop D mut (E279D T281K)	NLTDNAKT	KPHAGGDIETMH	GGFTTNNTE TFR
TV1.29.Loop D mutV5 Swap	NLTDNAKT	KPHAGGDIETMH	GGKNESEI E TFR
TV1.29.Loop D/CD4 BLP mutV5 Swap	NLTDNAKT	KQSSGGDIEITMH	GGKNESEI E TFR
BL01	NFTQNAET	NPFIRGGDPEIVMH	GGKNGTEGTE IFR
BL01.V5 Swap	NFTQNAET	NPFIRGGDPEIVMH	GGKNESEIE IFR
BL01.Loop D mut (Q279D E282K)	NFTDNAKT	NPFIRGGDPEIVMH	GGKNGTEGTE IFR
BL01.Loop D mutV5 Swap	NFTDNAKT	NPFIRGGDPEIVMH	GGKNESEIE IFR
BL01.Loop D/CD4 BLP mutV5 Swap	NFTDNAKT	KQSSGGDPEIVMH	GGKNESEIE IFR
Z258.2012.SGA5	NFSRNTNM	QPHSGGDPEVYRH	GGNNPEGKNNTEIFR
Z258.2012.SGA5 V5 swap	NFSRNTNM	QPHSGGDPEVYRH	GGKNESEIE IFR
Z258.2012.SGA5 CD4 BLP swap	NFSRNTNM	THSSGGDPEIVMH	GGNNPEGKNNTEIFR
Z258.2012.SGA5 Loop D mut (R279D T281A N283T)	NFESDNAKT	QPHSGGDPEVYRH	GGNNPEGKNNTEIFR
Z258.2012.SGA5 Loop D mut V5 swap	NFESDNAKT	QPHSGGDPEVYRH	GGKNESEIE IFR
Z258.2012.SGA5 Loop D/CD4 BLP mutV5 swap	NFESDNAKT	THSSGGDPEIVMH	GGKNESEIE IFR

FIG. 5C

Virus	IC50 (µg/ml)							
	N6	VRC001	3BNC117	VRC-PG04	12A21	VRC27	CD4-Ig	2G12
HXBC2	0.005	0.040	0.037	0.039	25.600	6.510	0.001	1.01
JRC5F	0.006	0.160	0.041	0.186	0.290	0.186	2.84	0.220
93TH057	0.005	1.32	0.517	0.000	0.307	0.262	10.5	>50
T278-50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	2.30	>50
T278-50.V5 Swap	17.5	>50	>50	>50	19.7	>50	1.64	>50
T278-50.Loop D mut (A279D)	0.271	>50	>50	>50	>50	>50	0.635	>50
T278-50.Loop D mut/V5 Swap	0.345	3.33	0.761	37.6	5.03	2.05	0.163	>50
TV1.29	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.56	33.0
TV1.29.V5 Swap	1.84	>50	>50	>50	>50	>50	2.09	15.9
TV1.29.Loop D mut (E279D T281K)	0.320	25.0	4.20	2.68	>50	>50	3.39	>50
TV1.29.Loop D mut/V5 Swap	0.139	9.63	0.856	4.01	>50	>50	16.5	3.29
TV1.29.Loop D/CD4 BLP mut/V5 Swap	0.095	2.40	0.339	0.291	>50	>50	7.41	2.34
BL01	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.06	19.3
BL01.V5 Swap	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.676	24.7
BL01.Loop D mut (Q279D E282K)	0.659	5.52	25.2	>50	>50	>50	0.243	0.423
BL01.Loop D mut/V5 Swap	1.47	29.7	20.0	>50	>50	>50	0.340	29.5
BL01.Loop D/CD4 BLP mut/V5 Swap	0.283	0.711	0.326	26.6	>50	>50	0.211	15.5
Z258.2012.SGA5	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.179	>50
Z258.2012.SGA5 V5 swap	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.24	>50
Z258.2012.SGA5 CD4 BLP swap	19.9	>50	>50	>50	>50	>50	0.538	>50
Z258.2012.SGA5 Loop D mut (R279D T281A N283T)	0.446	20.2	27.9	9.68	>50	>50	3.24	>50
Z258.2012.SGA5 Loop D mut V5 swap	0.460	12.4	5.69	11.1	>50	>50	6.62	>50
Z258.2012.SGA5 Loop D/CD4 BLP mut/V5 swap	0.535	8.55	3.52	9.17	>50	36.9	30.0	>50

FIG. 5D

Virus	Env sequence		
	Loop D (276-283)	CD4 BLP (362-374)	β 23-V5 (458-469)
T278-50	NISANAKT	TKPSGGDLRITTH	GEGDEKANE TFR
T278-50 A279D	NISD $\overline{N}$ AKT	TKPSGGDLRITTH	GEGDEKANE TFR
TV1.29	NLTENTTKT	KPHAGGDIETMH	GCFNTTNNTTE TFR
TV1.29 E279D	NLT $\overline{D}$ NTTKT	KPHAGGDIETMH	GCFNTTNNTTE TFR
TV1.29 T281K	NLTEN $\overline{K}$ KT	KPHAGGDIETMH	GCFNTTNNTTE TFR
BL01	NFTQNAET	NFFIRGGDPEIVMH	GGKNGTEGTE IFR
BL01 Q279D	NFT $\overline{D}$ NAET	NFFIRGGDPEIVMH	GGKNGTEGTE IFR
BL01 E282K	NFTQNAKT	NFFIRGGDPEIVMH	GGKNGTEGTE IFR
Z258.2012.SGA5	NFSRNTKN	QPHSGGDPEVVRH	GGNNPEGKNNTEIER
Z258.2012.SGA5 R279D	NFS $\overline{D}$ NTKN	QPHSGGDPEVVRH	GGNNPEGKNNTEIER
Z258.2012.SGA5 T281A	NFSERN $\overline{A}$ KN	QPHSGGDPEVVRH	GGNNPEGKNNTEIER
Z258.2012.SGA5 N283T	NFSRNTKT	QPHSGGDPEVVRH	GGNNPEGKNNTEIER

FIG. 5E

Virus	IC50 (µg/ml)							
	N6	VRC01	3BNC117	VRC-PG04	12A21	VRC27	CD4-Ig	2G12
T278-50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	2.30	>50
T278-50 A279D	0.271	>50	>50	>50	>50	>50	0.635	>50
TV1.29	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.56	33.0
TV1.29 E279D	0.320	>50	1.35	4.72	>50	>50	>50	1.34
TV1.29 T281K	14.1	>50	12.1	>50	>50	>50	>50	0.928
BL01	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.06	19.3
BL01 Q279D	39.5	7.46	2.51	>50	>50	>50	>50	3.67
BL01 E282K	45.5	>50	0.962	>50	>50	>50	>50	2.65
Z258.2012.SGA5	>50	>50	>50	>50	>50	0.179	>50	>50
Z258.2012.SGA5 R279D	0.758	>50	3.65	>50	>50	>50	1.75	>50
Z258.2012.SGA5 T281A	>50	>50	>50	>50	>50	>50	3.38	>50
Z258.2012.SGA5 N283T	>50	>50	>50	>50	>50	1.38	>50	>50

FIG. 6A

N6 Region	N6 Variant ID	Neutralization IC ₅₀						Median IC ₅₀ (μ g/ml) ^a	Fold Change ^b
		0439.v5.c1	93TH057	BG1188.01	JRC5FJB	0013095-2.11	16936-2.21		
		Clade A	Clade AE	Clade B	Clade B	Clade C	Clade C		
FRH1	WT	0.144	0.249	0.489	0.145	0.066	0.059	0.145	1
	T28A	0.117	0.229	0.183	0.068	0.053	0.063	0.093	1
	T30A	0.110	0.238	0.180	0.080	0.039	0.043	0.095	1
	I33A	0.151	0.172	0.278	0.147	0.068	0.089	0.149	1
FRH2	F35A	0.147	0.279	0.326	0.169	0.068	0.064	0.168	1
	W47A	0.286	0.220	0.662	0.260	0.236	0.166	0.249	2
	W50A	0.102	0.089	0.236	0.099	0.048	0.034	0.089	1
	K52A	0.132	0.118	0.239	0.173	0.124	0.079	0.128	1
CDRH2	Q53A	0.110	0.175	0.340	0.163	0.062	0.061	0.137	1
	Y54A	0.201	0.224	0.355	0.235	0.110	0.082	0.213	1
	G55A	0.105	0.153	0.335	0.103	0.083	0.028	0.104	1
	V57A	0.114	0.127	0.285	0.127	0.052	0.042	0.121	1
CDRH3	N58A	0.071	0.080	0.268	0.122	0.040	0.055	0.081	1
	F59A	0.162	0.121	0.229	0.131	0.072	0.085	0.126	1
	G60A	0.104	0.149	0.178	0.084	0.050	0.038	0.094	1
	G61A	0.104	0.151	0.207	0.094	0.054	0.062	0.099	1
FRL1	G62A	0.140	0.187	0.304	0.118	0.082	0.075	0.129	1
	R64A	0.137	0.082	0.293	0.108	0.123	0.103	0.115	1
	D65A	0.082	0.123	0.145	0.074	0.037	0.012	0.078	1
	R71A	0.359	0.447	0.880	0.449	0.417	0.231	0.432	3
FRL3	V73A	0.063	0.112	0.185	0.092	0.040	0.037	0.078	1
	Y74A	0.148	0.239	0.255	0.236	0.073	0.073	0.192	1
	G99A	0.074	0.131	0.151	0.058	0.036	0.022	0.066	0
	D100A	0.104	0.137	0.198	0.091	0.053	0.027	0.098	1
CDRL1	S100AA	0.086	0.176	0.269	0.123	0.045	0.037	0.105	1
	W100CA	0.283	0.163	0.595	0.344	0.072	0.126	0.223	2
	Y1A	0.106	0.141	0.130	0.092	0.033	0.037	0.099	1
	I2A	0.109	0.134	0.243	0.167	0.041	0.048	0.122	1
CDRL3	Q27A	0.086	0.146	0.214	0.109	0.031	0.037	0.089	1
	G28A	0.087	0.074	0.096	0.111	0.050	0.034	0.081	1
	V29A	0.083	0.102	0.146	0.077	0.049	0.031	0.085	1
	G30A	0.079	0.117	0.286	0.116	0.061	0.046	0.098	1
CDRL3	D32A	0.080	0.118	0.245	0.117	0.053	0.064	0.099	1
	V90A	0.115	0.121	0.212	0.083	0.033	0.032	0.099	1
	L91A	0.076	0.063	0.304	0.055	0.037	0.018	0.059	0
	F96A	0.106	0.194	0.396	0.147	0.059	0.036	0.127	1

N6 Region	N6 Variant ID	0439.v5.c1		93TH057		Neutralization IC ₈₀		0013095-2.11		Median IC ₈₀ (µg/ml) ^a	Fold Change ^a
		Clade A	Clade AE	Clade B	Clade B	Clade B	Clade B	Clade C	Clade C		
	WT	0.476	0.498	1.14	0.498	0.498	0.498	0.234	0.282	0.487	1
FRH1	T28A	0.467	0.483	0.605	0.378	0.378	0.378	0.212	0.316	0.423	1
	T30A	0.469	0.509	0.542	0.403	0.403	0.403	0.171	0.215	0.436	1
CDRH1	I33A	0.529	0.498	0.717	0.619	0.619	0.619	0.252	0.317	0.514	1
	F35A	0.501	0.638	0.798	0.756	0.756	0.756	0.225	0.289	0.570	1
FRH2	W47A	1.61	0.972	2.41	1.63	1.63	1.63	0.792	1.00	1.305	3
	W50A	0.524	0.335	0.742	0.411	0.411	0.411	0.217	0.230	0.373	1
K52A	K52A	0.579	0.398	0.696	0.771	0.771	0.771	0.559	0.390	0.569	1
	Q53A	0.523	0.562	0.827	0.624	0.624	0.624	0.252	0.281	0.543	1
Y54A	Y54A	0.800	0.664	1.10	0.941	0.941	0.941	0.364	0.543	0.732	2
	G55A	0.488	0.498	0.920	0.485	0.485	0.485	0.271	0.209	0.487	1
V57A	V57A	0.454	0.399	0.707	0.510	0.510	0.510	0.203	0.237	0.427	1
	N58A	0.356	0.305	0.612	0.414	0.414	0.414	0.175	0.285	0.331	1
F59A	F59A	0.593	0.395	0.872	0.534	0.534	0.534	0.341	0.363	0.465	1
	G60A	0.428	0.389	0.639	0.329	0.329	0.329	0.235	0.170	0.359	1
G61A	G61A	0.424	0.422	0.570	0.377	0.377	0.377	0.219	0.240	0.400	1
	G62A	0.467	0.499	0.694	0.490	0.490	0.490	0.265	0.286	0.479	1
R64A	R64A	0.559	0.320	1.04	0.544	0.544	0.544	0.371	0.360	0.552	1
	D65A	0.358	0.312	0.503	0.314	0.314	0.314	0.137	0.094	0.313	1
R71A	R71A	1.40	1.35	2.68	2.26	2.26	2.26	1.44	1.26	1.420	3
	V73A	0.281	0.279	0.476	0.305	0.305	0.305	0.156	0.157	0.280	1
Y74A	Y74A	0.605	0.611	0.745	0.838	0.838	0.838	0.231	0.443	0.608	1
	G98A	0.327	0.381	0.413	0.300	0.300	0.300	0.119	0.129	0.314	1
D100A	D100A	0.461	0.452	0.575	0.375	0.375	0.375	0.167	0.160	0.414	1
	S100AA	0.353	0.467	0.577	0.431	0.431	0.431	0.158	0.186	0.392	1
W100CA	W100CA	1.35	0.756	2.13	1.57	1.57	1.57	0.488	0.701	1.053	2
	Y1A	0.489	0.502	0.501	0.429	0.429	0.429	0.155	0.211	0.459	1
I2A	I2A	0.461	0.402	0.761	0.446	0.446	0.446	0.180	0.255	0.424	1
	Q27A	0.302	0.324	0.574	0.341	0.341	0.341	0.114	0.168	0.313	1
G28A	G28A	0.464	0.295	0.483	0.516	0.516	0.516	0.151	0.205	0.380	1
	V29A	0.455	0.337	0.664	0.382	0.382	0.382	0.169	0.177	0.360	1
G30A	G30A	0.432	0.368	0.956	0.500	0.500	0.500	0.196	0.281	0.400	1
	D32A	0.405	0.373	0.717	0.429	0.429	0.429	0.172	0.242	0.389	1
V90A	V90A	0.409	0.362	0.713	0.454	0.454	0.454	0.206	0.165	0.386	1
	L91A	0.354	0.330	0.733	0.312	0.312	0.312	0.150	0.110	0.271	1
CDRL3	F96A	0.409	0.540	0.420	0.428	0.428	0.428	0.209	0.210	0.415	1

FIG. 6B

VRC27 Region	VRC27 Variant ID	Neutralization IC ₅₀						Median IC ₅₀ (µg/ml) ^a	Fold Change ^b
		0439.v5.c1 Clade A	93TH057 Clade AE	BG1168.01 Clade B	JRCSF.JB Clade B	0013095-2.11 Clade C	16936-2.21 Clade C		
	WT	0.063	0.118	0.193	0.053	0.059	0.044	0.061	
FRH1	N30A	0.062	0.109	0.181	0.040	0.035	0.019	0.051	1
	CDRH1	0.168	0.511	1.06	0.152	8.05	0.316	0.414	7
	W47A	0.304	>50	>50	1.74	>50	>50	50.000	220
	W50A	0.941	>50	>50	>50	>50	>50	50.000	870
	K52A	0.038	0.161	0.153	0.175	0.150	0.011	0.152	2
CDRH2	K53A	0.032	0.175	0.133	0.182	0.167	0.013	0.148	2
	F54A	0.125	>50	0.491	0.344	3.77	0.292	0.418	7
	G55A	0.073	1.36	0.230	0.108	0.554	0.069	0.169	3
	V57A	0.110	14.7	0.212	0.241	3.17	0.044	0.227	4
	N58A	0.452	>50	>50	0.346	>50	>50	50.000	270
FRH3	Y59A	0.086	2.95	0.393	0.270	2.11	0.163	0.332	5
	H61A	0.038	0.161	0.506	0.052	0.174	0.013	0.107	2
	Q64A	0.034	0.177	0.102	0.037	0.079	0.017	0.058	1
	L69A	0.041	0.180	0.133	0.081	0.073	0.017	0.067	1
	R71A	0.716	>50	>50	17.2	>50	>50	50.000	270
CDRH3	I73A	0.068	0.206	0.201	0.085	0.085	0.014	0.092	2
	Y74A	0.045	0.371	0.266	0.071	0.127	0.012	0.099	2
	L97A	0.053	0.100	0.111	0.035	0.087	0.012	0.077	1
	D99A	0.064	0.410	0.184	0.053	0.031	0.017	0.059	1
	G100A	0.069	0.201	0.177	0.041	0.079	0.013	0.074	1
W100CA	S100AA	0.072	0.090	0.150	0.029	0.265	0.013	0.081	1
	S100BA	0.051	0.118	0.135	0.053	0.057	0.012	0.055	1
	W100CA	0.845	>50	>50	>50	>50	>50	50.000	270
FRL1	I2A	0.056	2.14	1.04	0.101	1.13	0.014	0.571	9
	Q3A	0.045	0.131	0.130	0.027	0.047	0.014	0.046	1
	G28A	0.141	>50	14.1	1.16	14.2	0.021	7.630	133
CDRL1	I29	0.068	6.43	0.559	0.211	1.04	0.039	0.385	6
	G30	0.049	2.96	1.87	0.381	0.907	0.014	0.644	11
	D32	0.050	>50	4.69	0.484	12.3	0.014	2.587	42
	V90	0.038	1.91	0.412	0.082	0.990	0.014	0.252	4
	L91	0.191	>50	>50	>50	>50	1.42	50.000	270
CDRL3	E96	0.334	2.47	2.53	0.193	4.72	0.584	1.527	7

FIG. 6C

FIG. 6D

VRC27 Region	VRC27 Variant ID	Neutralization IC ₅₀										Median IC ₅₀ (µg/ml) ^a	Fold Change ^b
		0439.v5.c1 Clade A	93TH057 Clade A	BG1168.01 Clade B	JRC5F.JB Clade B	0013095-2.11 Clade C	16936-2.21 Clade C	0013095-2.11 Clade C	16936-2.21 Clade C	0013095-2.11 Clade C	16936-2.21 Clade C		
	WT	0.278	0.427	0.678	0.295	0.135	0.213	0.198	0.213	0.213	0.213	0.287	
FRH1	N30A	0.223	0.379	0.632	0.219	0.151	0.151	0.135	0.151	0.151	0.151	0.221	1
	CDRH1	0.617	9.28	4.47	1.78	>50	>50	>50	>50	>50	>50	6.875	24
	W47A	1.92	>50	>50	11.0	>50	>50	>50	>50	>50	>50	50.000	175
	W50A	8.05	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	50.000	175
	K52A	0.267	0.684	1.02	0.886	0.852	0.164	0.852	0.164	0.164	0.164	0.768	3
CDRH2	K53A	0.272	0.554	0.757	0.813	0.819	0.145	0.819	0.145	0.145	0.145	0.656	2
	F54A	0.613	>50	2.35	1.78	>50	4.27	>50	4.27	4.27	4.27	3.310	12
	G55A	0.351	26.7	1.46	0.634	12.8	0.705	12.8	0.705	0.705	0.705	1.083	4
	V57A	0.573	>50	1.74	9.00	>50	4.80	>50	4.80	4.80	4.80	6.800	24
	N58A	2.94	>50	>50	4.07	>50	>50	>50	>50	>50	>50	50.000	175
FRH3	Y59A	0.379	>50	1.87	1.47	4.38	1.38	4.38	1.38	1.38	1.38	1.720	6
	H61A	0.236	0.706	3.98	0.357	1.29	0.326	1.29	0.326	0.326	0.326	0.532	2
	Q64A	0.216	0.637	0.454	0.238	0.353	0.110	0.353	0.110	0.110	0.110	0.290	1
	L69A	0.266	0.533	0.821	0.322	0.300	0.187	0.300	0.187	0.187	0.187	0.311	1
	R71A	5.04	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	50.000	175
CDRH3	I73A	0.395	0.778	1.23	0.422	0.591	0.214	0.591	0.214	0.214	0.214	0.507	2
	Y74A	0.438	2.41	1.73	0.521	1.31	0.262	1.31	0.262	0.262	0.262	0.916	3
	L97A	0.299	0.324	0.638	0.301	0.286	0.188	0.286	0.188	0.188	0.188	0.300	1
	D99A	0.340	2.16	1.03	0.232	0.158	0.239	0.158	0.239	0.239	0.239	0.290	1
	G100A	0.335	0.665	1.22	0.350	0.285	0.190	0.285	0.190	0.190	0.190	0.343	1
CDRL1	S100AA	0.487	0.298	0.602	0.312	4.12	0.429	4.12	0.429	0.429	0.429	0.448	2
	S100BA	0.346	0.339	0.704	0.270	0.340	0.311	0.340	0.311	0.311	0.311	0.340	1
	W100CA	7.06	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	50.000	175
	I2A	0.329	>50	8.52	1.09	>50	0.581	>50	0.581	0.581	0.581	4.805	17
	Q3A	0.267	0.455	0.687	0.189	0.177	0.087	0.177	0.087	0.087	0.087	0.228	1
CDRL3	G28A	0.603	>50	>50	>50	>50	1.41	>50	1.41	1.41	1.41	50.000	175
	I29	0.348	>50	3.66	1.07	24.2	0.808	24.2	0.808	0.808	0.808	2.365	8
	G30	0.446	34.7	13.3	15.6	7.79	0.304	7.79	0.304	0.304	0.304	10.545	37
	D32	0.343	>50	>50	38.4	>50	0.137	>50	0.137	0.137	0.137	44.700	175
	V90	0.293	31.0	2.05	0.644	9.97	0.449	9.97	0.449	0.449	0.449	1.352	5
CDRL3	L91	1.03	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	50.000	175
	E96	1.04	>50	11.5	0.898	>50	3.89	>50	3.89	3.89	3.89	7.595	27

FIG. 6E

VRC01 Region	VRC01 Variant ID	Neutralization IC ₅₀				Median IC ₅₀ (µg/ml) ^a	Fold Change ^b
		0439.V5.c1 Clade A	93TH057 Clade AE	BG1168.01 Clade B	JRCSF.JB Clade B	0013095-2.11 Clade C	16936-2.21 Clade C
	WT	0.249	0.363	0.874	0.206	0.092	0.166
FRH1	I30A	0.272	0.486	3.05	0.279	0.132	0.087
	CDRH1	0.188	0.234	0.912	0.209	0.106	0.116
	FRH2	0.288	0.411	>50	0.558	0.347	0.311
	W47A	0.302	0.445	>50	0.275	0.206	0.302
	W50A	0.224	0.157	1.05	0.157	0.136	0.073
CDRH2	K52A	0.156	0.214	0.241	0.348	0.163	0.122
	R53A	0.249	0.334	0.469	0.395	0.198	0.214
	G54A	0.591	1.23	>50	1.08	0.441	0.856
	G55A	0.107	0.207	0.523	0.139	0.032	0.071
	V57A	0.153	0.278	>50	0.151	0.131	0.081
CDRH3	N58A	0.128	0.188	0.995	0.161	0.040	0.105
	Y59A	0.227	0.282	2.33	0.387	0.100	0.246
	R61A	0.066	0.134	0.424	0.119	0.063	0.090
	P62A	0.161	0.216	0.887	0.119	0.126	0.066
	Q64A	0.394	0.468	1.24	0.396	0.202	0.267
FRH3	M69A	0.754	1.41	>50	2.67	1.02	1.20
	R71A	0.389	0.809	>50	0.935	0.311	0.399
	V73A	0.245	0.451	20.3	0.243	0.150	0.196
	Y74A	0.136	0.220	0.930	0.103	0.060	0.076
	D99A	0.344	0.325	>50	0.702	0.646	0.470
CDRH3	Y100A	0.118	0.126	1.70	0.168	0.050	0.092
	N100AA	4.10	>50	>50	>50	>50	>50
	W100BA	0.097	0.117	0.188	0.083	0.049	0.054
	V3A	0.185	0.208	0.258	0.166	0.085	0.148
	Q27A	0.402	0.398	>50	0.352	0.210	0.265
CDRL1	Y28A	0.142	0.152	0.259	0.114	0.046	0.038
	S30A	0.244	5.18	>50	5.10	>50	1.06
	Y91A	0.138	>50	>50	0.166	4.74	0.028
	E96A	0.087	0.129	12.9	0.082	0.045	0.029
	F97A						
CDRL3							

FIG. 6F

VRC01 Region	VRC01 Variant ID	Neutralization IC ₈₀						Median IC ₈₀ (µg/ml) ^a	Fold Change ^b
		0439.v5.c1 Clade A	93TH057 Clade AE	BG1168.01 Clade B	JRCSF.JB Clade B	0013095-2.11 Clade C	16936-2.21 Clade C		
	WT	1.06	1.30	3.36	0.727	0.278	0.731	0.896	
FRH1	I30A	1.14	1.60	23.9	1.50	>506	0.960	1.320	1
	CDRH1	0.572	0.728	5.03	0.709	0.346	0.654	0.682	1
	FRH2	0.917	1.32	>50	1.53	1.30	1.05	1.310	1
	W47A	0.760	2.09	>50	1.08	1.13	1.56	1.345	2
	W50A	0.474	0.517	8.28	0.751	0.628	0.426	0.573	1
CDRH2	K52A	0.495	0.591	0.922	1.27	0.572	0.472	0.582	1
	R53A	0.749	0.888	1.56	1.10	0.573	0.751	0.809	1
	G54A	1.48	3.62	>50	3.82	1.32	2.51	3.065	3
	G55A	0.309	0.625	4.86	0.847	0.166	0.281	0.467	1
	V57A	0.633	1.21	>50	1.08	0.564	0.534	0.857	1
	N58A	0.389	0.605	15.0	0.674	0.171	0.432	0.519	1
	Y59A	0.721	0.910	17.2	>50	0.378	1.19	1.050	1
	R61A	0.402	0.535	1.79	0.474	0.231	0.450	0.462	1
	P62A	0.738	0.758	3.53	0.617	0.407	0.510	0.678	1
	Q64A	1.08	1.25	5.46	1.52	0.651	1.06	1.165	1
FRH3	M69A	1.74	2.50	>50	8.86	3.97	4.09	4.030	5
	R71A	1.13	2.67	>50	3.73	1.23	2.17	2.420	3
	V73A	0.864	1.70	>50	1.26	0.599	1.56	1.410	2
	Y74A	0.455	0.518	2.26	0.381	0.213	0.373	0.418	0
	D99A	1.04	1.17	>50	2.19	2.20	1.53	1.860	2
CDRH3	Y100A	0.362	0.358	>50	0.399	0.270	0.344	0.360	0
	N100AA	26.5	>50	>50	>50	>50	>50	50.000	56
	W100BA	0.361	0.337	0.551	0.299	0.181	0.242	0.318	0
CDRL1	V3A	0.555	0.541	0.949	0.540	0.283	0.515	0.541	1
	Q27A	1.21	1.29	>50	1.27	0.915	0.844	1.240	1
	Y28A	0.354	0.473	0.921	0.423	0.181	0.316	0.389	0
	S30A	1.19	38.0	>50	34.2	>50	7.50	36.100	40
	Y91A	0.625	>50	>50	1.88	>50	0.292	25.940	29
CDRL3	E96A	0.279	0.452	>50	0.357	0.198	0.168	0.318	0
	F97A								

FIG. 7

N6 Region	N6 Variant ID	Neutralization IC ₅₀										Median IC ₅₀ (μg/ml) ^a	Fold change ^b	Breadth %	
		VRC01-Resistant Viruses					VRC01-Sensitive Viruses								
		6540.v4.c1	T750-4	HO88.8	6831.V3.C10	DU422.01	X2088.c9	BG1168.01	CAAN.A2						
FRH1	WT	0.041	0.044	2.37	0.303	0.005	0.100	0.207	0.489				0.109		100
	T28A	0.042	0.018	26.0	0.254	>50	0.110	0.267	0.163				0.185	2	83
	T30A	0.050	0.004	5.18	0.017	0.037	0.074	0.237	0.180				0.062	1	100
	I33A	22.3	0.183	>50	0.438	>50	0.130	0.319	0.276				11.369	100	67
	F35A	0.149	0.140	>50	0.229	0.210	0.130	0.192	0.326				0.180	2	83
FRH2	W47A	>50	>50	>50	34.2	5.84	34.4	0.709	0.682				42.200	100	50
	W50A	>50	48.1	>50	>50	0.075	>50	0.280	0.291				50.000	100	33
	K52A	>50	0.073	>50	0.045	0.408	0.183	0.416	0.259				0.759	7	67
	Q53A	0.043	0.011	1.18	0.157	2.65	0.110	0.205	0.340				0.234	2	100
	Y54A	1.02	0.055	>50	1.05	>50	0.224	0.459	0.358				1.035	10	87
CDRH2	G55A	2.01	0.054	>50	0.465	0.130	0.142	0.384	0.338				0.304	3	83
	V57A	4.39	0.012	>50	0.311	1.53	0.163	0.287	0.293				0.921	8	83
	N58A	>50	0.043	>50	8.34	0.074	0.183	0.234	0.268				4.262	39	67
	F59A	0.042	0.054	>50	0.088	>50	0.109	0.460	0.229				0.785	7	87
	G60A	0.069	0.017	>50	0.258	5.17	0.099	0.308	0.178				0.164	2	83
FRH3	G61A	0.054	0.015	5.85	0.215	19.1	0.193	0.213	0.207				0.145	1	100
	G62A	0.155	0.048	1.88	0.268	3.99	0.100	0.414	0.304				0.211	2	100
	R64A	>50	0.183	>50	7.20	1.44	0.112	0.674	0.293				4.320	40	67
	D85A	0.024	0.010	0.218	0.133	>50	0.057	0.132	0.145				0.100	1	83
	R71A	>50	31.0	>50	15.0	0.153	1.96	1.30	0.890				23.600	100	67
CDRH3	V73A	0.061	0.008	4.03	0.149	0.070	0.067	0.191	0.185				0.110	1	83
	Y74A	4.33	0.023	>50	0.538	0.054	0.208	0.348	0.255				0.373	3	100
	G99A	0.012	0.009	0.370	0.203	0.090	0.068	0.214	0.151				0.078	1	83
	D100A	4.09	0.003	>50	0.384	0.273	0.109	0.206	0.198				0.329	3	83
	S100AA	0.160	0.051	>50	0.156	3.38	0.106	0.273	0.209				0.179	2	83
FRL1	W100CA	>50	>50	>50	16.0	>50	>50	0.916	0.595				50.000	100	17
	Y1A	0.040	0.020	2.21	0.303	0.067	0.097	0.265	0.138				0.240	2	83
	I2A	0.018	0.022	>50	0.900	12.6	0.111	0.300	0.243				0.336	3	83
	Q27A	0.064	0.008	3.20	0.168	0.059	0.079	0.209	0.214				0.071	1	100
	G28A	0.016	0.013	>50	0.057	8.37	0.309	0.256	0.193				0.583	5	83
CDRL1	V29A	0.020	0.025	>50	0.449	1.65	0.069	0.375	0.148				0.268	2	83
	G30A	0.137	0.021	>50	0.626	0.036	0.165	0.413	0.296				0.406	4	83
	D32A	0.403	0.014	>50	0.685	4.39	0.153	0.303	0.245				0.534	5	83
	V90A	0.132	0.004	>50	0.538	2.29	0.125	0.343	0.212				0.335	3	83
	L91A	>50	0.013	>50	14.2	0.181	8.78	0.340	0.304				11.490	100	67
CDRL3	F86A	0.054	0.017	0.568	0.480	0.069	0.112	0.311	0.396				0.091	1	100

FIG. 8A

Antibody combination		IC50 (µg/ml)									
		VRC01-Resistant Viruses					VRC01-Sensitive Viruses				
Heavy chain	Light chain	6540.v4.c1	T250-4	HO86.8	6631.V3.C10	DU422.01	X2088.c9	BG1168.01	CAAN.A2		
VRC01	N6	0.041	0.014	0.445	0.375	0.02	0.015	0.031	0.080		
	VRC01	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.576	1.06		
	N6	0.053	0.045	>50	1.04	0.799	>50	0.156	0.211		
VRC27	N6	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.069		
	VRC27	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.180	0.264		
	N6	0.025	0.045	0.118	0.285	0.076	>50	0.114	0.278		
12A21	N6	>50	23.1	>50	>50	>50	>50	0.041	0.042		
	VRC27	>50	>50	>50	2.37	21.5	>50	0.094	0.539		
	N6	0.013	0.019	>50	3.11	9.4	0.314	0.124	3.71		
12A21	N6	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.158	11		

Antibody combination		Median IC50 (µg/ml)	Fold change	Breadth
Heavy chain	Light chain			
N6		0.025		100%
VRC01		50.00		0%
N6	VRC01	0.920		67%
VRC01	N6	50.00	1	0%
VRC27		50.00		0%
N6	VRC27	0.087		83%
VRC27	N6	50.00	1	17%
12A21		35.75		50%
N6	12A21	1.712		83%
12A21	N6	50.00	0.7	0%

FIG. 8B

Antibody	IC50 (µg/ml)						Median IC50 (µg/ml)	Fold change	
	VRC01-Resistant Viruses			VRC01-Sensitive Viruses					
	6540.v4.c1	T250-4	HO86.8	6631.V3.C10	DU422.01	X2088.c9	BG1168.01	CAAN.A2	
N6	0.019	0.014	0.143	0.045	0.030	0.045	0.031	0.048	0.018
VRC01	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.078	1.00	50.00
VRC01 G54Y _{NS}	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.056	1.31	50.00
VRC01 ARP60-62GGG _{NS}	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.53	3.23	50.00
VRC01 N6CDRH3	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	2.23	50.00
VRC07 N6CDRH3	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	2.18	50.00
VRC08 N6CDRH3	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	50.00
N6 Y54G _{VRC01}	0.014	0.045	>50	0.088	5.680	0.726	0.122	0.146	0.562
N6 GGG60-62ARP _{VRC01}	0.040	0.001	>50	0.054	0.146	0.150	0.146	0.006	0.248
N6 VRC01CDRH1	>50	>50	>50	>50	>50	2.06	0.111	0.294	50.00
N6 VRC01CDRH2	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.076	0.125	50.00
N6 VRC01CDRH3	>50	4.520	>50	0.065	6.130	0.191	0.116	0.484	5.33
N6 VRC07CDRH3	47.3	>50	>50	>50	46.5	33.7	0.045	1.000	48.25
N6 VRC08CDRH3	>50	>50	>50	14.5	>50	1.40	0.045	0.245	50.00
N6/VRC01FRH1	0.110	0.004	0.019	0.040	>50	0.030	0.016	0.107	0.03
N6/VRC01FRH2	0.005	0.003	0.061	0.042	0.055	0.011	0.054	0.133	0.037
N6/VRC01FRH3	4.82	0.012	2.14	0.152	>50	0.107	0.120	0.309	1.146
N6 VRC01CDRL1	0.016	0.007	>50	>50	>50	>50	0.045	0.061	50.00
N6 VRC01CDRL2	0.043	0.006	0.024	0.035	0.030	0.034	0.057	0.163	0.032
N6 VRC01CDRL3	0.156	0.045	>50	0.130	0.110	0.123	0.180	0.442	0.132
N6 VRC01FRL1	0.425	0.106	16.9	0.642	4.79	1.14	0.134	1.01	0.89
N6 VRC01FRL2	0.006	0.011	0.009	0.160	0.069	0.070	0.067	0.023	0.040
N6 VRC01FRL3	0.001	0.006	>50	>50	>50	>50	0.030	0.044	50.00

FIG. 8C

Antibody	IC50 (µg/ml)						Median IC50 (µg/ml)	Fold change
	6540.v4.c1	T250-4	VRC01-Resistant Viruses HO86.8	6631.V3.C10	DU422.01	VRC01-Sensitive Viruses X2088.c9		
N6	0.011	0.014	0.140	0.038	0.032	0.015	0.018	
VRC01	>50	>50	>50	>50	>50	>50	50.00	
N6 QY53-54KF _{VRC01}	0.015	0.011	0.032	0.079	0.011	0.007	0.170	2
N6 F59Y _{VRC01}	0.01402	0.00932	4.06	0.03732	0.0035932	0.05493	0.280	2
N6 GGG60-62AHS _{VRC01}	0.023	0.023	50.000	0.030	0.467	0.070	0.108	16
N6H RD64-65QG _{VRC01}	8.24	0.1907	50	0.1907	3.596	0.04293	0.263	105
N6 VRC27CDRH1	0.229	0.023	>50	0.122	0.759	0.070	0.244	10
N6 VRC27CDRH2	0.121	1.57	>50	1.17	4.74	0.171	0.392	78
N6 VRC27CDRH3	0.005	0.015	>50	0.280	0.842	0.085	0.154	10
N6 VRC27FRH1	0.050	0.010	>50	0.061	10.5	0.181	0.096	21
N6 VRC27FRH2	0.040	0.041	5.21	0.262	0.246	0.143	0.437	11
N6 VRC27FRH3	0.043	0.040	>50	0.540	2.38	0.509	0.519	30
N6 VRC27CDRL1	0.075	0.019	0.104	0.100	0.007	0.001	0.216	4
N6 VRC27CDRL2	0.071	0.012	0.073	0.034	0.014	0.053	0.046	4
N6 VRC27CDRL3	0.178	0.013	0.021	0.077	0.007	0.102	0.021	5
N6 VRC27FRL1	0.0065	0.0097	0.120	0.005	0.041	0.001	0.003	0
N6 VRC27FRL2	0.040	0.010	0.790	0.031	0.019	0.056	0.066	3
N6 VRC27FRL3	0.019	0.009	>50	0.070	0.039	0.041	0.005	2
N6 N17CDRH1	0.034	0.020	37.3	0.035	1.74	0.038	0.123	2
N6 N17CDRH2	0.053	0.007	>50	0.040	0.011	0.034	0.000	2
N6 N17CDRH3	0.023	0.007	0.004	0.000	0.040	0.002	0.100	2
N6 N17FRH1	0.008	0.020	1.23	0.170	0.140	0.002	0.000	6
N6 N17FRH3	0.001	0.027	44.9	0.417	0.253	0.106	0.123	10
N6 N17CDRL1	0.022	0.010	0.190	0.024	0.073	0.043	0.023	1
N6 N17CDRL2	0.011	0.004	0.028	0.041	0.003	0.030	0.032	1
N6 N17CDRL3	0.109	0.000	0.047	0.104	0.073	0.193	0.001	5
N6 N17FRL1	0.003	0.004	1.67	0.112	0.102	0.143	0.038	6
N6 N17FRL2	0.027	0.013	1.32	0.057	0.014	0.035	0.023	2
N6 N17FRL3	0.046	0.011	0.180	0.040	0.025	0.027	0.007	2

FIG. 9

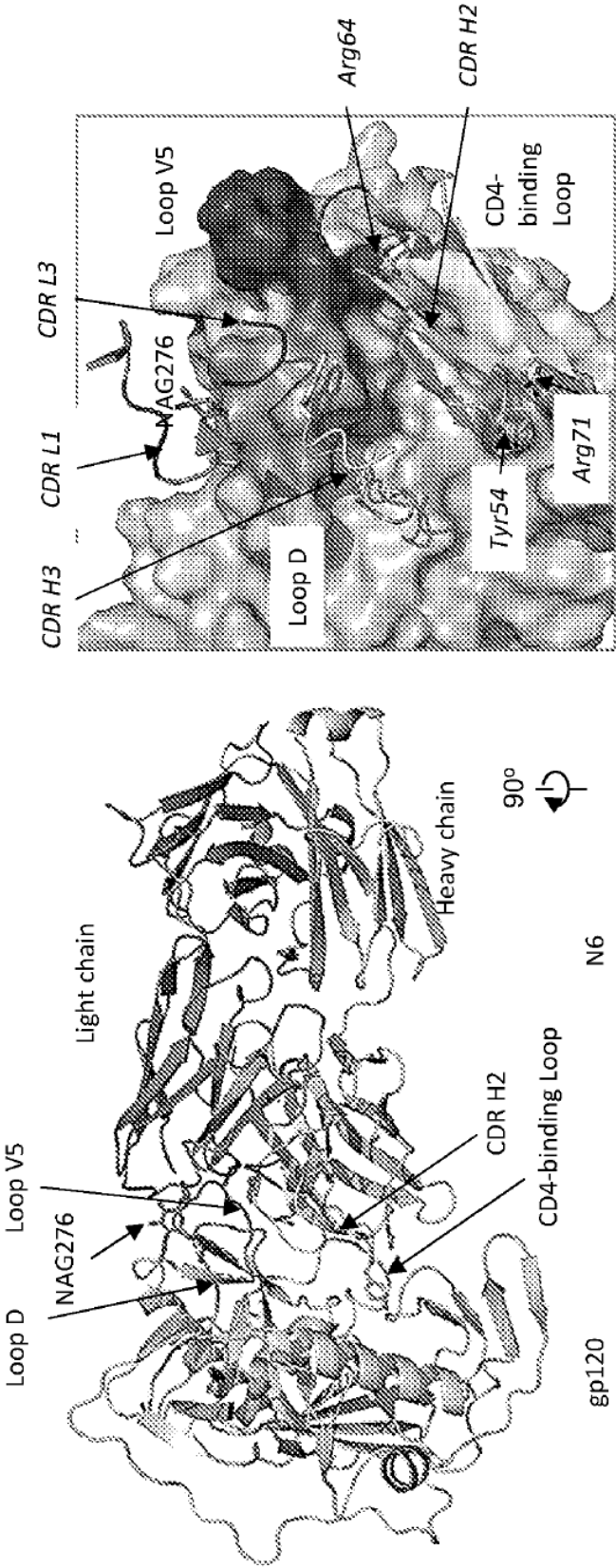


FIG. 10

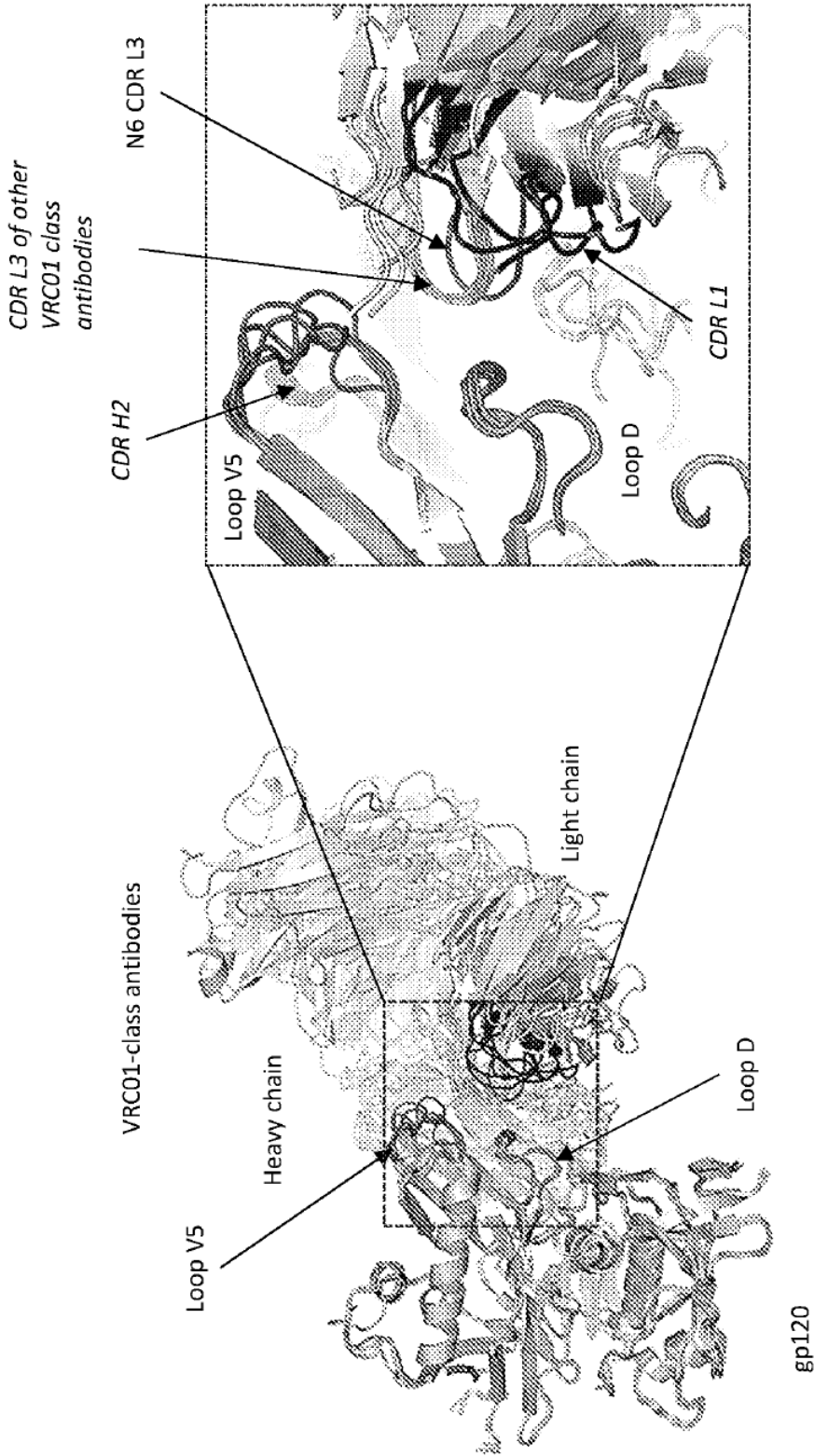


FIG. 11

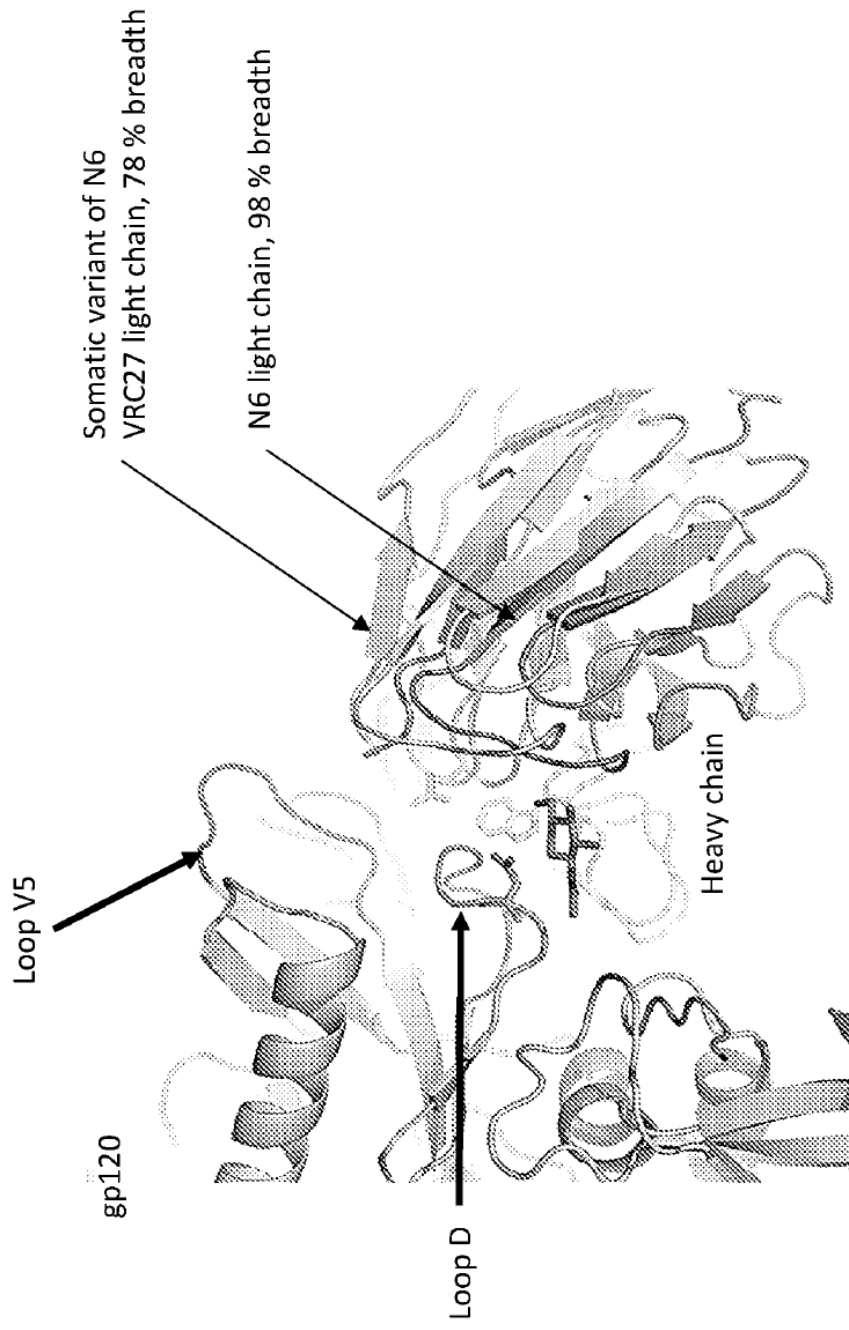


FIG. 12A

VRC01 resistant gp120

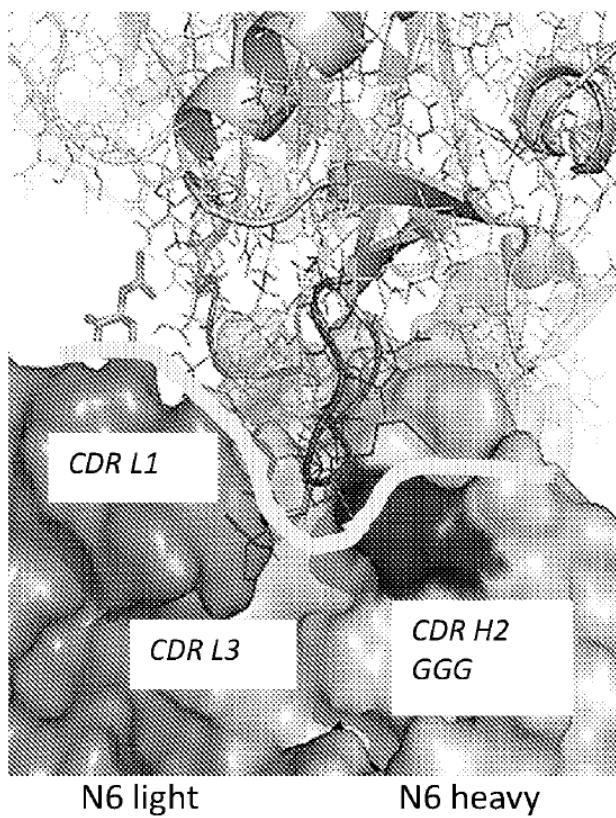
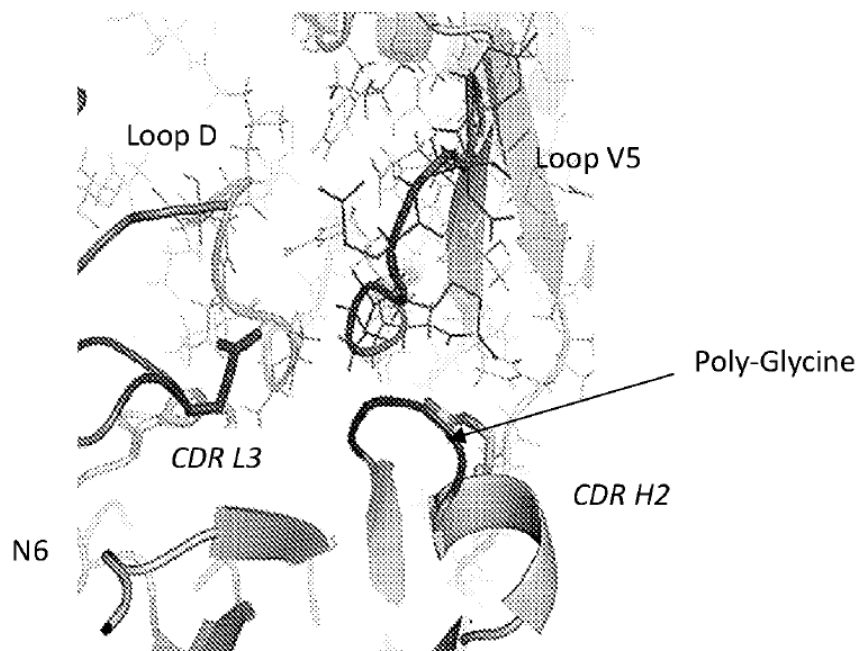


FIG. 12B

VRC01 resistant gp120

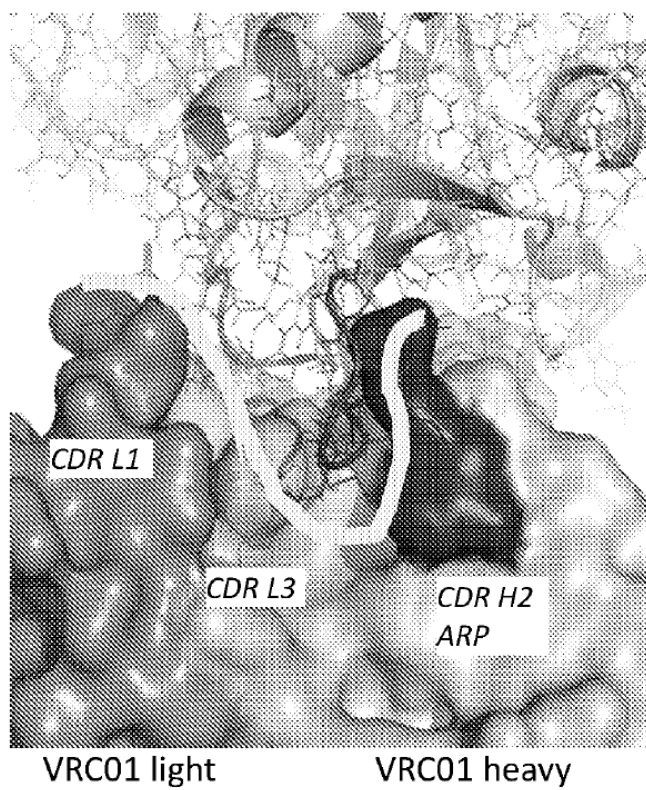
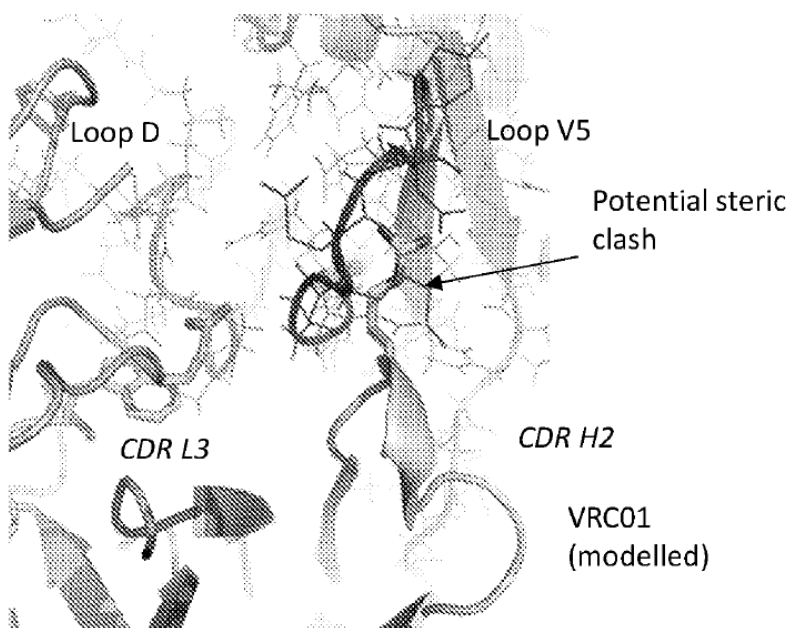


FIG. 13

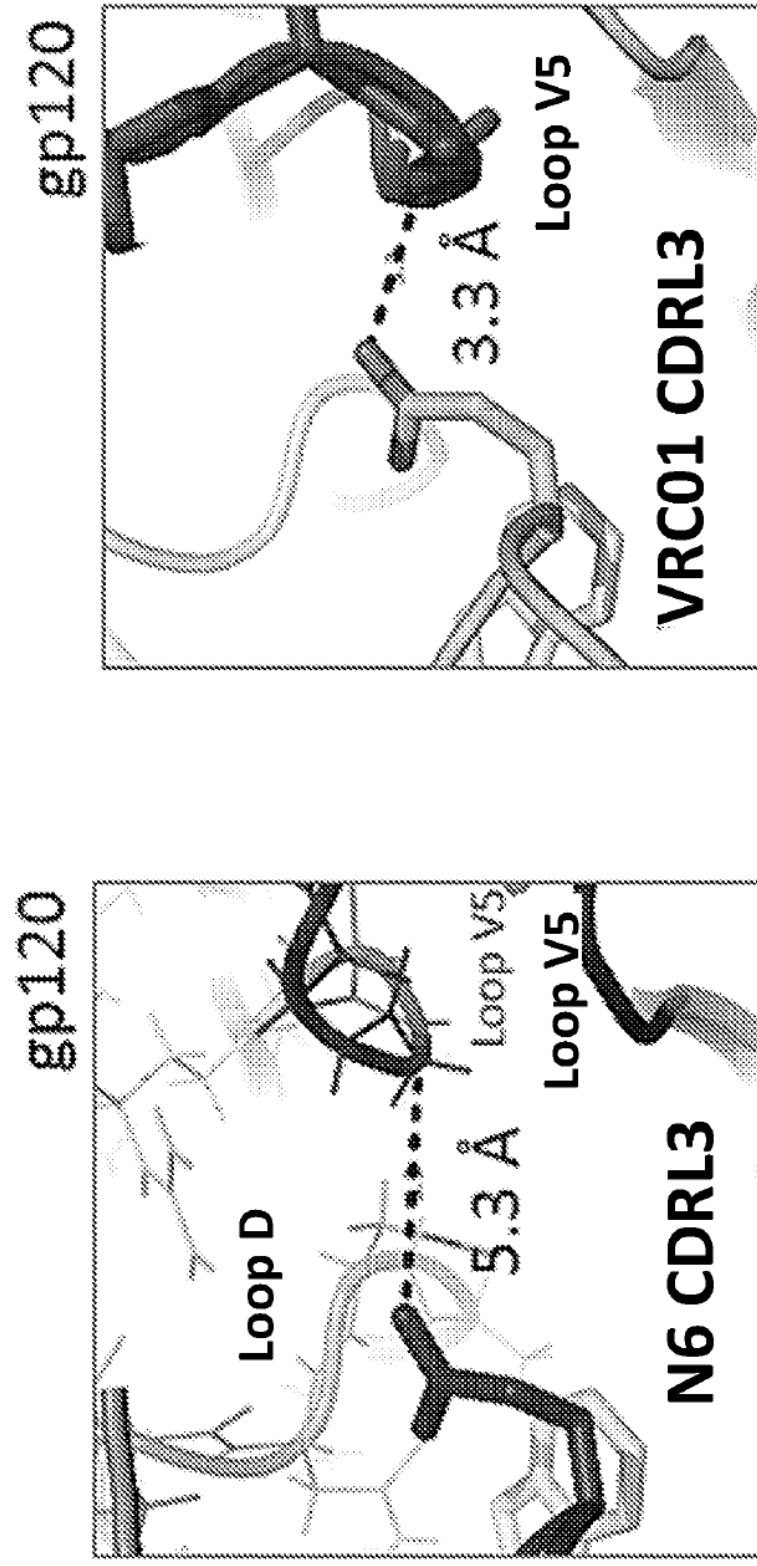
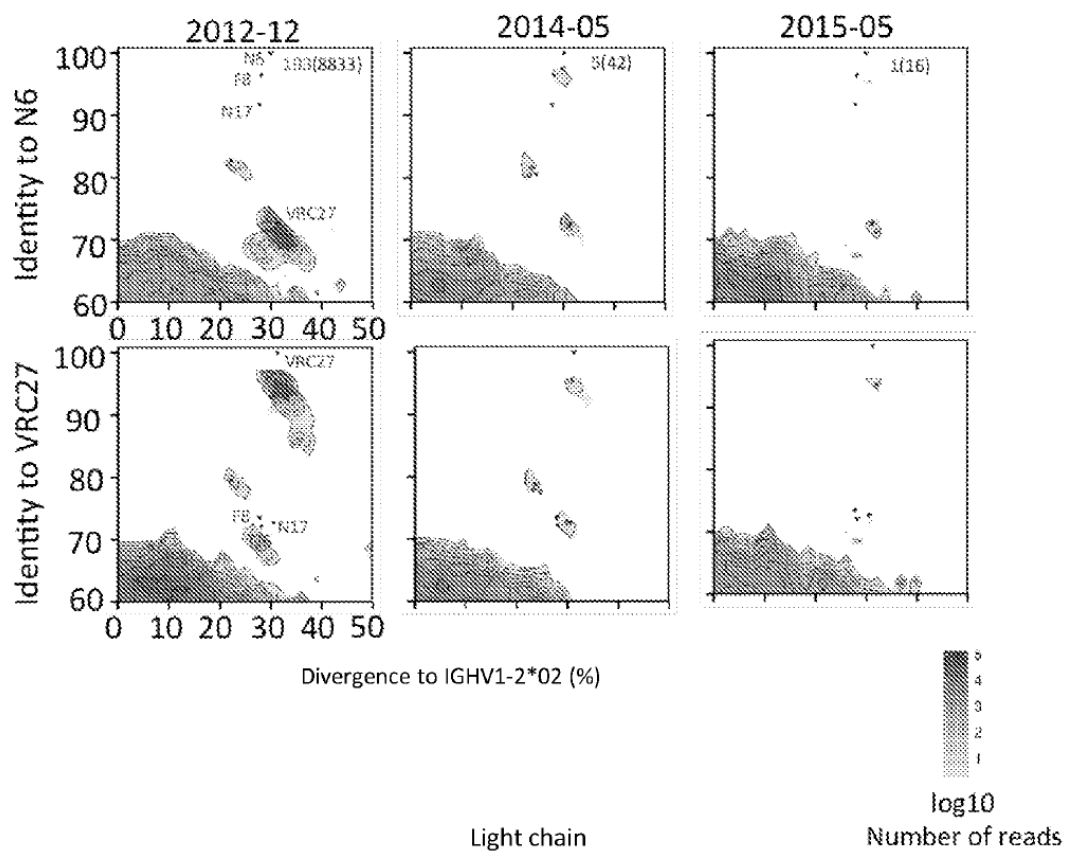


FIG. 14

Heavy chain



Light chain

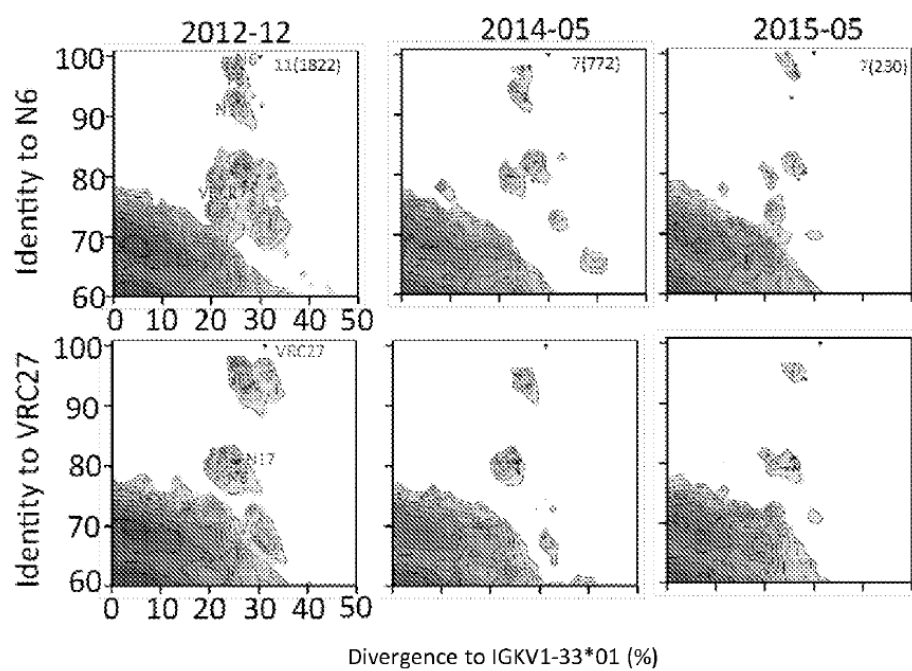


FIG. 15A

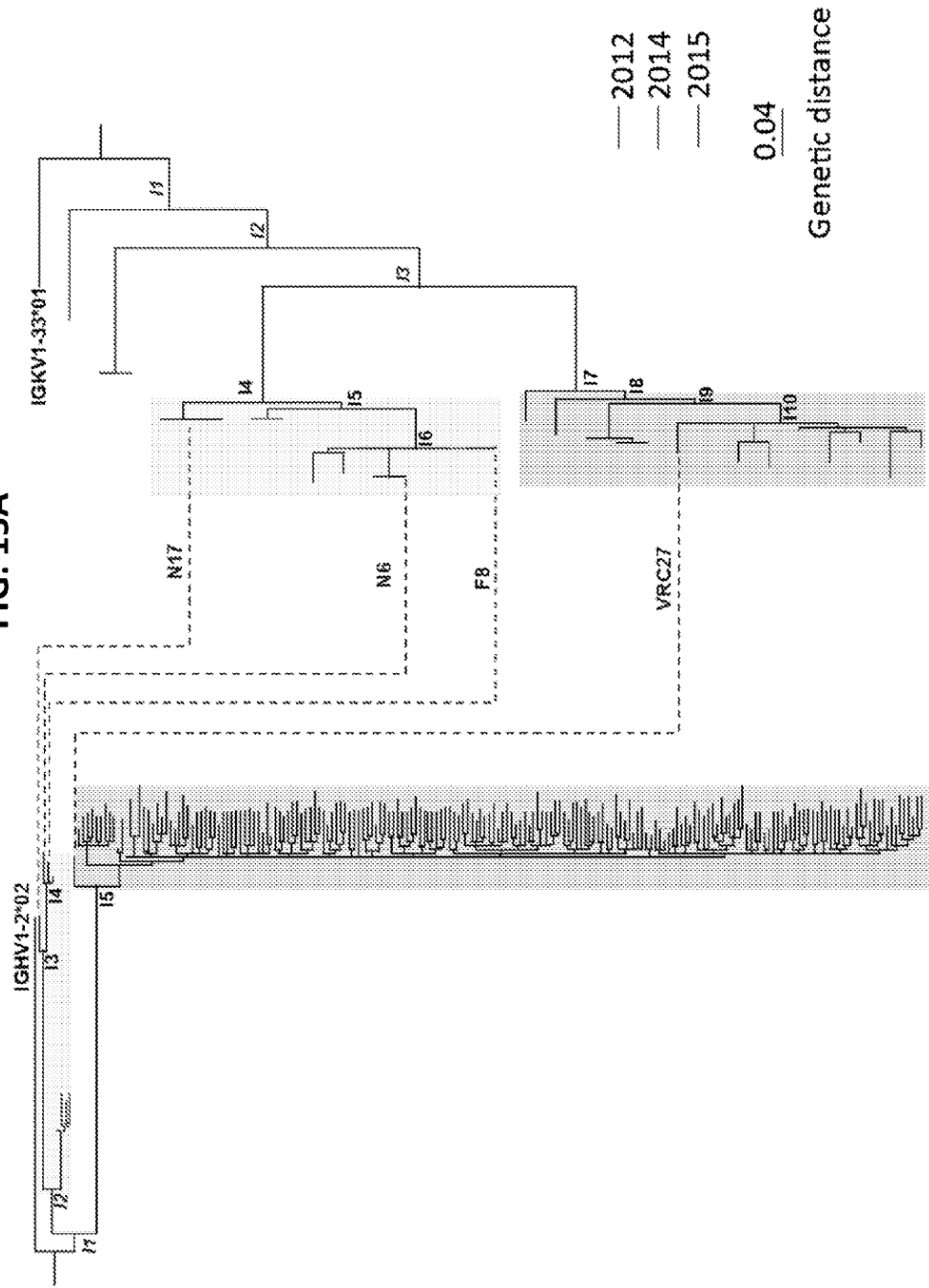


FIG. 15B

Heavy Chain																			
IGHV1-2*02																			
1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190
I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I

Kappa Chain																			
IGHV1-33*01																			
	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180
		FR1		CDR1	FR2	CDR2	FR3		FR4		CDR3	FR4							
I1	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	I	S	A	S	V	G	D	R	V
I2	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
I3	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
I4	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
I5	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
N6	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
I7	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
I8	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
I9	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
I10	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
VRC27	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

FIG. 16

Virus ID	Clade	N6	IC50 (µg/ml) ^a											
			Z258 NGS7	Z258 NGS8	Z258 NGS2	Z258 NGS4	Z258 NGS5	Z258 NGS1	Z258 NGS3	Z258 NGS6				
		N6 H + N6 K	2_2014_0017 3826 H mut + 1_2015_0006	2_2014_0017 3826 H mut + 1_2014_0001	2_2014_0017 3826 H mut + N6K	N6H + 1_2015_0006 5970L	N6H + 1_2014_0001 5094 L	2_2014_0017 3826 H + N6K	N6H + 1_2015_0010 6641 L	N6H + 1_2015_0021 7585 L				
1	8540.v4.c1	AC	0.014	0.045	0.019	0.038	0.070	0.034	0.071	0.034				
2	6545.V4.C1	AC	0.430	0.014	0.011	0.026	0.014	0.014	0.023	0.011				
3	620345.c1	AE	0.338	0.280	1.87	5.19	>50	1.24	>50	>50				
4	242-14	AG	0.256	0.362	0.947	0.736	0.897	0.573	13.5	>50				
5	T250-4	AG	0.009	0.011	0.009	0.006	0.005	0.018	0.007	0.003				
6	7185.18	B	0.709	0.924	1.13	1.94	1.31	1.39	>50	>50				
7	HQ86.8	B	0.445	0.112	0.003	0.034	>50	>50	>50	0.178				
8	6322.V4.C1	C	0.027	0.063	0.002	0.132	0.063	0.078	0.103	>50				
9	DU422.01	C	0.015	0.044	0.029	0.028	0.032	0.051	0.048	0.100				
10	6631.V3.C10	C	0.065	0.073	0.047	0.062	0.077	0.121	0.092	0.092				
11	TZA125.17	C	0.407	0.643	1.01	2.36	1.15	1.20	>50	>50				
12	CAP210.E8	C	12.2	6.76	27.4	28.8	24.1	>50	>50	>50				
13	DU172.17	C	0.016	0.043	0.045	0.111	0.076	0.053	0.105	2.15				
14	3817.v2.c59	CD	0.287	0.424	0.558	1.29	1.03	0.769	0.682	>50				
15	57128.vrc15	D	5.74	2.21	2.84	5.49	2.80	2.24	>50	>50				
16	X2088.59	G	0.046	0.052	0.041	0.067	9.61	0.251	0.051	0.100				
17	T278-50	AG	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50				
18	BL01.DG	B	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50				
19	6471.V1.C18	C	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50				
20	TV1.28	C	>50	5.45	7.11	18.5	1.63	>50	>50	>50				
Geometric Mean IC50 (µg/ml)			0.510	0.446	0.435	0.786	1.189	1.026	2.330	3.590				
Median IC50 (µg/ml)			0.373	0.321	0.753	1.015	1.227	0.984	31.765	50.000				
Breath			80%	85%	85%	85%	75%	70%	50%	40%				

Calculate the resistant viruses with a value of 50

FIG. 17

Antibody	IC50 (µg/ml)										Median IC50 (µg/ml)	Fold change	Breadth (%)
	VRC01-Resistant Viruses					VRC01-Sensitive Viruses							
	6540.V4.c1	T250-4	HO86.8	631.V3.C1	DU422.01	X2088.c9	BG1168.01	CAAN.A2					
I1	5.23	>25	>25	>25	>25	>25	0.191	0.529		50.00	23.57	17	
I2	19.1	>25	>25	>25	>25	24.6	0.175	0.589		50.00	23.57	33	
I3	0.054	0.019	>25	0.117	1.14	0.036	0.115	0.242		0.086	5	83	
I4	0.014	0.017	0.095	0.054	0.037	0.041	0.077	0.203		0.039	2	100	
N6	0.011	0.014	0.445	0.065	0.020	0.015	0.031	0.066		0.018	1	100	

FIG. 18

	1	10	20	30	40	5052A	57
Heavy Chain	FR1			CDR1	FR2	CDR2	
IGHV1-2*02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT			GYMH	WVRQAPGQGLEWMG	WINPNSGGT	
N6	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFT			AHILF	WFRQAPGRGLEWVG	WIKPQYGAV	
2_2014_00173626_H	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFT			AHILF	WFRQAPGRGLEWVG	WIKPQYGAV	
2_2014_00173626_H Mt	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFT			AHILF	WFRQAPGRGLEWVG	WIKPQYGAV	
	60	70	8082ABC	90	100ABCDE102	110113	
Heavy Chain	CDR2		FR3	CDR3		FR4 (HJ5*01)	
IGHV1-2*02	NYAQKFQG		RVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAR	AYCGGDCYNWFDS		WGQGTILVTVSS	
N6	NFGGGFRD		RVTLTRDVYREIAYMDIRGLKPDDTAVYYCAR	DRSYGDS SS WALDA		WGQGT TV VVSA	
2_2014_00173626_H	NFGGGFRD		RVTLTRD I YREIAYMDIRGL KL DDTAVYYCAR	DRSYGDS SS WALDA		WGQGT TV VVVS	
2_2014_00173626_H Mt	NFGGGFRD		RVTLTRD I YREIAYMDIRGL KL DDTAVYYCAR	DRSYGDS SS WALDA		WGQGT TV VVSA	
	1	10	20	30	40	5052	
Kappa Chain	FR1			CDR1	FR2	CDR2	
IGKV1-33*01	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITC			QASQDISNYLN	WYQQKPGKAPKLLIY	DASNLET	
N6	YIHVTQSPSSLSVSI G DRVTINC			QTSQGVGSD L H	WYQHKGPRAPKLLIH	HTSS V ED	
1_2015_00106641_L	YIHVTQSPSSLSVSI G DRVTINC			QTSQGVGSD L H	WYQHKGPR D PKLLIR	HTT S VED	
1_2015_00065970_L	YIHVTQSPSSLSVSI G DRVTINC			QTSQGVGSD L H	WYQHKGPRAPKLLIH	H A SSV D D	
1_2014_00019094_L	YIHVTQSPSSLSVSI G DRVTINC			QTSQGVGSD L H	WYQHKGPRAPKLLIH	H A SSV E D	
1_2015_00217585_L	YIHVTQSPSSLSVSI G DRVTINC			QTSQ G FGRD L H	WYQHKGPRAPKLLIH	HAPY V DD	
	60	70	80	90	100	107	
Kappa Chain	FR3			CDR3	FR4 (KJ5*01)		
IGKV1-33*01	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYC			QQYDNLPIIT	FGQGRLEIK		
N6	GVPSRFSGSG F H T SFNL T ISDLQADDIATYYC			QVL----QF	FGRGSR L HIK		
1_2015_00106641_L	GVPSR V SGSG F H T SFNL T ISDLQADDIATYYC			QVL----QF	FGRGSR L HIK		
1_2015_00065970_L	GVPSRFSGSG F H T SFNL T IN D LQADDIATYYC			QVL----QF	FGRGSR L HIK		
1_2014_00019094_L	GVPSRFSGS T FHTSFNL T IN D LQADDI G TYYC			QVL----SF	FGRGSR L D T K		
1_2015_00217585_L	GVPSRFSGSG F H T SFNL T IN D LQADDIATYYC			QVL----QF	FGRGSR L HIK		

(11) **9461**

(97) EP3370756 / 08/04/2020

(96) 16802132.7 / 04/11/2016

(22) 26/05/2020

(21) AL/P/ 2020/336

(54) **KOMBINIM I CANRENOATE DHE EKSENATIDE**

05/11/2020

(30) 20150100486 06/11/2015 GR

(71) Genesis Pharma SA

270 Kifissias Avenue, 15232 Athens, GR

(72) VOGIATZIS, George (Genesis Pharma SA270 Kifissias Avenue, 15232 Athens)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një kombinim që përfshin një modulator insuline, ku modulatori i insulinës është eksenatide ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një antagonist aldosterone, ku antagonisti aldosterone është kalium canrenoate.

2. Një kombinim sipas pretendimit 1, i cili përfshin të paktën një përbërës farmaceutik aktiv të mëtejshëm (API) të zgjedhur nga beta bllokuesi, një frenues renin-angiotensin, një statin (frenues HMG-CoA reduktaze), një frenues i aktivizimit ose grumbullimit platelet, një frenues fosfodiesteraze-3, një sensitizues kalcium, një antioksidant dhe një agjent anti-inflamator.

3. Një përbërje farmaceutike që përfshin një kombinim sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse dhe një transportues, hollues ose përsheptues farmaceutikisht i pranueshëm.

4. Një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 3 në një formë të përshtatshme për administrim parenteral, në mënyrë të preferuar administrim intravenoz.

5. Një produkt farmaceutik që përfshin një modulator insuline, ku modulatori i insulinës është eksenatide ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një antagonist aldosterone, ku antagonisti aldosterone është kalium canrenoate.

6. Një kombinim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 3 ose pretendimit 4, për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e një ose më

shumë dëmtimeve nga ishemia dhe/ose reperfuzioni, goditja ishemiike, ataku kardiak, infarkti miokardiak akut, asfiksia neonatale dhe shoku kardiogjenik, ose për përdorim në ofrimin e mbrojtjes kardiake kundër medikamenteve kardiotoksike.

7. Një kombinim ose përbërje farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 6 ku ishemia dhe/ose dëmtimi nga reperfuzioni është dëmtimi nga ishemia dhe/ose reperfuzioni i trurit, zemrës, mushkërisë, veshkës, në mënyrë të preferuar ishemia miokardiake, dëmtimi nga reperfuzioni miokardiak ose infarkti miokardiak akut.

8. Një kombinim ose përbërje farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 6 ose pretendimit 7 ku përbërësit janë për administrim intravenoz.

9. Një kombinim ose përbërje farmaceutike për përdorim sipas cdonjë prej pretendimeve 6 deri në 8 ku përbërësit janë për administrim gjatë reperfuzionit.

10. Një kombinim ose përbërje farmaceutike për përdorim sipas cdonjë prej pretendimeve 6 deri në 8 ku përbërësit janë për administrim para reperfuzionit.

11. Një kombinim ose përbërje farmaceutike për përdorim sipas cdonjë prej pretendimeve 6 deri në 8 ku përbërësit janë për administrim pas reperfuzionit.

12. Një produkt farmaceutik sipas pretendimit 5 për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e një ose më shumë prej këtyre më poshtë: ishemia dhe/ose dëmtimi nga reperfuzioni, goditja ishemiike, ataku kardiak, infarkti miokardiak akut, asfiksia neonatale dhe shoku kardiogjenik, ose për përdorim në ofrimin e mbrojtjes kardiake kundër medikamenteve kardiotoksike, ku përbërësit janë për administrim të njëkohshëm, radhazi ose të ndarë.

13. Një produkt farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 12 ku ishemia ose dëmtimi nga reperfuzioni është dëmtimi nga ishemia dhe/ose reperfuzioni i trurit, zemrës, mushkërisë, veshkës, në mënyrë të preferuar ishemia miokardiake, dëmtimi nga reperfuzioni miokardiak ose infarkti miokardiak akut.

14. Një produkt farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 12 ose pretendimit 13 ku përbërësit janë për administrim parenteral, në mënyrë të preferuar admintrim intravenoz.
15. Një produkt farmaceutik për përdorim sipas cdonjë prej pretendimeve 12 deri në 14 ku përbërësit janë për administrim gjatë reperfuzionit.
16. Një produkt farmaceutik për përdorim sipas cdonjë prej pretendimeve 12 deri në 14 ku përbërësit janë për administrim para reperfuzionit.
17. Një produkt farmaceutik për përdorim sipas cdonjë prej pretendimeve 12 deri në 14 ku përbërësit janë për administrim pas reperfuzionit.
18. Një produkt farmaceutik për përdorim sipas cdonjë prej pretendimeve 12 deri në 17 ku përbërësit janë për administrim të njëkohshëm.
19. Përdorimi i një kombinimi që përfshin një modulator insuline, ku modulatori i insulinës është eksenatide ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe një antagonist aldosterone, ku antagonisti aldosterone është kalium canrenoate, për trajtimin dhe/ose parandalimin e ishemisë dhe/ose dëmtimit nga reperfuzioni në një organ *ex vivo* përpara transplantimit.
20. Një përdorim sipas pretendimit 19 ku ishemia dhe/ose dëmtimi nga reperfuzioni është ishemia miokardiakë, dëmtimi nga reperfuzioni miokardiak ose infarkti miokardiak akut.
21. Një përdorim sipas pretendimit 19 ose pretendimit 20 ku përbërësit janë administruar përpara transplantimit.

(96) 14710757.7 / 03/03/2014

(22) 01/06/2020

(21) AL/P/ 2020/348

(54) **KOMPOZIMET FARMACEUTIKE TË THATA QË PËRFSHIJNË
NANOGRIMCAT E AGJENTIT AKTIV TË LIDHURA ME GRIMCAT MBARTËSE**
20/10/2020

(30) 201361772095 P 04/03/2013 US

(71) Besins Healthcare Luxembourg SARL

2-8 rue Julien Vesque, 2668 Luxembourg, LU

(72) LICHTY, Maynard Emanuel (3604 Lochнора Parkway, Durham, North Carolina 27705)
;GWOZDZ, Garry T. (432 Pine Street, Jim Thorpe, Pennsylvania 18229)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një kompozim farmaceutik i thatë që përfshin grimca të thata që përfshijnë

- nanogrimcat e agjentit farmaceutikisht aktiv,
- një lidhës, dhe
- grimcat e mbartësit të përbërë prej një mbartësi farmaceutikisht të pranueshëm të zgjedhur nga grupi i përbërë prej përbëhet nga celuloza mikrokristaline, celuloza kristaline, celuloza, α -celuloza, celuloza karboksimetil natriumi i ndërlidhur, vinil polivinil pirolidoni i ndërlidhur, polimeri karboksinitilili i ndërlidhur ose kripërat e tij, alkooli polivinil i ndërlidhur, poliidroksietilmetakrilati i ndërlidhur, niseshte hidroksipropil, niseshte karboksimetil, niseshte e kryqëzuar, amilaza, amilopektina, pektina, xhelatina, kazeina, çamçakëz Arab, çamçakëz tragakant dhe glukomanan; ku nanogrimcat e agjentit farmaceutikisht aktiv janë të lidhur me grimcat e mbartësit

2. Kompozimi farmaceutik i thatë i pretendimit 1, ku grimcat e thata janë grimca të thata me llak që përfshijnë nanogrimcat e agjentit farmaceutikisht aktiv, një lidhës, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, ku nanogrimcat e agjentit aktiv të ketë një diametër mesatar të madhësisë së grimcave para tharjes me llak më pak se rreth 1 mm); dhe deri në 10% të grimcave të thata me llak kanë një madhësi grimcash më të vogël se 10 mm), të paktën 50% të grimcave të thata me llak kanë një madhësi të grimcave të paktën rreth 15 mm), dhe të paktën 90% të grimcat e thata me llak kanë një madhësi të grimcave deri në rreth 55 mm).

3. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku agjenti aktiv është progesteron, ose një metabolit, derivativ ose prodrogë e tij.

4. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku agjenti aktiv është mometason ose mometason furoat.

5. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku lidhësi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej metilcelulozë hidroksipropil (HPMC), karboksimetilcelulozë natriumi (NaCMC), polakrilate dhe kripëra të tyre, alkil etere e celulozë siç karboksimetilcelulozës kalciumi, hidroksipropil celuloze (HPC, HPC-SL, dhe HPC-L), hidroksipropil metilcelulozë (HPMC), hipromeloze 2910, karboksimetilcelulozë natriumi (NaCMC), metilcelulozë, hidroksietilcelulozë, celulozë hidroksipropil, hidroksipropilmetilcelulozë ftalat, celuloza jokristaline, acidi oleik, glicerina, benzina e bardha, glicerina ester e kolofonit të hidrogjenizuar, glikolet polietileni, glikol propilen dhe polietileni glukoli 400.

6. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku nanogrimcat e agentit aktiv përbëhen prej agentit aktiv dhe në mënyrë opsionale ndihma e bluarjes zgjedhur nga grupi i përbërë prej polisorbat 20, polisorbat 80, dhe benzalkonium klorid.
7. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku agjenti aktiv përfshin rreth 10 deri në rreth 75 wt.%, rreth 40 deri në rreth 75 wt.%, rreth 25 deri në rreth 50 wt.%, ose rreth 1.0 deri në rreth 25.0 wt. %, ose rreth 5% deri në rreth 10% wt. të grimcave.
8. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku lidhësi përfshin rreth 1 deri në rreth 15 wt.% ose rreth 10.0 deri në 50.0 wt. % e grimcave të thara me llak.
9. Kompozimi farmaceutik I pretendimit 6, ku ndihma e bluarjes përfshin rreth 0.1 deri në rreth 5 wt.% të grimcave të thara me llak.
10. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku nanogrimcat e agentit farmaceutikisht aktiv përbëhen prej agentit aktiv.
11. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 2, ku grimcat e thara me llak përfshijnë:
 - rreth 40 deri në rreth 75 wt.% progesteron;
 - rreth 25 deri në rreth 50 wt.% MCC;
 - rreth 1 deri në rreth 15 wt.% HPMC; dhe
 - rreth 0.1 deri në rreth 5.0 wt.% polisorbat 20.
12. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 2, ku grimcat e thara me llak përfshijnë:
 - rreth 5 deri në rreth 10 wt.% mometason furoat;
 - rreth 60 deri në rreth 80 wt.% MCC;
 - rreth 20 deri në rreth 50 wt.% HPMC; dhe
 - rreth 0.05 deri në rreth 0.1 wt.% benzalkonium klorid.
13. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1 ose pretendimit 2, që përfshin më tej një ose më shumë eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.
14. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1 ose pretendimit 2, që përfshin më tej rreth 5.0 deri në 30.0 % wt./wt. të celulozës mikrokristaline që ka një diametër mesatar të madhësisë së grimcave nga rreth 30 deri në rreth 150 mm), niseshte, ose një përzierje e tyre dhe rreth 0.1 deri në 10 % wt./wt. fosfat tribazik kalciumi.
15. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku më shumë se 90% e agentit aktiv është lëshuar nga kompozimi brenda 60 minutave, kur testohet përmes testimit të shpërbërjes.
16. Një metodë për përgatitjen e një kompozimi farmaceutik të thatë siç përcaktohet në pretendimin 1; metoda e sipërpërmendur që përfshin hapat e kombinimit të nanogrimcave të agentit aktiv, lidhësit dhe mbartësit farmaceutikisht të pranueshëm për të formuar një pezulli ujore, dhe pezullia ujore e tharë me llak për të formuar grimca që përfshijnë nanogrimcat e agentit farmaceutikisht aktiv të lidhur për të formuar grimcat e mbartësit.
17. Metoda e pretendimit 16, ku nanogrimcat e agentit aktiv kanë një diametër mesatar të madhësisë së grimcave para tharjes me llak më pak se rreth 1 mm); deri në 10% të grimcave të thara me llak kanë një madhësi të grimcave më të vogël se 10 mm), të paktën 50%> e grimcave të thara me llak kanë një madhësi të grimcave prej të paktën rreth 15 mm), dhe të paktën 90% e grimcave të thara me llak kanë një madhësi të grimcave prej deri në rreth 55 mm).
18. Metoda e pretendimit 16 ose pretendimit 17, ku agjenti aktiv është progesteron, ose një metabolit, derivativ ose prodrogë e tij, ose mometason ose mometason furoat, mbartësi përfshin

celulozë mikrokristaline (MCC), dhe lidhësi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidroksipropil metil celuloza (HPMC) dhe karboksimetilcelluloza e natriumit (NaCMC).

19. Metoda e pretendimit 16, ku nanogrimcat e agjentit aktiv përftohen nga bluarje mediatike, bluarje me presion të lartë ose bluarje reaktive të grimcave më të mëdha për të prodhuar nanogrimca me një diametër mesatar të madhësisë së grimcave më pak se 1 mm)

20. Metoda e pretendimit 16, ku nanogrimcat e agjentit aktiv përftohen duke formuluar grimca më të mëdha agjentësh aktivë në një pezulli duke përfshirë një ndihmë bluarje dhe media e bluarjes dhe copëtimin e grimcave të agjentit aktiv në një madhësi më të vogël përmes gërryesit mekanik të krijuar nga nxitja e rruazave të mediave.

21. Metoda e pretendimit 16, ku nanogrimcat e agjentit aktiv mund të përgatitet nga një proces që përfshin:

- (a) formimi i një pezullimi që përfshin agjent aktiv, një ndihmë bluarje dhe ujë;
- (b) bluarja e pezullisë me një media të parë bluarëse;
- (c) bluarjen e pezullisë me një media të dytë bluarëse, ku media e parë e bluarjes ka një diametër që është më i madh se ai i medias së dytë të bluarjes; dhe
- (d) mbledhjen e nanogrimcave të agjentit aktiv të bluar nga pezullia, ku nanogrimcat e agjentit aktiv kanë një diametër mesatar të madhësisë së grimcave më pak se 1 mm).

(11) **9435**

(97) EP2814843 / 18/03/2020

(96) 13748708.8 / 13/02/2013

(22) 12/06/2020

(21) AL/P/ 2020/389

(54) **ANTITRUPA MONOKLONALË NJERËZORË NEUTRALIZUES IL- β**

20/10/2020

(30) 201201007 13/02/2012 SG

(71) Agency for Science, Technology and Research

1 Fusionopolis Way 20-10 Connexis, Singapore 138632, SG

(72) WANG, Cheng-I (8A Biomedical Grove30-00, Singapore 138648); GOH, Angeline (8A Biomedical Grove30-00, Singapore 138648); YEO, Siok Ping (8A Biomedical Grove30-00, Singapore 138648); MORTELLARO, Alessandra (8A Biomedical GroveLevel 3-4Immunos, Singapore 138648); BISWAS, Subhra Kumar (8A Biomedical GroveLevel 3-4Immunos, Singapore 138648); GINHOUX, Florent (8A Biomedical Grove03-06 Immunos, Singapore 138648) ;ZHONG, Pingyu (8A Biomedical GroveLevel 3-4Immunos, Singapore 138648)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një proteinë lidhëse e antigjenit specifik të izoluar IL-1 β që përfshin CDRs e mëposhtme:

- një rajon variabël zinxhiri i rëndë që përfshin CDRs H1 = DYYWS, H2 = EIDHSGSTNYNPSLKS, H3 = ASPSSGWTLDY; dhe

- një rajon variabël zinxhiri i lehtë që përfshin CDRs L1 = GDKLGDKFAF, L2 = LDNKRPS, L3 = YAWADTYEV.

2. Proteina lidhëse e antigjenit të izoluar të pretendimit 1, që përfshin një zinxhir të rëndë dhe/ose një zinxhir të lehtë, ku zinxhiri i rëndë përfshin

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTN
YNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARASPSSGWTLDYWGQGTL,

dhe zinxhiri i lehtë përfshin

QSVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKFAFWYQQKPGQSPVLVIYLDNKRPSGIPERFSGSN
SGNTATLTISGTQALDEADYYCYAWADTYEVFGGGTK.

3. Proteina lidhëse e antigjenit të izoluar e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku proteina e përmendur është një antitруп; opsionalisht

ku antitрупi i përmendur është monoklonal, poliklonal, bispecifik, multispecifik ose heterokonjugate; opsionalisht

ku antitрупi i përmendur është plotësisht njerëzor; opsionalisht

ku antitрупi i përmendur është i nënlojit IgG1, i nënlojit IgG2, i nënlojit IgG4, ose i nënlojit IgG3; opsionalisht

ku proteina e përmendur është një domein variabël i vetëm, një antitруп domein, një fragment lidhës antigjen, një fragment efektiv imunologjikisht, një zinxhir i vetëm Fv, një diatруп ose një antitруп bispecifik tetravalent (Tandab); opsionalisht

ku fragmenti i përmendur përfshin një zinxhir të rëndë që përfshin sekuencën

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTN
YNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARASPSSGWTLDYWGQGTL dhe

një zinxhir të lehtë që përfshin sekuencën

QSVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKFAFWYQQKPGQSPVLVIYLDNKRPSGIPERFSGSN
SGNTATLTISGTQALDEADYYCYAWADTYEVFGGGTK.

4. Proteina lidhëse e antigjenit të izoluar e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku proteina është rikombinant; opsionalisht

ku proteina lidhëse e përmendur përfshin më tej një agjent të zgjedhur nga grupi i përbërë nga një molekulë imunoadezioni, një agjent imazherie, një agjent terapeutik, dhe një agjent citotoksik; opsionalisht

ku agjenti i përmendur është një agjent imazherie i zgjedhur nga grupi i përbërë nga një radiolabel, një enzimë, një etiketë fluoreshente, një etiketë lumineshente, një etiketë biolumineshente, një etiketë manjetike, dhe biotin; opsionalisht

ku agjenti i përmendur është një agjent terapeutik ose citotoksik i zgjedhur nga grupi i përbërë nga një anti-metabolite, një agjent alkilate, një antibiotik, një faktor rritjeje, një citokine, një agjent anti-angiogjenik, një agjent anti-mitotik, një antracikline, toksin dhe një agjent apoptotik.

5. Proteina lidhëse e antigjenit të izoluar e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, për përdorim në trajtimin e kancerit, një sëmundje inflamatore ose një sëmundje autoimune të zgjedhur nga grupi i përbërë nga artriti, sëmundja inflamatore e zorrës, sëmundja e Crohn, artriti reumatid, cerma, diabeti, uveiti, sindromat periodike të lidhura me kriopirinin dhe aknet inflamatore.

6. Një përbërje që përfshin proteinën lidhëse të antigjenit të izoluar të çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4 dhe një transportues farmaceutikisht të pranueshëm.

7. Përbërja e pretendimit 6, që përfshin më tej një ose më shumë agjentë terapeutikë.

8. Një acid nukleik i izoluar që kodon proteinën lidhëse të antigjenit të izoluar të çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 5, ku acidi nukleik përfshin një sekuencë të parë që kodon rajonin variabël të zinxhirit të rëndë dhe një sekuencë të dytë që kodon rajonin variabël të zinxhirit të lehtë të proteinës lidhëse-të antigjenit të përmendur.

9. Një set i dy acideve nukleike të izoluara të cilat sëbashku kodojnë proteinën lidhëse të antigjenit të izoluar të pretendimit 1, ku:

- acidi nukleik i parë përfshin një sekuencë që kodon rajonin variabël të zinxhirit të rëndë të proteinës antigjen-lidhëse të përmendur, dhe
- acidi nukleik i dytë përfshin një sekuencë që kodon rajonin variabël të zinxhirit të lehtë të proteinës antigjen-lidhëse të përmendur.

10. Një vektor që përfshin acidin nukleik të izoluar të pretendimit 8, ose setin e acideve nukleike të pretendimit 9.

11. Një qelizë pritëse që përfshin acidin nukleik të izoluar të pretendimit 8, ose setin e acideve nukleike të pretendimit 9, ose vektorin e pretendimit 10.

12. Një metodë e prodhimit të proteinës lidhëse të antigjenit të izoluar e çdonjë prej pretendimeve 1-4, që përfshin kultivimin e qelizës pritëse sipas pretendimit 11 nën kushte të përshtatshme dhe rikuperimi i proteinës së përmendur nga ajo.

(11) **9428**

(97) EP3378188 / 08/04/2020

(96) 16802147.5 / 18/11/2016

(22) 26/06/2020

(21) AL/P/ 2020/430

(54) **METODË DHE SISTEM MBROJTJEJE KUNDËR KOPJIMIT TË
PAAUTORIZUAR (ANTIKLONIMI) METHOD AND SYSTEM**

20/10/2020

(30)

(71) Permanent Privacy Ltd.

Sea Meadow House Blackburne Highway Road Town, Tortola, VG

(72) YUEN, Pak Kay (9 1/F Pine PathKaktin VillageShatinN.T., Hong Kong)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë (200) për mbrojtjen e një objekti (10) nga kopjimi i paautorizuar, që përmban:

parashikimin e një gjenerator çelësash (410) për objektin (10);

që prodhon një çelës të parë dhe një të dytë (30, 40) dhe një dryn (60) për çelësat e parë dhe të dytë (30, 40);

depozitimin e çelësit të parë (30) në objekt (10);

depozitimin e çelësit të dytë (40) dhe një çelës me kohë në një bazë të dhënash (50) të ndarë nga objekti (10);

leximin e çelësat të parë dhe të dytë (30, 40);

duke bashkuar çelësat e parë dhe të dytë (30, 40);

që çelin drynin (60) me anë të një përputhjeje të dekriptimit në çelësat e parë dhe të dytë të bashkuar (30, 40) duke përdorur çelësin me kohë të depozituar;

prodhimin e një çelësi me kohë të ri, çelësa të tretë dhe të katërt dhe një dryn i ri (60);

që invalidon çelësat e parë dhe të dytë (30, 40) me drynin e ri (60);

që zëvendësojnë çelësin e parë (30) në objekt (10) me çelësin e tretë; dhe

zëvendësimin e si të çelësit me kohë ashtu dhe çelësit të dytë (40) në bazën e të dhënave (50) me çelësin me kohë të ri dhe çelësin e katërt, në të cilin

çelësi i parë (30) është zëvendësuar në objekt (10) me çelësin e tretë dhe çelësi me kohë dhe

çelësi i dytë (40) janë zëvendësuar në bazën e të dhënave (50) me çelësin me kohë të ri dhe

çelësin e katërt, pas çdo here që objekti (10) përdoret.

2. Metoda (200) e pretendimit 1, në të cilin objekti (10) është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

një pasaportë,

një kartë bankare,

një kartë elektronike udhëtimi,

një dokument elektronik i mbrojtur,

një kuti për smart TV,

një kuti për TV kabllor,

një automjet,
 një pjesë automjeti,
 një liçensë programi kompjuterik dhe
 një media digjitale.

3. Metoda (200) e pretendimit 2, në të cilin karta bankare është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

një kartë krediti,
 një kartë ATM,
 një kartë debiti,
 një kartë depozitimi dhe
 një kartë elektronike pagese.

4. Metoda (200) e pretendimit 2, në të cilin karta elektronike e udhëtimit është përzgjedhur nga grupi që konsiston në një kartë Oyster dhe një kartë Octoplus.

5. Metoda (200) e pretendimit 2, në të cilin liçenca e programit kompjuterik është përzgjedhur nga grupi që konsiston në një liçencë programi kompjuterik një liçencë programi kompjuterik automatizimi, një liçencë sistemi shfrytëzimi dhe një aplikacioni për telefon të lëvizsshëm.

6. Metoda (200) e pretendimit 2, në të cilin media digjitale është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

një lojë,
 muzikë,
 film,
 videoklip,
 televizion dhe
 seri televizive në linjë.

7. Metoda (200) e pretendimit 1, në të cilin çelësat e parë dhe të dytë (30, 40) janë prodhuar duke kriptuar informacionin e llogarisë me fjalëkalim kohor ose me çelës me kohë dhe duke ndarë informacionin e kriptuar të llogarisë në çelësat e parë dhe të dytë (30, 40).

8. Metoda (200) e pretendimit 7, në të cilin informacioni i llogarisë është informacion llogarie i një përdoruesi të objektit (10).

9. Një sistem (100, 300) për mbrojtjen e objektit (10) nga kopjimi i paautorizuar, që përmban:
 një memorja (302); dhe
 një procesor (304) i çiftuar me memorjen (302) dhe konfiguruar për:
 parashikimin e një gjeneratori çelësi (410) për objektin (10);
 prodhimin e një çelësi të parë dhe një të dytë (30, 40) dhe një dryn (60) për çelësat e parë dhe të dytë (30, 40);
 depozitimin e çelësit të parë (30) në objekt (10);
 depozitimin e çelësit të dytë (40) dhe një çelësi me kohë në bazën e të dhënave (50) të ndarë nga objekti (10);
 leximin e çelësive të parë dhe të dytë (30, 40);
 bashkimin e çelësive të parë dhe të dytë (30, 40);
 çeljen e drynit (60) me anë përputhjeje me dekriptimin e çelësive të parë dhe të dytë të bashkuar (30, 40) duke përdorur çelësin me kohë të depozituar;
 prodhimin e një çelësi me kohë të ri, një çelës të tretë dhe të katërt dhe një dryn të ri (60);
 invalidimin e çelësive të parë dhe të dytë (30, 40) me drynin e ri (60);
 zëvendësimin e çelësit të parë (30) në objekt (10) me çelësin e tretë; dhe
 zëvendësimin e çelësit me kohë dhe çelësit të dytë (40) në bazën e të dhënave (50) me çelësin me kohë të ri dhe çelësit të katërt, në të cilin
 çelësi i parë (30) është zëvendësuar në objekt (10) me çelësin e tretë dhe çelësi me kohë dhe çelësi me kohë dhe çelësi i dytë (40) janë zëvendësuar me bazën e të dhënave (50) me çelësin me kohë të ri dhe çelësin e katërt, pas çdo here që objekti (10) përdoret.

10. Sistemi (100, 300) i pretendimit 9, në të cilin objekti (10) është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

një pasaportë,
 një kartë bankare,
 një kartë elektronike udhëtimi,
 një dokument elektronik i mbrojtur,
 një kuti për smart TV,
 një kuti për TV kabllor,
 një automjet,
 një pjesë automjeti,
 një liçensë programi kompjuterik dhe
 një media digjitale.

11. Sistemi (100, 300) i pretendimit 10, në të cilin karta bankare është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

një kartë krediti,
 një kartë ATM,
 një kartë debiti,
 një karte depozitimi dhe
 një kartë elektronike pagese.

12. Sistem (100, 300) i pretendimit 10, në të cilin karta elektronike e udhëtimit është përzgjedhur nga grupi që konsiston në një kartë Oyster dhe kartë Octoplus.

13. Sistemi (100, 300) i pretendimit 10, në të cilin liçenca e programit kompjuterik është përzgjedhur nga grupi që konsiston në një liçencë programi kompjuterik një liçencë programi kompjuterik automatizimi, një liçencë sistemi shfrytëzimi dhe një aplikacioni për telefon të lëvizsshëm.

14. Sistemi (100, 300) i pretendimit 10, në të cilin media digjitale është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

një lojë,

muzikë,

film,

videoklip,

televizion dhe

seri televizive në linjë.

15. Sistemi (100, 300) i pretendimit 9, në të cilin çelësat e parë dhe të dytë (30, 40) janë prodhuar duke kriptuar informacionin e llogarisë duke përdorur një çelës me kohë të gjeneruar dhe duke ndarë informacionin e kriptuar të llogarisë në çelësat e parë dhe të dytë (30, 40).

16. Sistemi (100, 300) i pretendimit 15, në të cilin informacioni i llogarisë është informacioni i llogarisë së një përdoruesi të objektit (10).

17. Një aparaturë (400) për mbrojtjen e një objekti (10) nga kopjimi i paautorizuar, që përmban:
një pajisje kriptimi (402);

një lexues çelësi objekti (404) dhe një emetues lexuesi çelësi (406) të çiftuar me pajisjen e kriptimit (402) dhe konfiguruar për të lexuar një çelës objekt dhe një çelës emetues respektivisht; një çelës validues (408) çiftuar me pajisjen e kriptimit (402) dhe konfiguruar për të kriptuar ose dekriptuar çelësin objekt dhe çelësin emetues për të validuar çelësin objekt të çelësin emetues; një gjenerues çelësi (410) çiftuar me pajisjen e kriptimit (402) dhe konfiguruar për të gjeneruar një çelës me kohë dhe për të kriptuar ose dekriptuar çelësin objekt dhe çelësin emetues për të gjeneruar një kod kriptimi dhe ndarë në çelësin objekt dhe çelësin emetues; dhe një çelës përditësues çifutar me gjeneruesin e çelësit (410) dhe konfiguruar për të përditësuar çelësin objekt dhe çelësin emetues duke zëvendësuar objektin dhe çelësin emetues me një çelës objekt të ri dhe çelës emetues të ri, respektivisht dhe skartuar çelësin objekt dhe çelësin emetues, në të cilin

çelësi objekt është zëvendësuar me çelësin e ri objekt dhe çelësi emetues është zëvendësuar me çelësin e ri emetues, pas çdo here që objekti (10) përdoret.

(11) **9433**

(97) EP2555789 / 10/06/2020

(96) 11718957.1 / 08/04/2011

(22) 03/07/2020

(21) AL/P/ 2020/439

(54) **FRENIMIN E PEPTIDEVE TË DERIVUARA NGA TRANSKRIPTI 1 I NGJASHËM ME TREM (TLT-1) DHE PËRDORIMET E TYRE**

20/10/2020

(30) 10305364 08/04/2010 EP

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

101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, FR ;34 Cours Léopold CS 25233, 54052 Nancy Cedex, FR

(72) GIBOT, Sébastien (22 chemin de Nancy, 54110 Réméréville) ;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 polipeptid me 6 deri në 16 aminoacide që përfshin të paktën 6 aminoacide të njëpasnjëshme nga sekuenca e aminoacideve SEQ ID NO: 4 për përdorim në trajtimin e një gjendjeje inflamatore, ku polipeptidi i sipërpërmendur përfshin sekuencën e aminoacideve siç përcaktohet në SEQ ID NO: 8.

2. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 1 që përfshin një sekuencë aminoacide siç përcaktohet në SEQ ID NO: 9.

3. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 1 i përbërë prej një sekuence aminoacide siç përcaktohet në SEQ ID NO: 9.

4. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 1 i përbërë prej një sekuence aminoacide siç përcaktohet në SEQ ID NO: 8.

5. Një polipeptid me 6 deri në 16 aminoacide i përbërë prej një sekuence aminoacide siç përcaktohet në SEQ ID NO: 8 ose që përfshin një sekuencë aminoacide siç përcaktohet në SEQ ID NO: 9.

6. Polipeptidi sipas pretendimit 5 i përbërë prej një sekuence aminoacide siç përcaktohet në SEQ ID NO: 9.

7. Polipeptidi sipas pretendimit 5 i përbërë prej një sekuence aminoacide siç përcaktohet në SEQ ID NO: 8.

8. Një sekuencë e acidit nukleik e izoluar që kodon për një polipeptid sipas çdo njërit prej pretendimeve 5 deri në 7.

9. Një plazmid që përfshin një sekuencë të acidit nukleik sipas pretendimit 8.
10. Një vektor i shprehjes që përmban një sekuencë të acidit nukleik sipas pretendimit 8.
11. Polipeptidi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku gjendja inflamatore është sepsis, sepsis e rëndë, shoku septik, shoku hemoragjik, ishemi-reperfuzion ose pankreatit.
12. Polipeptidi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku gjendja inflamatore është shoku septik.
13. Një kompozim farmaceutik për përdorim në trajtimin e një gjendje inflamatore, ku kompozimi farmaceutik i sipërpërmendur përfshin një sasi terapeutikisht efektive të të paktën një polipeptidi sipas çdo njërit prej pretendimeve 5 deri në 7 së bashku me të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.
14. Një kompozim farmaceutik që përfshin të paktën një polipeptid sipas çdo njërit prej pretendimeve 5 deri në 7, ose një acid nukleik sipas pretendimit 8, ose një plazmid sipas pretendimit 9, ose një vektor të shprehjes sipas pretendimit 10 së bashku me të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.
15. Një kompozim farmaceutik për përdorim në trajtimin e një gjendjeje inflamatore, ku kompozimi farmaceutik i sipërpërmendur përfshin një sasi terapeutikisht efektive të të paktën një polipeptidi nga 6 deri në 16 aminoacide që përfshijnë të paktën 6 aminoacide të njëpasnjëshme nga sekuenca aminoacide SEQ ID NO: 4, ku polipeptidi i sipërpërmendur përfshin sekuencën e aminoacideve siç përcaktohet në SEQ ID NO: 8, së bashku me të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **9434**

(97) EP3037104 / 27/05/2020

(96) 15189425.0 / 20/10/2010

(22) 14/07/2020

(21) AL/P/ 2020/456

(54) **IZOLIMI DHE PASTRIMI I ANTITRUPAVE ANTI-IL-13 DUKE PËRDORUR KROMATOGRAFINË E TËRHEQJES SË PROTEINËS A**

20/10/2020

(30) 253411 P 20/10/2009 US

(71) AbbVie Inc.

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, US

(72) HICKMAN, Robert (6 Hibiscus Drive, Worcester, MA 01605)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një metodë për prodhimin e një përgatitje antitropi anti-IL-13 të një qelize pritëse me proteinë të reduktuar (HCP-reduced) nga një përzierje mostrash që përfshijnë një antitrop anti-IL-13 dhe të paktën një HCP, metoda e sipërpërmendur përfshin:

(a) filtrimin e përzierjes së mostrës së sipërpërmendur me një filtër filtrimi të thellë dhe mbledhjen e një përzierje mostrash të filtruar thellësisht;

(b) kontaktimin e përzierjes së mostrës së sipërpërmendur me një rezinë kromatografie tërheqje Proteine A, larjen e rezinës së kromatografisë së tërheqjes së sipërpërmendur me një zbutës që përfshin 25 mM Tris, 100 mM NaCl, pH 7.2, ndjekur nga një larje me një

zbutës që përfshin 20 mM citrate natriumi/ acid citrik, 0.5 M NaCl, pH 6, dhe më pas me një zbutës që përfshin 25 mM Tris, 100 mM NaCl, pH 7.2 dhe mbledhjen e një mostre kromatografie me tërheqje;

(c) subjektimin e mostrës së kromatografisë me tërheqje të sipërpërmendur në një reduktim në pH që formon një mostër të reduktuar pH, ku mostra e reduktuar e pH të sipërpërmendur ka një pH prej rreth 3 deri në rreth 4;

(d) përshtatjen e pH të mostrës së reduktuar të pH të sipërpërmendur në një pH prej rreth 4.5 deri në rreth 8.5 dhe kontaktimin e mostrës së përshtatur të pH të sipërpërmendur me një rezinë ndërrimi anioni që përfshin një çerek zëvendësuesi anionik aminoetil (QAE) dhe mbledhjen e një mostre këmbimi joni; dhe

(e) kontaktimin e mostrës së këmbimit të jonit të sipërpërmendur me një material kromatografik interveprimi hidrofobik (HIC) dhe mbledhjen e një mostre HIC, ku mostra HIC e sipërpërmendur përfshin përgatitjen e antitritit të reduktuar HCP të sipërpërmendur,

ku rreth referohet te 20% me e madhe se ose më e vogël se vlerat e referencës, dhe ku antitriti anti-IL-13 i sipërpërmendur është antitrit IgA₁, IgA₂, IgG₁, IgG₂, IgG₄, or IgM i humanizuar që përfshin një rajon variabël të zinxhirit të rëndë prej

EVTLRESGPGGLVKPTQTLTLTCTLYGFSLSTSDMGVDWIRQPPGKGLEWLAHIWWDDV
KRYN

PALKSRLTISKDTSKNQVVLKLTSDVPVDTATYYCARTVSSGYIYYAMDYWGQGTLVT
VSS dhe një rajon variabël të zinxhirit të lehtë prej

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIFYTSKLHSGVPSRFSG
SGSGTDYTLTISSLQPEDATYYCQQGNTLPLTFGGGTKVEIK.

2. Metoda e pretendimit 1, ku reduktimi i sipërpërmendur në pH në hapin (c) realizohet nga përzjerja e acidit të përshtatshëm me përzjerje të mostrave të sipërpërmendur, në mënyrë opsionale ku acidi i përshtatshëm i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej acidit citri, acidit acetik, dhe acidit kaprilik.

3. Metoda e pretendimit 1, ku materiale HIC i sipërpërmendur është:

- (i) një kolonë HIC faza e palëvizshme e të cilit përfshin grupe hidrofobike, ose
- (ii) një kolonë HIC faza e palëvizshme e të cilit përfshin grupe hidrofobike zgjedhur nga grupi i përbërë prej grupeve-alkil, grupeve-aril, dhe një kombinim i tyre; ose
- (iii) një rezinë agarose zëvendësuar me grupet fenil.

4. Metoda e pretendimit 1 që përfshin më tej një hap filtrues, ku mostra HIC e sipërpërmendur është subjektuar në filtrim për të hequr grimcat virale dhe për të lehtësuar këmbimin e zbutësit.

5. Metoda e pretendimit 1 ose 2, ku mostra pH e reduktuar e sipërpërmendur në hapin (c) ka një pH prej rreth 3.5.

(11) **9431**

(97) EP3436334 / 06/05/2020

(96) 17711225.7 / 20/03/2017

(22) 14/07/2020

(21) AL/P/ 2020/457

(54) **Jaht**

20/10/2020

(30) 2016506 29/03/2016 NL

(71) Hermitage Family Office Sarl

5Av. Princess Grace, 98000 Monaco, MC

(72) BOURLAKOV, Oleg (17 Av. Georges Clemenceau, 06000 Nice)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një jaht (10), që përmban një trup (2) dhe një superstrukturë (3), me një kiç (2) që përcakton një majë (12) dhe një hark (11), ku harku (11) përmban një ndërprerje (13) në pamje anësore, përkufizuar nga një formë, që fillon me vijën e ujit (15), përkulur së sipërmi prapa në trupin e anijes dhe më pas, që vijon më tej së sipërmi, duke u kthyer në një orientim të dalë përpara (16), në të cilin trupi përmban një sup të ngritur (17), duke përkufizuar një zgajtim të varur të një pjese të sipërme të trupit relativisht me një pjesë të ulët të trupit, që shtrihet nga harku (11) në mënyrë thelbësore në drejtimin e majës (12) së trupit,

KARAKTERIZUAR NË ATË QË

supi i ngritur (17) shtrihet nga pjesa më e ndërprerë (13) e harkut (11), ku së sipërmi nga prapa në formën e përkulur së sipërmi nga prapa të trupit të anijes (14) kthehet në një orientim të dalë përpara (16).

2. Jahti sipas pretendimit 1, në të cilin supi i ngritur shtrihet përtej harkut në pjesën më të ndërprerë të harkut në shikim anësor dhe larg nga harku nga të dyjat e trupit.

3. Jahti sipas pretendimit 1 ose 2, që përmban gjithashtu një dalje të zgjatur në pjesët e jasthme të kundërta të trupit relativisht me harkun.

4. Jahti sipas pretendimit 3, në të cilin daljet e zgjatura shtrihen në një orientin thelbësisht horizontal.

5. Jahti sipas pretendimit 3 ose 4, në të cilin daljet e zgjatura shtrihen nga një distancë prapa harkut, të paktën drejt harkut.

6. Jahti sipas pretendimit 5, në të cilin një çift i daljeve në anët e kundërta të trupit janë bashkuar te harku për të përkufizuar një dalje të vetme përtej harkut.

7. Jahti sipas çdonjërit prej ose më shumë se një prej pretendimeve të mëparshëm 3 - 6, në të cilin dy ose më shumë dalje në formë shirita janë rregulluar në një anë të trupit.

8. Jahti sipas pretendimit 7, në të cilin dy ose më shumë daljhet në formë shiriti janë rregulluar në anën e trupit në nivel të dallueshëm sipër linjës së ujit që shtrihet përtej trupit.

9. Jahti sipas çdonjërit prej ose më shumë se një prej pretendimeve të mëparshëm 3 - 8, në të cilin daljet e zgjatura janë thelbësisht gjysëm tubulara në prerje tërthore.

(11) **9441**

(97) EP3497308 / 03/06/2020

(96) 17754461.6 / 04/08/2017

(22) 12/08/2020

(21) AL/P/ 2020/529

(54) **APARATURË DHE METODEË ME CIKËL TERMODINAMIK**

21/10/2020

(30) 201613952 15/08/2016 GB

(71) Futurebay Limited

2nd Floor Commercial Wharf, 6 Commercial Street, Manchester M15 4PZ, GB

(72) HUTCHINGS, Adrian Charles (3 Carriers Close West Mersea, ColchesterEssexCO5 8NY)

;HENSHAW, Iain James (17 Eleanor Road, ManchesterGreater Manchester M21 9FZ)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Aparaturë i ciklit termodinamik (100) që përmbabn:

(i) një rezervuar të parë (2) që përmban një medium të parë për depozitim;

(ii) një rezervuar të dytë (3) që përmban një medium të dytë për depozitim;

(iii) një pompë nxehtësie (1) që ka një anë të ftohtë të bashkuar termikisht me rezervuarin e parë (2) për ftohjen e mediumit të parë të ruajtjes dhe një anë të nxehtë të bashkuar termikisht në rezervuarin e dytë (3) për ngrohjen e mediumit të dytë të depozitimit;

(iv) një qark i parë termodinamik (4) i një lëngu të parë të punës (23), qark i parë termodinamik që përfshin:

një avullues të parë (9) për avullimin e lëngut të parë të punës (23) për të krijuar një avull të parë nën presion;

një shtensionues të parë (6) i rregulluar për të shtensionuar avullin e parë nën presion; dhe

një kondensator të parë (7) i rregulluar për të kondensuar lëngun e parë të punës (23) të marrë nga shtensionuesi i parë (6) dhe të sigurojë lëngun e parë të punës tek avulluesi i parë (9), kondensatori i parë (7) duke u bashkuar termikisht me rezervuarin e parë (2);

(v) një qark i dytë termodinamik (5) i një lëngu të dytë të punës (24), qarku i dytë termodinamik (5) përfshin:

një avullues të dytë (14) për avullimin e lëngut të dytë të punës (24) për të krijuar një avull të dytë nën presion, avulluesi i dytë (14) është bashkuar termikisht në rezervuarin e dytë (3);

një shtensionues të dytë (11) i rregulluar për të zgjeruar avullin e dytë nën presion; dhe një kondensator i dytë (12) i rregulluar për të kondensuar lëngun e dytë të punës të marrë nga eksponenti i dytë (11) dhe të sigurojë lëngun e dytë të punës për avulluesin e dytë (14);

(vi) mjete të hyrjes ndihmëse të nxehtësisë të lidhur termikisht me qarkun e parë termodinamik (4), në mënyrë që nxehtësia ndihmëse të kontribuojë në krijimin e avullit të parë nën presion; dhe

(vii) mjete të prodhimit ndihmës të nxehtësisë të lidhur termikisht me qarkun e dytë termodinamik (5) në mënyrë që lëngu i dytë i punës të mund të humbasë nxehtësinë në një lavaman ndihmës të nxehtësisë (15);

në të cilin qarku i parë termodinamik (4) është i pavarur termikisht nga qarku i dytë termodinamik (5), dhe aparati është vihet në punë në një gjendje karikimi, në një gjendje depozitimi dhe një gjendje të shkarkuar;

në të cilin në modaliteti i karikimit pompa e nxehtësisë (1) aktivizohet për të ftohur mediumin e parë të depozitimit dhe për të ngrohur mediumin e dytë të depozitimit;

në gjendjen e depozitimit mediumi i parë i ftohur i depozitimit ruhet në rezervuarin e parë (2) dhe mediumi i dytë i nxehtë i ruajtjes ruhet në rezervuarin e dytë (3); dhe

në mënyrën e shkarkimit, avulli i parë nën presion zgjerohet nga shtensionuesi i parë (6) dhe / ose avulli i dytë me presion zgjerohet nga shtensionuesi i dytë (11).

2. Aparatura e pretendimit 1, ku secila ose të dy shtensionuesi i parë (6) dhe shtensionuesi i dytë (11) përfshijnë një nga një turbinë, shtensionues lëvizës, shtensionues vidë, turbinë Tesla, ose një motor reciprok; dhe / ose në të cilin secili ose të dy shtensionuesi i parë (6) dhe shtensionuesi i dytë (11) përfshijnë një gjenerator shtensionues për gjenerimin e energjisë elektrike.

3. Aparatura (100) e cdo pretendimi të mëparshëm, ku secila ose të dy qarqet e parë dhe të dytë termodinamikë (4, 5) përfshijnë një pompë (8, 13) për qarkullimin e lëngut të parë ose të dytë të punës (23, 24).

4. Aparatura (100) e pretendimeve të mëparshme, që përmban më tej një burim ndihmës të nxehtësisë (10) për sigurimin e nxehtësisë ndihmëse në qarkun e parë termodinamik (4) përmes mjeteve ndihmëse të nxehtësisë, ku burimi ndihmës i nxehtësisë (10) mund të përfshijë një ose më shumë nga: një burim i jashtëm i ajrit të ambientit, një burim ajri nga brenda një ndërtese, nxehtësia e larguar nga një sistem kondicionimi ose ftohjeje, një burim uji ambient, një burim tokësor, një burim gjeotermik, një burim termik diellor, një basen diellor, një burim biologjikisht aktiv i nxehtësisë, nxehtësinë e mbeturinave nga një proces industrial dhe nxehtësinë e mbeturinave nga teknologjia e gjenerimit.

5. Aparatura (100) e pretendimeve të mëparshme, e cila përmban më tej një lavaman ndihmës të nxehtësisë (15) për marrjen e nxehtësisë nga qarku i dytë termodinamik (5) përmes mjeteve dalëse të nxehtësisë, në të cilin lavamani ndihmës i nxehtësisë (15) mund të përfshijë një ose më shumë të: një burimi të jashtëm të ajrit të ambientit, një burimi ajri nga brenda një ndërtese, një burim uji ambient, një burim tokësor dhe burime të ftohjes së mbeturinave; dhe / ose në të cilin qarku i dytë termodinamik (5) përfshin një mjet shtesë të nxehtësisë ndihmëse në mënyrë që nxehtësia shtesë ndihmëse të mund të kontribuojë në krijimin e avullit të dytë nën presion.

6. Aparatura (100) e pretendimeve të mëparshme: që përfshin më tej një super-ngrohës të parë (16) midis avulluesit të parë (9) dhe shtensionuesit të parë (6), super-ngrohësit të parë (16) që është rregulluar për të ngrohur lëngun e parë të punës (23); dhe/ose

që përfshin më tej një super-ngrohës të dytë (18) në mes të avulluesit të dytë (14) dhe shtensionuesit të dytë (11), super-ngrohësit të dytë (18) që është rregulluar për të ngrohur lëngun e dytë të punës (24); dhe/ose

që përfshin më tej një para-ngrohës (17) midis kondensatorit të dytë (12) dhe avulluesit të dytë (14), para-ngrohja (17) që konfigurohet për të ngrohur lëngun e dytë të punës (24).

7. Aparatura (100) cdo pretendimit të mëparshëm, në të cilin secila ose të dyja medium i parë i depozitimit dhe mediumi i dytë i depozitimit përfshijnë një material të ndryshimit të fazës së kapsuluar ose një material të ndryshimit të fazës së pakapsuluar; dhe / ose në të cilin ana e ftohtë e pompës së nxehtësisë (1) është bashkuar termikisht në rezervuarin e parë (2) me një qark të parë për transferimin e nxehtësisë të një lëngu të parë të transferimit të nxehtësisë (25) dhe opsionalisht ku mediumi i parë i depozitimit përmban një material ndryshimi të fazës të pakapsuluar dhe lëngu i parë i transferimit të nxehtësisë (25) nuk është i përzier në mediumin e parë të depozitimit.

- 8.** Aparatura (100) e cdo pretendimit të mëparshëm, në të cilin: ana e nxehtë e pompës së nxehtësisë (1) është bashkuar termikisht në rezervuarin e dytë (3) me një qark të dytë për transferimin e nxehtësisë nga një lëng i dytë i transferimit të nxehtësisë (28); dhe/ose rezervuari i parë (2) është bashkuar termikisht me kondensatorin e parë (7) të qarkut të parë termodinamik (4) me një qark të tretë të transferimit të nxehtësisë nga një lëng i tretë i transferimit të nxehtësisë; dhe/ose rezervuari i dytë (3) është bashkuar termikisht me avulluesin e dytë (14) të qarkut të dytë termodinamik (5) me një qark të katërt për transferimin e nxehtësisë nga një lëng i katërt i transferimit të nxehtësisë.
- 9.** Aparatura (100) e cdo pretendimi të mëparshëm, ku pompa e nxehtësisë (1) përfshin një qark ftohës të një ftohësi, ku qarku i ftohjes mund të përfshijë një kompresor ftohës (19), një avullues ftohës (20), një kondensator ftohës (21) ose ftohës gazit, dhe një mjet për zgjerimin e ftohësit (22) për zgjerimin e ftohësit, ku ana e ftohtë e pompës së nxehtësisë (1) përfshinte avulluesin e ftohjes (20) dhe anën e nxehtë të pompës së nxehtësisë (1) përfshin kondensatorin ftohës (21) ose ftohësin e gazit.
- 10.** Aparatura (100) e cdo pretendimi të mëparshëm, ku mediumi i parë i depozitimit dhe / ose mediumi i dytë i depozitimit përfshin një lëng që nuk ndryshon fazën gjatë funksionimit të aparaturës (100) në cilindro nga mënyrat e ngarkimit, mënyrën e depozitimit dhe mënyrën e shkarkimit.
- 11.** Aparatura (100) e pretendimeve të mëparshme, që përfshin më tej një ose më shumë shkëmbyes nxehtësie të vendosur në rezervuarin e parë dhe / ose rezervuarin e dytë; dhe / ose ku ose ose të dy qarqet termodinamike të parë dhe të dytë (4, 5) përfshinin një cikël Rankine, cikël Lorenz ose një cikël Kalina.
- 12.** Një metodë e funksionimit të një aparature të ciklit termodinamik (100) që përfshin:
(a) sigurimin e një aparature të ciklit termodinamik (100) që përfshin:

- (i) një rezervuar të parë (2) që përmban një medium të parë për depozitim;
- (ii) një rezervuar të dytë (3) që përmban një medium të dytë për depozitim;
- (iii) një pompë nxehtësie (1) që ka një anë të ftohtë të bashkuar termikisht me rezervuarin e parë (2) për ftohjen e mediumit të parë të ruajtjes dhe një anë të nxehtë të bashkuar termikisht në rezervuarin e dytë (3) për ngrohjen e mediumit të dytë të depozitimit;
- (iv) një qark i parë termodinamik (4) i një lëngu të parë të punës (23), qarku i parë termodinamik që përfshin:

një avullues të parë (9) për avullimin e lëngut të parë të punës (23) për të krijuar një avull të parë nën presion;
një shtensionues të parë (6) i rregulluar për të shtensionuar avullin e parë nën presion; dhe
një kondensator të parë (7) i rregulluar për të kondensuar lëngun e parë të punës (23) të marrë nga shtensionuesi i parë (6) dhe të sigurojë lëngun e parë të punës tek avulluesi i parë (9), kondensatori i parë (7) duke u bashkuar termikisht me rezervuarin e parë (2); and

- (v) një qark i dytë termodinamik (5) i një lëngu të dytë të punës (24), qarku i dytë termodinamik (5) përfshin:

një avullues të dytë (14) për avullimin e lëngut të dytë të punës (24) për të krijuar një avull të dytë nën presion, avulluesi i dytë (14) është bashkuar termikisht në rezervuarin e dytë (3);
 një shtensionues të dytë (11) i rregulluar për të zgjeruar avullin e dytë nën presion; dhe
 një kondensator i dytë (12) i rregulluar për të kondensuar lëngun e dytë të punës të marrë nga eksponenti i dytë (11) dhe të sigurojë lëngun e dytë të punës për avulluesin e dytë (14);

(vi) mjete të hyrjes ndihmëse të nxehtësisë të lidhur termikisht me qarkun e parë termodinamik (4), në mënyrë që nxehtësia ndihmëse të kontribuojë në krijimin e avullit të parë nën presion; dhe

(vii) mjete të prodhimit ndihmës të nxehtësisë të lidhur termikisht me qarkun e dytë termodinamik (5) në mënyrë që lëngu i dytë i punës të mund të humbasë nxehtësinë në një lavaman ndihmës të nxehtësisë (15);
 në të cilin qarku i parë termodinamik (4) është termikisht i pavarur nga qarku i dytë termodinamik (5)

(b) vënien në punë të aparaturës (100) në një gjendje karikimi duke aktivizuar pompën e nxehtësisë për të fthohur mediumin e parë të depozitimit dhe për të ngrohur mediumin e dytë të depozitimit;

(c) vënien në punë të aparaturës (100) në një gjendje depozitimi duke depozituar mediumin e parë të fthohur të depozitimit në rezervuarin e parë (2) dhe duke depozituar mediumin e dytë të nxehtë të depozitimit në rezervuarin e dytë (3);

(d) vënien në punë të aparaturës (100) në një mënyrë të parë shkarkimi duke përdorur një burim ndihmës të nxehtësisë për të krijuar avullin e parë nën presion në avulluesin e parë (9), duke zgjeruar avullin e parë nën presion me shtensionuesin e parë (6) dhe kondensimin e lëngut të parë të punës në kondensatorin e parë (7); dhe

(e) vënien në punë të aparaturës (100) në një mënyrë të dytë shkarkimi duke përdorur nxehtësinë nga rezervuari i dytë (3) për të krijuar avullin e dytë nën presion në avulluesin e dytë (14), duke zgjeruar avullin e dytë nën presion dhe duke përdorur një lavaman ndihmës të nxehtësisë (15) për kondensimin e lëngut të dytë të punës (24) në kondensatorin e dytë (12); ku hapat (d) dhe (e) janë të zbatueshëm njëkohësisht dhe në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri.

13. Metoda e pretendimit 12, ku secila ose të dyja medium i parë i depozitimit dhe mediumi i dytë i depozitimit përfshijnë një material të ndryshimit të fazës së kapsuluar ose një material të ndryshimit të fazës së pakapsuluar; opsionalisht, ku mediumi i parë i depozitimit përfshin një material të pakapsuluar dhe metoda përfshin depozitimin e mediumit të parë të depozitimit si një suspension ose një lëndë të ngurtë të fragmentueshme në një fund të vënies në punë të modalitetit të karikimit, dhe / ose në të cilin mediumi i dytë i depozitimit përfshin një material të pakontrolluar dhe metoda përmban depozitimin e mediumit të dytë të depozitimit si një suspension ose një lëndë të ngurtë e fragmentueshme në fund të funksionimit të mënyrës së dytë të shkarkimit.

14. Metoda e pretendimeve 12 ose 13, në të cilin: qarku i parë termodinamik (4) përfshin një shkëmbyes të nxehtësisë me një kalim të vetëm, dhe metoda e përfshirë, kur vihet në punë aparatura (100) në mënyrën e parë të shkarkimit, duke shkarkuar mediumin e parë të depozitimit përmes shkëmbyesit të nxehtësisë me një kalim dhe të lejojë që mediumi i parë i depozitimit të

stratifikohet pas kësaj; dhe / ose ku qarku i dytë termodinamik (5) përfshin një shkëmbyes të nxehtësisë me një kalim të vetëm, dhe metodën e përfshirë, kur vihet në punë aparatura (100) në mënyrën e shkarkimit të dytë, duke shkarkuar mediumin e dytë të depozitimit përmes shkëmbyesit të nxehtësisë me një kalim dhe duke lejuar që mediumi i dytë i depozitimit të stratifikohet pas kësaj.

15. Metoda e secilit prej pretendimeve 12 deri 14, ku aparatura (100) përfshin mjete shtesë të depozitimit të energjisë të rregulluar për të prodhuar energji në mënyrë të pavarur nga energjia e prodhuar nga shtensionuesi i parë (6) dhe shtensionuesi i dytë (11), ku opsionalisht mjetet e depozitimit shtesë të energjisë përfshin një kondensator, bateri, timon fluturues ose mjete të tjera depozituese të energjisë elektrike ose mekanike jo-termike; dhe / ose opsionalisht metoda që përmban përdorimin e mjeteve shtesë të depozitimit të energjisë për të siguruar një prodhim të energjisë elektrike derisa energjia e prodhuar nga modlitetet e shkarkimit të parë dhe / ose të dytë të arrijë një sasi të paracaktuar.

16. Metoda e secilit prej pretendimeve 12 deri 15, që përfshin ngarjen e shtensionuesit të parë (6) dhe / ose shtensionuesit të dytë (11) para futjes së lëngut të parë / të dytë të punës (23, 24) në të.

17. Metoda e secilit prej pretendimeve 12 deri 16, ku aparatura (100) përfshin tubacionet e para të lidhura me një hyrje të shtensionuesit të parë (6), dhe metoda përfshin presionin e tubacionit të parë me lëng të gazit të parë të punës (23) para vënies në punë të mënyrës së parë të shkarkimit; dhe / ose ku aparatura (100) përfshin tubacionin e dytë të lidhur me një hyrje të shtensionuesit të dytë (11), dhe metoda përfshin presionin e tubacionit të dytë me lëng pune të dytë të gaztë (24) para vënies në punë të modalitetit të dytë të shkarkimit.

(11) **9430**

(97) EP3604117 / 15/07/2020

(96) 18187392.8 / 03/08/2018

(22) 20/08/2020

(21) AL/P/ 2020/546

(54) **PAJISJE SHTYTËSE ME HEDHJE UJI JASHTË PËR MJETE DETARE**

20/10/2020

(30)

(71) SEALENCE S.R.L.

Vicolo S. Giorgio 25/27, 20090 Buccinasco (MI), IT

(72) Benini, Ernesto (Via Pozzacale, 6A, I-35037 Teolo (PD)) ;Gobbo, William (Via Cadorna, 8/54, I-20090 Buccinasco (MI))

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Pajisje shtytëse (1) me hedhje uji jashtë për mjete detare me shpejtësi të lartë, e cila përmban:

- një nacelë (2) që përmban një strehë (4) me formë hidrodinamike, e cila shtrihet në mënyrë boshtore sipas një drejtim shtrirjeje (X) ndërmjet një skaji të përparmë (5) dhe një

skaj të pasmë (6), dhe pajiset me një kanal transportues (7), i cili shtrihet përgjatë drejtimit të përmendur të zgjerimit (X) ndërmjet një seksioni hyrje (8), të rregulluar në skajin e përparmë të sipërm (5) dhe një seksion daljeje të kundërt (9) të rregulluar në skajin e pasëm të sipërm të përmendur (6); nacela e përmendur (2) duke synuar të lidhet me pjesën e jashtme të një fundi të një anijeje në mënyrë që të zhytet brenda një lëngu në të cilin anija e përmendur ka për qëllim të përparojë;

- një helikë (3) e rregulluar brenda kanalit të përcjelljes (7) të strehave të përmendura (4) dhe e lejueshme për të përcaktuar një shtytje në një drejtim specifik përparimi (V1) në mënyrë të konsiderueshme të tërthortë në seksionin e hyrjes (8) të strehës së përmendur (4);

në të cilën:

- helika e përmendur (3) përmban një pompë (11) që mund të aktivizohet për gjenerimin e një rrjedhje të lëngut të përmendur përmes kanalit të përmendur të përcjellësit (7) sipas një sensi dalës (VF) i cili shkon nga seksioni i hyrjes së përmendur (8) në seksionin e daljes së përmendur (9); ku pompa e përmendur (11) është e pajisur me të paktën një centrifugë (18) që ka bosht rrotullues (Y) paralel me drejtimin e shtrirjes (X) të strehimit të përmendur (4);

- nacela (2) e përmendur:

- një marrje dinamike (12), e cila përfshin të paktën një pjesë të përparme (13) të strehave të përmendura (4); ku pjesa e përparme e përmendur (13) shtrihet në mënyrë boshtore përgjatë drejtimit të përmendur të shtrirjes (X) ndërmjet seksionit të hyrjes së përmendur (8) dhe pompës së përmendur (11), dhe ka seksione kalimi, tërthor me drejtimin e përmendur të shtrirjes (X), duke u rritur sipas sensit rrjedhës të përmendur (VF), në mënyrë të tillë që të shkaktojë, në marrjen dinamike të përmendur (12), një ngadalësim të shpejtësisë lokale të lëngut të përmendur dhe një ngritje të presionit të lëngut të përmendur;

- një grykë shkarkimi (14), e cila përfshin një pjesë të pasme (15) që është shtrirë në mënyrë thelbësore simetrike aksialisht përgjatë strehës së përmendur (4); ku seksioni i pasëm i përmendur (15) shtrihet në mënyrë boshtore përgjatë drejtimit të përmendur të shtrirjes (X) ndërmjet pompës së përmendur (11) dhe seksionit të daljes së përmendur (9), dhe ka seksione kalimi, tërthor me drejtimin e përmendur të shtrirjes (X), duke zbritur në sensin e rrjedhës së përmendur (VF), në atë mënyrë që të shkaktojë, në grykën e shkarkimit të përmendur (14), një rritje të shpejtësisë lokale të lëngut të përmendur dhe një ulje të presionit të lëngut të përmendur, duke krijuar një shtytës reaktor që del nga dalja e seksionit të përmendur (9);

- një trup qendror (16) që përfshin një seksion të ndërmjetëm (17) të strehës së përmendur (4); ku seksioni i ndërmjetëm i përmendur (17) shtrihet përgjatë drejtimit të përmendur të shtrirjes (X) ndërmjet marrjes dinamike të përmendur (12) dhe grykës së shkarkimit të përmendur (14), në shtëpitë e saj të brendshme pompë e përmendur (11) dhe ka seksione kalimi, tërthor ndaj drejtimit të

përmendur të shtrirjes (X), që ka zonë të qëndrueshme përgjatë drejtimit të përmendur të shtrirjes (X);

në të cilin pjesa e përparme (13) e marrjes dinamike të përmendur (12) është e lidhur me sipërfaqen e jashtme të strehës (4) të nacelës së përmendur (2) me anë të një buze (27) me formës të rrumbullakosur, e cila kufizon skajin e pjesa hyrëse (8) të nacelës së përmendur (2); dhe

ku centrifuga (18) i pompës së përmendur (11) pajiset me tehe (19) që kanë profil aerodinamik korda e së cilës rritet, i cili rritet si një funksion i rrezes së centrifugës së përmendur (18).

2. Pajisje shtytëse (1) sipas pretendimit 1, e karakterizuar në atë që seksioni i hyrjes (8) të strehimit të përmendur (4) shtrihet në një plan të shtrirë në thelb ortogonal me boshtin e rrotullimit (Y) të centrifugës së përmendur (18).

3. Pajisje shtytëse (1) sipas pretendimit 1 ose 2, **e karakterizuar në atë që** pompa e përmendur (11) është një pompë rrjedhëse boshtore ose një pompë rrjedhëse gjysmë boshtore.

4. Pajisje shtytëse (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, **e karakterizuar në atë që** pompa e përmendur (11) përfshin dy ose më shumë faza (20, 21) të pozicionuara në vazhdimësi përgjatë drejtimit të shtrirjes (X) të strehës së përmendur (4), dhe secila prej fazave të tilla (20, 21) pajiset me një shtytës përkatës të përmendur (18).

5. Pajisje shtytëse (1) sipas pretendimit 4, **e karakterizuar në atë që** pompa e përmendur (11) e përfshirë:

- një fazë e parë (20), e rregulluar për gjenerimin e ngritjes së presionit të parë të lëngut të përmendur;
- një fazë e dytë (21), e pozicionuar në mes fazës së parë të përmendur (20) dhe grykës së shkarkimit të përmendur (14), dhe e rregulluar për gjenerimin e një ngritjeje të presionit të dytë të lëngut të përmendur më të madh se ngritja e presionit të parë të përmendur.

6. Pajisje shtytëse (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, e karakterizuar në atë që secila fazë e përmendur (20, 21) përfshin një centrifugë përkatëse të përmendur (18), dhe shtytësi (18) i fazës së parë të përmendur (20) është rregulluar për duke rrotulluar në kuptimin e kundërt me sensin e centrifugës (18) të fazës së dytë të përmendur (21).

7. Pajisje shtytëse (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, **e karakterizuar në atë që** përfshin të paktën një motor elektrik të lidhur operativisht me pompën e përmendur (11) në mënyrë që të aktivizojë rotacionin e centrifugës së përmendur (18).

8. Pajisje shtytëse (1) sipas pretendimit 7 dhe sipas pretendimit 5 ose 6, **e karakterizuar në atë që** përfshin motorë elektrikë të shumëfishtë të përmendur, të pavarur nga operacioni, secila prej të cilave lidhet me centrifugën (18) të një faze përkatës (20, 21) e pompës së përmendur (11).

9. Pajisje shtytëse (1) sipas pretendimit 7 ose 8, **e karakterizuar në atë që** motori elektrik të përmendur përfshihet:

- një stator unazor (25) i fiksuar në strehimin së përmendur (4) koaksial me boshtin e rrotullimit (Y) të centrifugës së përmendur (18);
- një rotor unazor (26) i montuar në mënyrë të rrotullueshme brenda kanalit të bartjes (7) të strehimit të përmendur (4), të rregulluar koaksial me boshtin e rrotullimit të përmendur (Y), që mbante centrifugën e përmendur (18) të fiksuar në të, dhe të bashkuar me statorin unazor të përmendur (25).

10. Pajisje shtytëse (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, e karakterizuar në atë që përfshin një shpërndarës të bllokuar (22) të fiksuar në strehë (4) të nacelës së përmendur (2), të rregulluar brenda kanalit të përcjelljes së përmendur (7) në rrjedhën e poshtme të centrifugës së përmendur (18) në lidhje me sensin rrjedhës së përmendur (VF), dhe të rregulluar për bartjen e lëngut të përmendur në drejtim boshtor përgjatë drejtimit të shtrirjes (X) të strehës së përmendur (4).

11. Pajisje shtytëse (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, **e karakterizuar në atë që** përfshin shumë kamionë udhëzues hyrës (23) të fiksuar në strehë (4) të nacelës së përmendur (2), të pozicionuar brenda kanalit të përcjelljes së përmendur (7) në mes të tha seksion hyrës (8) dhe pompë e përmendur (11), dhe e rregulluar për kthimin e lëngut të përmendur sipas të paktën një përbërësi të shpejtësisë tangjenciale në lidhje me rrotullimin e centrifugës së përmendur (18).

12. Pajisje shtytëse (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, e karakterizuar në atë që centrifuga e përmendur (18) përfshin një qendër qendrore (24) të lidhur me boshtin e rrotullimit të përmendur (Y) dhe tehe të shumëfishta (19) të fiksuara në qendrën qendrore të përmendur (24).

13. Pajisje shtytëse (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, e karakterizuar në atë që shtrihet centrifuga e përmendur (18):

- një unazë periferike e shtrirë rreth boshtit të rrotullimit të përmendur (Y), i kufizuar në mënyrë rrotulluese në kanalin e bartjes (7) të strehës së përmendur (4) në mënyrë që të rrotullohet rreth boshtit të rrotullimit të përmendur (Y);
- tehe të shumëfishta (19), secila prej të cilave shtrihet midis një skaji të brendshëm të drejtuar nga boshti i rrotullimit të përmendur (Y) dhe një skaj të jashtëm të fiksuar në unazën periferike të përmendur.

(11) **9410**

(97) EP3484863 / 17/06/2020

(96) 18707374.7 / 27/02/2018

(22) 24/08/2020

(21) AL/P/ 2020/556

(54) **AMIDE CIKLIKE SI CLIRUESE TË KANALIT TË KALIUMIT**

08/10/2020

(30) 17158326 28/02/2017 EP

(71) Acousia Therapeutics GmbH

Sindelfinger Strasse 3, 72070 Tübingen, DE

(72) BÖS, Michael (Neue Straße 15, 72070 Tübingen)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57) **1.** Një komponim i përzgjedhur nga grupi si vijon i komponimeve:

(1R,2R,4S)-rel-N-(3-(pentafluorosulfanil)benzil)biciklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid
 (1S,2S,4R)-N-(3-(pentafluorosulfanil)benzil)biciklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid
 (1R,2R,4S)-rel-N-(3-(trifluorometil)benzil)biciklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid
 (1R,2R,4S)-rel-N-(3-(trifluorometoksi)benzil)biciklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid
 (1S,2S,4R)-N-(3-(trifluorometil)benzil)biciklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid
 (1S,2S,4R)-N-(3-(trifluorometoksi)benzil)biciklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.

2. Komponimi sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi si vijon i komponimeve:

(1R,2R,4S)-rel-N-(3-(pentafluorosulfanil)benzil)biciklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid
 (1S,2S,4R)-N-(3-(pentafluorosulfanil)benzil)biciklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.

3. Një komponim i përzgjedhur nga grupi si vijon i komponimeve:

5-Kloro-N-(4-trifluorometoksi)benzil)tiofen-2-karboksamid
 5-Fluoro-N-(4-trifluorometoksi)benzil)tiofen-2-karboksamid
 5-Kloro-N-(4-(pentafluorosulfanil)benzil)tiofen-2-karboksamid
 5-Fluoro-N-(4-(pentafluorosulfanil)benzil)tiofen-2-karboksamid
 5-Fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)tiofen-2-karboksamid
 5-Kloro-N-(4-(trifluorometil)benzil)tiofen-2-karboksamid.

4. Komponimi sipas pretendimit 3 i përzgjedhur nga grupi si vijon i komponimeve:

5-Kloro-N-(4-(pentafluorosulfanil)benzil)tiofen-2-karboksamid
 5-Fluoro-N-(4-(pentafluorosulfanil)benzil)tiofen-2-karboksamid.

5. Një përbërje farmaceutike ose medikament, që përmban:

- të paktën një komponim sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, dhe
- një transportues ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm.

6. Komponenti sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4 për tu përdorur si një përbërje farmaceutike ose një medikament për profilaksinë ose terapinë e një humbjeje dëgjimi në veshin e brendshëm pas dëmtimit ose humbjes së qelizave me flokë ndijore në një organ të Kortit.

(11) **9411**

(97) EP3209647 / 03/06/2020

(96) 15787846.3 / 21/10/2015

(22) 24/08/2020

(21) AL/P/ 2020/557

(54) **FORMA KRISTALORE TË 5-KLORO-N4-[2(DIMETILFOSFORIL)FENIL]-N2-{2-METOKSI-4-[(4-METILPIPERAZIN-1-IL) PIPERIDIN-1-IL]PIRIMIDINË-2,4-DIAMINË**

08/10/2020

(30) 201462066849 P 21/10/2014 US

(71) ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

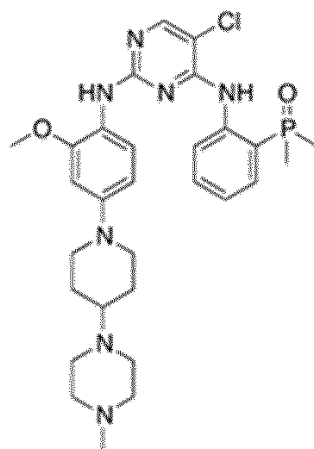
26 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, US

(72) ROZAMUS, Leonard, W. (1 Stouffer Circle, Andover, MA 01810) ;SHARMA, Pradeep (25 Fletcher Road, Westford, MA 01886)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

1. (57) Një Formë kristalore e brigatinibit



e cila është Forma A kristalore e karakterizuar nga një model difraksioni i pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 6.1, 8.6, 9.6, 10.8, 11.3, 13.5, 14.3, 15.9, 17.2, 18.9, 19.4, 20.1, 21.8, 22.6, 23.1, 23.9, dhe 27.7 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ.

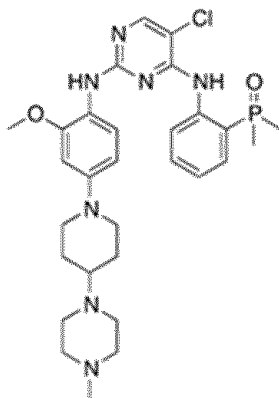
2. Forma kristalore e pretendimit 1, e cila **karakterizohet nga** një model difraksioni i pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 9.6, 17.2, 19.4, 20.1, 23.1, dhe 27.7 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ.
3. Forma kristalore e pretendimit 1, e cila **karakterizohet nga** një model difraksioni i pudrës së rrezeve-x që ka pika kulmore të përzgjedhura nga 9.6, 17.2, 19.4, 20.1, 23.1, dhe 27.7 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ.
4. Forma kristalore e secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku forma kristalore është pa ujë; duke pasur një temperaturë fillestare të shkrirjes prej 214.5 °C; duke pasur një spektër FT-IR me të paktën njërën prej bandave të mëposhtme të frekuencës:

Frekuenca (cm-1)
3241.0, 3165.1
2980.0 deri në 2793.2
1616.4 deri në 1417.6
1441.1 deri në 1219.8
1354.6 deri në 1278.0
1307.4 deri në 1196.1
1163.6 deri në 1135.0
1094.9 deri në 794.6
867.4
768.6 deri në 716.8

e cila nuk është higroskopike;

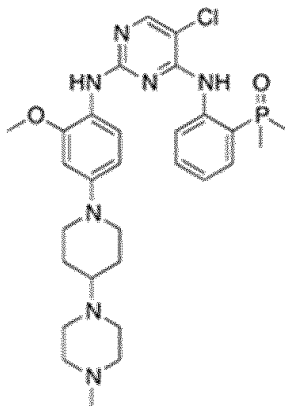
e cila shfaq një humbje peshe prej 0.23% pasi është nxehur nga 30° C deri në 100 °C; ose që ka dimensionet e qelizës njësi prej: $a = 9.6 \text{ \AA}$, $b = 10.8 \text{ \AA}$, $c = 15.0 \text{ \AA}$, $\alpha = 76^\circ$, $\beta = 80^\circ$, dhe $\gamma = 74^\circ$.

5. Një proces për të përgatitur formën kristalore të pretendimit 1, që përmban ngritjen e temperaturës së kristalizimit deri në 60 °C dhe shtimin e një tretësire NaOH me një ritëm të ngadaltë.
6. Një formë kristalore e brigatinibit që ka strukturën:



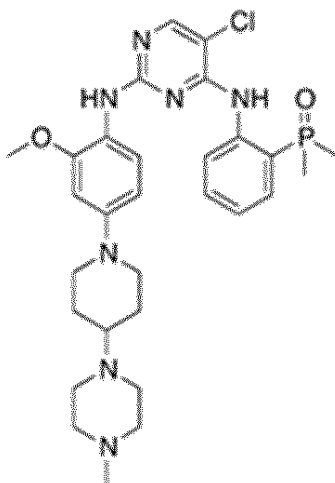
e cila është Forma B kristalore **e karakterizuar nga** një model difraksioni i pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 5.7, 9.2, 11.5, 12.8, 14.5, 15.5, 16.9, 17.7, 19.2, 20.4, 21.8, 23.2, dhe 29.5 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ; e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x me të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 11.5, 14.5, 16.9, 19.2 dhe 23.2 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ; ose e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka pika kulmore në 11.5, 14.5, 16.9, 19.2 and 23.2 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ;

7. Një formë kristalore e brigatinibit që ka strukturën:



e cila është Forma C kristalore **e karakterizuar nga** një model difraksioni i pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 2.1, 2.5, 5.4, 9.9, 10.9, 12.9, 14.9, 15.9, 16.6, 17.3, 17.9, 19.2, 20.6, 23.9, 26.8, dhe 27.4 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ; e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 5.4, 14.9, 15.9, 17.3, 19.2 dhe 23.2 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ; ose e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka pika kulmore në 5.4, 14.9, 15.9, 17.3, 19.2 dhe 23.2 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ;.

8. Një formë kristallore e brigatinibit që ka strukturën:

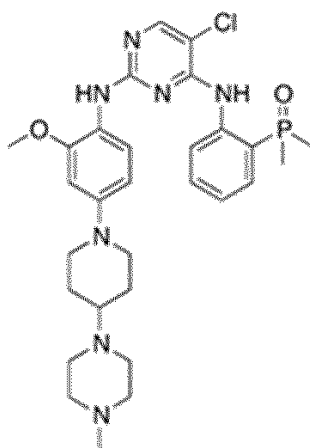


e cila është Forma D kristallore **e karakterizuar nga** një model difraksioni i pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 4.7, 9.2, 9.7, 11.1, 14.5, 17.4, 18.9, 22.4, dhe 23.7 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ;

e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 9.7, 11.1, 17.4, 18.9, dhe 23.7 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ; ose

e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka pika kulmore në 9.7, 11.1, 17.4, 18.9, dhe 23.7 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ.

9. Një formë kristallore e brigatinibit që ka strukturën:



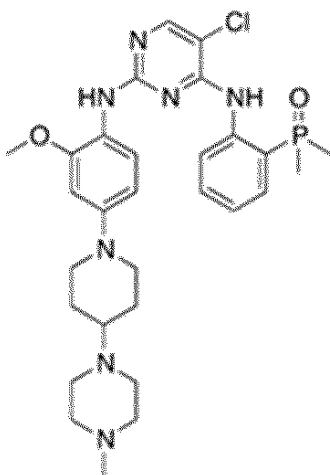
e cila është Forma E kristallore **e karakterizuar nga** një model difraksioni i pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 9.1, 10.2, 11.2, 12.0, 13.7,

14.4, 15.8, 16.5, 17.4, 18.3, 19.2, 21.6, 22.3, 23.1, 23.9, 26.0, 26.4, 25.8, dhe 29.3 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ;

e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 9.1, 10.2, 15.8, 19.2, dhe 23.9 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ; ose

e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka pika kulmore në 9.1, 10.2, 15.8, 19.2, dhe 23.9 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ.

10. Një formë kristalore e brigatinibit që ka strukturën:

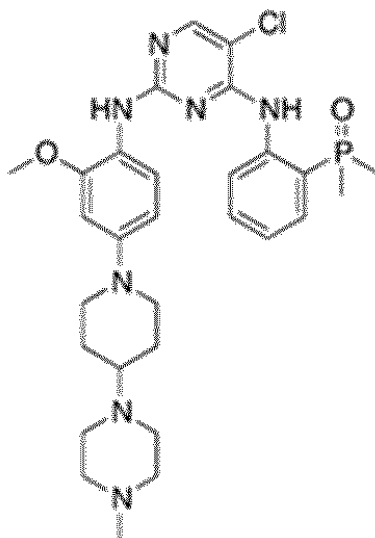


e cila është Forma F kristalore **e karakterizuar nga** një model difraksioni i pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 8.5, 9.8, 11.1, 16.3, 17.0, 17.6, 18.7, 19.4, 20.3, 22.0, 23.2, 23.9, dhe 27.1 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ;

e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 9.8, 17.0, 19.4, 20.3 dhe 27.1 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ; ose

e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka pika kulmore të shfaqura në 9.8, 17.0, 19.4, 20.3, dhe 27.1 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ.

11. Një formë kristalore e brigatinibit që ka strukturën:

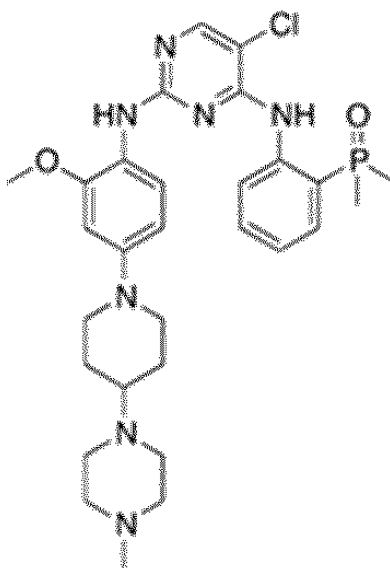


e cila është Forma G kristalore **e karakterizuar nga** një model difraksioni i pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 7.2, 8.3, 9.7, 10.4, 12.9, 15.8, 18.1, 18.7, 20.7, 21.5, 22.8, 23.5, 24.5, dhe 26.8 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ;

e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 8.3, 9.7, 12.9, 15.8, 18.1, 20.7, 22.8, dhe 26.8 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ; ose

e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka pika kulmore të shfaqura në 8.3, 9.7, 12.9, 15.8, 18.1, 20.7, 22.8, dhe 26.8 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ.

12. Një formë kristalore e brigatinibit që ka strukturën:



e cila është Forma H kristalore **e karakterizuar nga** një model difraksioni i pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 4.2, 5.2, 8.4, 10.9, 12.7, 15.0, 15.7, 16.5, 17.2, 18.4, 19.5, dhe 21.3 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ;

e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka të paktën dy pika kulmore të përzgjedhura nga 4.2, 5.2, 8.4, 10.9, 12.7, dhe 21.3 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ; ose

e cila **karakterizohet nga** një model i difraksionit të pudrës së rrezeve-x që ka pika kulmore të shfaqura në 8 4.2, 5.2, 8.4, 10.9, 12.7, dhe 21.3 °2θ, me një mospërputhje prej ±0.3 °2θ.

13. Një përbërje farmaceutike që përmban të paktën një formë kristalore të brigatinibit të secilit prej pretendimeve 1-12 dhe të paktën një komponent të përzgjedhur nga grupi që konsiston në transportues farmaceutikisht të pranueshëm, mjete farmaceutikisht të pranueshme, dhe mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm.
14. Përbërja farmaceutike e pretendimit 13, ku të paktën një formë kristalore e brigatinibit është Forma A.
15. Forma kristalore e brigatinibit e secilit prej pretendimeve 1-12 për tu përdorur në një metodë për trajtimin e kancerit të mushkërisë me qeliza jo të vogla tek një subjekt që ka nevojë për të, ku metoda përmban adminstrimin tek subjekti të të paktën një forme kristalore të brigatinibit.
16. Forma kristalore e brigatinibit për përdorimin e pretendimit 15, ku të paktën një formë kristalore e brigatinibit është Forma A.

(11) **9429**

(97) EP3035926 / 29/07/2020

(96) 14838223.7 / 19/08/2014

(22) 24/08/2020

(21) AL/P/ 2020/559

(54) **PËRBËRJET DHE METODAT PËR TRAJTIMIN E NJË CRREGULLIMI EPILEPTIK**

20/10/2020

(30) 201361867397 P 19/08/2013 US

(71) The Regents of the University of California

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

(72) BARABAN, Scott C. (43 Moore Rd., Novato, CA 94949)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një përbërje e zgjedhur nga klemizole, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në një metodë të trajtimit të një çrregullimi të epilepsisë, metoda e sipërpërmendur që përfshin administrimin ndaj një subjekti në nevojë të tij, një sasi terapeutikisht efektive e përbërjes, ku kripa farmaceutikisht e pranueshme është një kripë shtesë e acidit inorganik të klemizolit, një kripë amoniaku kuaternar i klemizolit ose një kripë shtesë organike e klemizolit e zgjedhur nga një maleat, acetat, citrat, fumarat, proprionat, izobutirat, undecilat, malat, malonat, suberat, laktat, mandelat, ftalat, oksalat, benzenesulfonat, p-tolilsulfonat, metansulfonat, tartrat, suksinat, benzoat dhe një kripë clemizole me një aminoacid.

2. Përbërja për përdorimin e pretendimit 1, ku kripa farmaceutikisht e pranueshme është një hidroklorid klemizoli, një hidrobromid klemizoli, një hidrojodid klemizoli, një sulfat klemizoli, një fosfat klemizoli, një monohidrogenfosfat klemizoli, një dihidrogenofosfat klemizoli, një nitrat i klemizoli, një karbonat i klemizoli, një karbonat monohidrogenik klemizoli, një maleate klemizoli, një acetat klemizoli, një citrat klemizoli, një fumarat klemizoli, një proprionat klemizoli, një izobutirate klemizoli, një undecilat clamizole, një malat clamizole, një malonat klemizoli, një suberat klemizoli, një laktat klemizoli, një mandelat klemizoli, një ftalat klemizoli, një oksalat klemizoli, një benzensulfonat klemizoli, një p-tolilsulfonat klemizoli, një metansulfonat klemizoli, një tartrat klemizoli, një succinate klemizoli, një benzoate klemizoli, një kripë klemizoli me një aminoacid ose një kripë amoniumi kuaternare të klemizoli.

3. Përbërja për përdorimin e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku çrregullimi i epilepsisë i sipërpërmendur është:

- (i) Sindromi Dravet, Sindromi Lennox-Gastaut, spazma infantile ose Sindroma Ohtahara; ose
- (ii) Sindromi Dravet; ose
- (iii) një sëmundje epilepsie pediatrike.

4. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku përbërja frenon sjelljet e detyrueshme ose krizat elektrografike në një subjekt epilepsie, një subjekt të sëmundjes Alzheimer, një subjekt autizmi ose një subjekt të sëmundjes së Parkinsonit.

5. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku administrimi i përbërjes zvogëlon incidencën e krizave të pa provokuara në subjektin e sipërpërmendur kur krahasohet me mungesën e përbërjes.

6. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku administrimi i përbërjes zvogëlon ose parandalon krizat e mioklonit ose epileptikun e statusit në subjektin e sipërpërmendur kur krahasohet me mungesën e përbërjes.

7. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku subjekti i sipërpërmendur ka një dietë ketogjenike.

8. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku:

- (i) përbërja është administruar në një subjekt në një sasi prej rreth 0.1 mg deri rreth 1000 mg për kg peshë trupore; ose
- (ii) përbërja është administruar në subjektin në një dozë ditore prej rreth 0,1 mg deri rreth 1000 mg për kg peshë trupore për subjektin e sipërpërmendur.

9. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku përbërja është klemizol HCl.

10. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku përbërja është administruar si një kompozim farmaceutik, në mënyrë opsionale ku kompozimi farmaceutik përfshin një sasi terapeutikisht efektive të përbërjes.

11. Përbërja për përdorimin e pretendimit 10, ku kompozimi farmaceutik përfshin më tej një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm.

12. Përbërja për përdorimin e pretendimit 10 ose pretendimit 11, ku kompozimi farmaceutik i sipërpërmendur përfshin përbërjen dhe një ilaç anti-epileptik (AED).

13. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku përbërja është bashkë-administruar me një ilaç anti-epileptik (AED).

14. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku përbërja është një terapi ndihmëse me një ilaç antiepileptik (AED).

15. Përbërja për përdorimin e pretendimit 13 ose pretendimit 14, ku AED është administruar njëkohësisht ose në mënyrë të vazhduar me përbërjen.

16. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 12 deri në 15, ku AED e sipërpërmendur është

- (i) acetazolamid, benzodiazepin, kanabadiol, karbamazepin, klobazam, klonazepam, acetat eslikarbazepin, etosuksimide, etotoin, felbamat, fenfluramin, fosfenitoin, gabapentin, ganaksolon, huperzin A, lakosamid, lamotrigin, levetiracetam, nitrazepam, okskarbazepin, perampanel, piracetam, fenobarbital, fenitoin, bromid kaliumi, pregabalin, primidon, retigabin, rufinamid, valporat natrium, stiripentol, tiagabin, topiramat, vigabatrin, ose zonisamid; ose
- (ii) acidi valproik, valproate, klonazepam, etosuksimid, felbamat, gabapentin, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, levetiracetam, benzodiazepin, fenobarbital, pregabalin, primidon, tiagabin, topiramat, potentigam, tintom, tintamin, potentin, titamin ose
- (iii) acidi valproik, valproat, Gabapentin, topiramat, karbamazepin, okskarbazepin, ose vigabatrin.

(11) **9413**

(97) EP2307031 / 29/07/2020

(96) 09804542.0 / 29/07/2009

(22) 24/08/2020

(21) AL/P/ 2020/560

(54) **FORMULIME ME FINASTERID PËR CLIRIMIN E BARIT NË FLOKË DHE SKALP**

08/10/2020

(30) 08161757 04/08/2008 EP

(71) Polichem SA

50, Val Fleuri, L-1526 Luxembourg, LU

(72) MAILLAND, Federico (Strada Regina 10, CH-6900 Lugano) ;MURA, Emanuela (Via Bellinzona 76, I-22100 Como)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një përbërje që përmban:

- (a) hidroksipropil-kitosan ose një kripë fiziologjike të pranueshme të tij, në një sasi nga 0,25 deri në 2,0% të peshës totale të përbërjes;
- (b) finasterid;
- (c) të paktën një tretës të avullueshëm, të përzgjedhur nga etanoli ose izopropanoli, në një sasi nga 35% deri në 80% të peshës totale të përbërjes; dhe
- (d) ujë,

për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e çrregullimeve dhe/ose sëmundjeve të skalpit dhe/ose flokëve.

2. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja përmban eksipientë dhe/ose substanca ndihmëse të personalizuar.

3. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku përbërja është një lëng.

4. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 3, ku përbërja është një tretësirë, emulsion, suspension ose koloid.

5. Një përbërje për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku përbërja aplikohet në formë sprucimi.

6. Një përbërje për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve pararendëse, ku çrregullimet dhe/ose sëmundjet e skalpit dhe/ose flokëve janë përzgjedhur nga rënia e flokëve, mungesa e flokëve, alopecia, alopecia androgjenetike dhe flokë të brishtë.

7. Një përbërje për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku përbërja përmban gjithashtu të paktën një sistem modifikues të depërtimit.

8. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 7, ku të paktën sistemi modifikues i depërtimit është përzgjedhur nga monoetileteri i dietilenglikolit dhe mikrokapsulat.

9. Një përbërje për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve pararendëse, ku trajtimi në fjalë dhe/ose parandalimi i çrregullimeve dhe/ose sëmundjeve të skalpit dhe/ose flokëve arrihet duke aplikuar përbërjen në fjalë në skalpin dhe/ose flokët e një qenieje humane.

(11) **9438**

(97) EP3169772 / 19/08/2020

(96) 15736516.4 / 14/07/2015

(22) 11/09/2020

(21) AL/P/ 2020/609

(54) **GJENERIMI I NJË BANKE QELIZASH STROMALE MEZENKIMALE NGA QELIZAT MONONUKLEARE TË BASHKUARA TË DHURUESVE TË PALCËS KOCKORE**

21/10/2020

(30) 14177312 16/07/2014 EP

(71) Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main and DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gGmbH

Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main, DE ; Sandhofstrasse 1, 60528 Frankfurt am Main, DE

(72) BADER, Peter (Buchwaldstrasse 3, 63303 Dreieich); KUCI, Selim (Wiener Strasse 75, 60599 Frankfurt am Main); KUCI, Zyrafete (Wiener Strasse 75, 60599 Frankfurt am Main); BÖNIG, Halvard (Tempelgasse 2, 60437 Frankfurt)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një metodë *in vitro* për prodhimin e një preparati të një qelize stromale mezenkimale (MSC), metoda përfshin: bashkimin e mostrave të palcës kockore të marrë nga të paktën dy dhurues të dallueshëm gjenetiksht për të marrë një mostër të qelizave-grup, dhe më tej izolimin e qelizave stromale mezenkimale nga mostra e përmendur e qelizave-grup.

2. Metoda sipas pretendimit 1, që përfshin hapat e:

- (a) Sigurimin e një numri mostrash të palcës kockore të marrë nga të paktën dy dhurues të dallueshëm gjenetiksht,
- (b) Bashkimin e mostrave të palcës kockore të përmendur për të marrë një mostër të qelizave-grup,
- (c) Opsionalisht, kultivimin e mostrës së përmendur të qelizave-grup, dhe
- (d) Izolimin nga mostra e përmendur e qelizave-grup të marrë në hapin (b) qelizat stromale mezenkimale të përmendura.

3. Metoda e pretendimit 1 ose 2, ku mostra e palcës kockore të përmendur është një mostër e palcës kockore të një gjitari dhe qeliza stromale mezenkimale e përmendur është një qelizë stromale mezenkimale e gjitarit; në mënyrë të preferuar ku mostra e palcës kockore të përmendur është një mostër e palcës kockore njerëzore dhe qeliza stromale mezenkimale e përmendur është një qelizë stromale mezenkimale njerëzore.

4. Metoda sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 3, ku mostrat e palcës kockore të përmendur janë mostra të qelizës mononukleare të palcës kockore.

5. Metoda sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4, ku mostrat e palcës kockore të përmendur janë marrë nga të paktën tre, në mënyrë të preferuar të paktën katër, në mënyrë më të preferuar të paktën pesë, në mënyrë më të preferuar të paktën gjashtë, në mënyrë më të preferuar të paktën shtatë, dhe në mënyrë më të preferuar të paktën tetë dhurues të dallueshëm gjenetikiist.

6. Metoda sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 5, më tej përfshin një hap të ruajtjes së qelizave stromale mezenkimale të izoluar të përmendura, ose zgjerimit të qelizave stromale mezenkimale të izoluar të përmendura.

7. Një metodë *in vitro* për prodhimin e preparative të qelizës stromale mezenkimale të shkallës-klinike (MSC), metoda përfshin (i) bashkimin e mostrave të palcës kockore të marrës nga të paktën dy dhurues gjenetikiist të dallueshëm për të marrë një mostër qelizash-grup.

(ii) pas kësaj izolimi i qelizave stromale mezenkimale nga mostra e qelizave-grup të përmendur, dhe

(iii) zgjerimin e MSC-ve të izoluar deri në marrjen e një sasive të MSC-së të zbatueshme në klinikë.

8. Metoda sipas pretendimit 7, ku MSCs janë zgjeruar menjëherë pas izolimit të MSCs, ose ku MSCs e izoluar janë zgjeruar pas shkrirjes së një alikuoti të krioprezervuar të ruajtur të MSC të izoluar.

9. Një përbërje qelizore që përfshin mostra të palcës kockore nga të paktën dy dhurues gjenetikiist të dallueshëm të palcës kockore, ku secila prej mostrave të palcës kockore të përmendur përfshin të paktën një fraksion qelize jo-pasues dhe të paktën një fraksion qelize pasuese.

10. Përbërja qelizore sipas pretendimit 9 ku secila mostër e palcës kockore e përmendur përfshin një fraksion të qelizës mononukleare të palcës kockore.

11. Përbërja qelizore sipas pretendimit 9 ose 10, për përdorim në mjekësi.

12. Përbërja qelizore për përdorim sipas pretendimit 11, për përdorim në trajtimin e sëmundjeve autoimune të tilla si, sklerozat e shumëfishta, diabetet Lloji 1, artriti reumatoid, uveiti, sëmundja autoimune e tiroides, sëmundja inflamatorë e zorrës (IBD), skleroderma, sëmundja e Graves, lupus, sëmundja e Crohn, sëmundja autoimune limfoproliferative ALPS), sëmundja demielinating, encefalomieli autoimun, gastriti autoimun (AIG), sëmundjet autoimune glomerular, dhe mundësisht sëmundja graft-versus-host (GvHD).

(11) **9437**

(97) EP2771022 / 01/07/2020

(96) 12840074.4 / 10/10/2012

(22) 16/09/2020

(21) AL/P/ 2020/626

(54) **SKELAT DHE METODAT E PËRDORIMIT TË TYRE TË NXJERRA NGA TN3 SPECIFIKE ME CD40L**

21/10/2020

(30) 201161546028 P 11/10/2011 US

(71) Viela Bio, Inc.

One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878, US

(72) OGANESYAN, Vaheh (c/o Medimmune LLC One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); DRABIC, Stacey (c/o Medimmune LLC One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); HERBST, Ronald (c/o Medimmune LLC One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); COYLE, Anthony (12 Union Park, Boston, MA 02118); BACA, Manuel (c/o Medimmune LLC One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); THISTED, Thomas (c/o

Medimmune LLCOne Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); GRINBERG, Luba (c/o Medimmune LLCOne Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); NOVARRA, Shabazz (c/o Medimmune LLCOne Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878) ;SPENCER, David, Kenneth (c/o Medimmune LLCOne Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një skelë Tenascin 3 (Tn3) që përfshin dy nën-njësi monomere specifike CD40L të lidhura në të njëjtën kohë,

ku njësia e monomerit përfshin shtatë fijet beta të përcaktuara A, B, C, D, E, F, dhe G, dhe gjashtë rajone të lakut të përcaktuara AB, BC, CD, DE, EF, dhe FG, dhe ku skela Tn3 lidhet në mënyrë specifike me CD40L,

ku njësia monomer specifike e CD40L përfshin sekuencën e aminoacideve:

$IEV(X_{AB})_nALIT\ddot{E}(X_{BC})_nCELX_1YGI(X_{CD})_nTTIDL(X_{DE})_nYSI(X_{EF})_nYEVSLIC(X_{FG})_nKETFTT$ ku:

- (a) X_{AB} , X_{BC} , X_{CD} , X_{DE} , X_{EF} , dhe X_{FG} përfaqëson mbetjet e aminoacideve të pranishme në sekuencat e laqeve AB, BC, CD, DE, EF, dhe FG, përkatësisht;
- (b) X_1 përfaqëson mbetje të aminoacideve A ose T; dhe,
- (c) gjatësia e lakut n është një numër i plotë ndërmjet 2 dhe 26,

ku sekuenca e lakut BC përfshin SEQ ID NO: 86, sekuenca e lakut DE përfshin SEQ ID NO: 96, dhe sekuenca e lakut FG përfshin SEQ ID NO: 9 ose 139.

2. Skela e pretendimit Tn3 1, ku sekuenca e lakut AB përfshin SEQ ID NO: 4 ose SEQ ID NO: 136, sekuenca e lakut të CD-së përfshin SEQ ID NO: 6, dhe sekuenca e lakut EF përfshin SEQ ID NO: 8 ose SEQ ID NO: 137.

3. Skela e pretendimit Tn3 1 ose 2, ku njësia monomer specifike CD40L përfshin një sekuencë të SEQ ID NO: 28 ose 146.

4. Skela Tn3 e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku të dy njësitë monomer specifike CD40L janë të lidhura drejtpërdrejt.

5. Skela Tn3 e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku dy nën-njësitë monomere specifike CD40L janë të lidhura nga një lidhës.

- 6.** Skela e pretendimit Tn3 5, ku lidhësi përfshin një lidhës peptid.
- 7.** Skela e pretendimit Tn3 5 ose 6, ku lidhësi peptid përfshin një sekuencë (GmX) n, ku:
- (a) X është Serine (S), Alanine (A), Glicine (G), Leu (L), Isoleucine (I), ose Valine (V);
 - (b) m dhe n janë numra të plotë;
 - (c) m është 1, 2, 3 ose 4; dhe
 - (d) n është 1, 2, 3, 4, 5, 6, ose 7.
- 8.** Skela e pretendimit Tn3 7, ku lidhësi peptid përfshin SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 142 ose SEQ ID NO: 143.
- 9.** Skela Tn3 e çdo njërit prej pretendimeve 1-8, ku të paktën një njësi monomer specifike CD40L është e lidhur me një lidhës, ose në një pjesë heterologjike.
- 10.** Skela e pretendimit Tn3 9, ku të paktën një njësi monomer specifike e CD40L është e konjuguar në PEG ose një albumin.
- 11.** Skela e pretendimit Tn3 10, ku albumina është albumin serum human (HSA).
- 12.** Skela Tn3 e çdo njërit prej pretendimeve 1-11, ku skela Tn3 përfshin ose përbëhet nga një sekuencë e SEQ ID NO: 145.
- 13.** Një skelë Tn3 e çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme për përdorim në një metodë të ndryshimit të përgjigjes së sinjalizimit të ndërmjetësuar nga CD40 që përfshin kontaktimin e një qelize që shprehet CD40L me skelën Tn3, ku skela Tn3 lidh CD40L dhe prish sinjalizimin e ndërmjetësuar nga CD40.
- 14.** Një molekulë e acidit nukleik i izoluar që kodon një skelë Tn3 të çdo njërit prej pretendimeve 1-12.

15. Një metodë për prodhimin e një skelë Tn3 që përfshin kultivimin e një qelize pritëse, qeliza pritëse që përfshin një vektor shprehjeje që përfshin molekulën e acidit nukleik të pretendimit 14, në kushte në të cilat shprehet skela Tn3 e kodifikuar nga molekula e acidit nukleik.

16. Një kompozim që përfshin një skelë Tn3 të çdo njërit prej pretendimeve 1-12 dhe një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

17. Kompozimi i pretendimit 16 për përdorim në:

- 1) një metodë për parandalimin, trajtimin ose përmirësimin e sëmundjes autoimune te një pacient në nevojë të tij; ose
- 2) një metodë për të zvogëluar shpeshtësinë ose sasinë e kortikosteroidit të administruar te një pacient me një sëmundje autoimune, në mënyrë opsionale

ku sëmundja autoimune është zgjedhur nga grupi i përbërë prej areata alopecia, spondiliti ankilosi, sindromi antifosfolipid, sëmundja autoimune Addison, sëmundjet autoimune të gjëndrës mbiveshkore, anemia autoimune hemolitike, hepatiti autoimun, ooforiti autoimun, oriziti, psikologjia, psikologjia, psikologjia retinopatitë diabetike dhe të tjera, retrolental fibroplasia, degjenerimi makular i lidhur me moshën, glaukoma neovaskulare, hemangiomat, hiperplazitë tiroide (përfshirë sëmundjen e Grave), transplantimi i kornesë dhe indeve të tjera, si dhe inflamacionet kronike, sepsat, artriti reumatoid, peritoniti, sëmundja e Crohn, dëmtimi i reperfuzionit, septicemia, shoku endotoksik, fibroza cistike endokarditi, psoriasis, artriti (p.sh. artriti psoriatik), shoku anafilaktik, ishemia e organeve, dëmtimi i reperfuzionit, dëmtimi i palcës kurrizore dhe refuzimi i alograftit. trombocitopeni autoimune, Sëmundja Behcet, pemfigoidi bulloz, kardiomiopatia, spërkatja-celiac-dermatiti, sindroma e mosfunksionimit imunitar nga lodhja kronike (CFIDS), polenuropatia demielinuese kronike inflamatore, sindroma Churg-Strauss, pemfigoidi cikatrik, sindromi CREST, sëmundja e aglutininës së ftohtë, sëmundja e Crohn, lupoja e përzier krioglobulinemia, fibromialgia-fibromiozitis, glomerulonefritis, Sëmundja e Graves, Guillain-Barre, Tiroiditi i Hashimoto, fibroza pulmonare idiopatike, trombocitopenia purpura idiopatike (ITP), neuropatia IgA, artriti i të miturve, lichen planus, lupus eritematosus, sëmundja Meniere, sëmundja e indeve lidhës të përzier, skleroza e shumëfishtë, diabeti migus i migusit vulgaris, anemi perkutane, poliarteriti nodosa, polikrondriti, sindromat poligldeulare, reumatizma polimialgia, polimiositis dhe dermatomiositis,

agamaglobulinemia parësore, cirroza biliare primare, psoriaza, artriti psoriatik, fenomeni Rainauld, sindroma Reiter, artriti reumatoid, sarkoidoza, skleroderma, sindromi i Sjogrenit, sindromi i ngurtë, lupus eritematosus, lupus eritematosus, artit koliti ulcerativ, uveiti, vaskulitidet si vaskuliti i dermatitit herpetiformis, vitiligo dhe granulomatoza e Wegener.

(11) 9439

(97) EP3400944 / 15/07/2020

(96) 18179884.4 / 08/11/2011

(22) 17/09/2020

(21) AL/P/ 2020/628

(54) **FRENUESIT IBAT PËR TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE TË MËLCISË**

21/10/2020

(30) 1051165 08/11/2010 SE and 41095710 P 08/11/2010 US

(71) Albireo AB

Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg, SE

(72) STARKE, Ingemar (Frigångsgatan 8C, 413 01 Göteborg); GILLBERG, Per-Göran

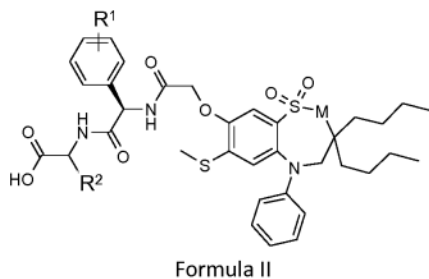
(Södermalmsgatan 22, 431 69 Mölndal) ;GRAFFNER, Hans (Konsulns väg 16, 252 84 Helsingborg)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës II



ku

M është CH_2 ose NH :

R¹ është H ose hidroksi;

R² është H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃, ose -CH₂CH₂SCH₃;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, për përdorim në profilaksi ose trajtimin e kolestazës së përgjithshme.

2. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1, ku përbërja e formulës II është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(karboksimetil)karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-karboksietil]karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-karboksipropil]karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(R)-1-karboksi-2-metiltioetil]karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-karboksipropil]karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(R)-1-karboksi-2-metiltio-etil]karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-karboksi-2-metilpropil]karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-karboksi-2-(R)-hidroksipropil]karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-karboksibutil]karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-karboksietil]karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-karboksipropil]karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-karboksietil]karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-karboksi-2-metilpropil]karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine; dhe 1,1-Diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(karboksimetil)karbamoil]metil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

3. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku përbërja e formulës II është 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-karboksipropil]karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

4. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku përbërja e formulës II është 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(karboksimetil)karbamoil]metil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

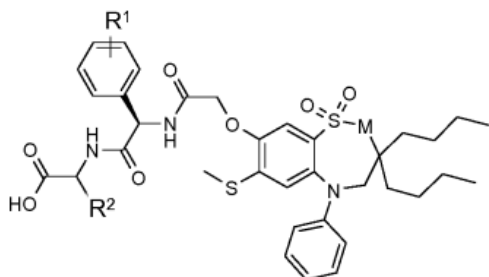
5. Përbërja 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-karboksipropil]karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, për përdorim në profilaksi ose trajtimin e kolestazës së përgjithshme.

6. Përbërja 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(karboksimetil)karbamoil]metil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, për përdorim në profilaksi ose trajtimin e kolestazës së përgjithshme.

7. Përbërja për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku kolestaza e përgjithshme është kolestaza intra- ose ekstrahepatike.

8. Përbërja për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku kolestaza e përgjithshme është verdhëz për shkak të ilaçeve ose verdhëz gjatë shtatëzënësise.

9. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (II)



Formula II

ku

M është CH₂ ose NH;

R¹ është H ose hidroksi;

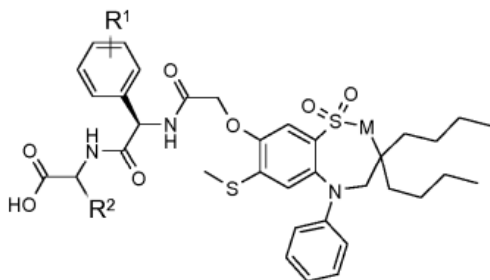
R² është H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃, ose -CH₂CH₂SCH₃;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, për përdorim në profilaksi ose trajtimin e kolestazës së përgjithshme.

10. Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 9, ku përbërja e formulës II është 1,1-diokso-3,3- dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-karboksipropil)karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

11. Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 9, ku përbërja e formulës II është 1,1-diokso-3,3- dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N' (karboksimetil)karbamoil]metil}karbamoilmetoksi)- 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

12. Një kombinim farmaceutik për administrim të njëkohshëm ose të vazhduar, i cili përfshin një përbërje të formulës II



Formula II

ku

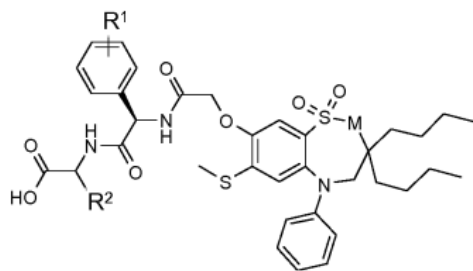
M është CH_2 ose NH ;

R^1 është H ose hidroksi;

R^2 është H, CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, ose $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, dhe acid ursodeoksikolik, për përdorim në profilaksi ose trajtimin e kolestazës së përgjithshme.

13. Një kombinim farmaceutik për administrim të njëkohshëm ose të vazhduar, i cili përfshin një përbërje të formulës II



Formula II

ku

M është CH_2 ose NH ;

R^1 është H ose hidroksi;

R^2 është H, CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, ose $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, dhe acid as-ursodeoksikolik, për përdorim në profilaksi ose trajtimin e kolestazës së përgjithshme.

14. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 12, ku përbërja e formulës II është 1,1-diokso3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-karboksipropil]karbamoi]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

15. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 12, ku përbërja e formulës II është 1,1-diokso3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-(karboksimetil]karbamoi]metil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

(11) **9440**

(97) EP2517141 / 24/06/2020

(96) 10810772.3 / 16/12/2010

(22) 18/09/2020

(21) AL/P/ 2020/629

(54) **KARTË ME CIP ME SHUMË APLIKIME ME VALIDIM BIOMETRIK**

21/10/2020

(30) 0959414 22/12/2009 FR

(71) Mereal Biometrics

141 bis rue de Saussure, 75017 Paris, FR

(72) PARTOUCHE, Patrick (Villa Pouiksan13 Boulevard Cointet, F-06400 Cannes); BLOT, Philippe (7 chemin de la fontaine de launay, F-78640 Neauphle le Château) ;MOBETIE, Didier (70 rue de Montreuil, F-78000 Versailles)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një pajisje e sigurt komunikimi, që përfshin:

- një shumësi e qarqeve të aplikimit të cilat kanë të bëjnë me të paktën një shërbim të aplikimit të vendosur brenda pajisjes, secili qark i aplikimit përmban të paktën një detektor mjedisor dhe është i eksitueshëm nga një sinjal i jashtëm që karakterizon mjedisin ku është vendosur pajisja, pajisja e komunikimit që përfshin një marrës i sinjalit të radiofrekuencës për të komunikuar me pjesën e jashtme,
- një njësi kontrolli duke bërë të mundur identifikimin e qarkut të aplikimit të eksituar dhe shërbimin përkatës të aplikimit dhe aktivizimin e shërbimit të përmendur në përgjigje të një autorizimi aktivizimi, dhe
- një qark biometrik për autentifikimin e përdoruesit në mënyrë që të gjenerojë autorizimin e aktivizimit në fjalë; shërbimin përkatës të aplikimit duke përdorur marrësin e sinjalit të radiofrekuencës të përmendur për komunikimin me jashtë.

2. Pajisja sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar nga fakti që** qarqet e aplikimit përfshijnë të paktën një nga elementët e mëposhtëm:

- një detektor akustik;
- një detektor i nxehtësisë;
- një detektor i nuhatjes;
- një fotodetektor;
- një detektor presioni;
- një akselerometër.

3. Pajisja sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar nga fakti që** qarku biometrik përfshin një sensor biometrik të lidhur me një njësi llogaritëse për përpunimin e të dhënave biometrike.

4. Pajisja sipas njërës prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar në atë që** përfshin një ndërfaqe njeri-makinë për të treguar një gjendje funksionimi të pajisjes ose për të hyrë në njësinë e kontrollit.

5. Pajisja sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar nga fakti që** ajo mundësohet nga një bateri e cila është fleksibël ose jo, e rikarikueshme ose jo.

6. Pajisja sipas çdonjërit prej pretendimeve nga 1 deri në 5, **karakterizuar nga fakti që** mundësohet nga një burim i jashtëm.

7. Pajisja sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar nga fakti që** është në formatin e një karte çipi, çelësi USB ose etiketë elektronike.

8. Një metodë e zbatuar në një pajisje komunikimi me akses të sigurt duke përfshirë një numër të qarqeve të aplikimit, një njësi kontrolli dhe një qark biometrik; kjo metodë përfshirë hapat e mëposhtëm:

detektimin e një sinjali të jashtëm të eksitimit me anë të njërit prej qarqeve të aplikimit, secili qark i aplikimit përmban të paktën një detektor mjedisor dhe është i eksitueshëm nga një sinjal i jashtëm që karakterizon mjedisin ku është vendosur pajisja dhe që ka të bëjë me të paktën një shërbim aplikimi të vendosur në mënyrë të sigurt brenda pajisjes së komunikimit të aksesit të sigurt, brenda njësisë së kontrollit, identifikimin e qarkut të aplikimit të eksituar dhe shërbimin e aplikimit në lidhje me këtë qark të aplikimit të eksituar dhe fillimin e një procesi të vërtetimit me krahasim biometrik brenda qarkut biometrik, pastaj aktivizimi i shërbimit të aplikimit të eksituar në përgjigje të një autorizim aktivizimi që vjen nga qarku biometrik, komunikimi me pjesën e jashtme sigurohet nga një marrës i sinjalit radiofrekuencë i vendosur në pajisjen e komunikimit të aksesit të sigurt.

(11) **9455**

(97) EP3215130 / 08/07/2020

(96) 15807949.1 / 04/11/2015

(22) 18/09/2020

(21) AL/P/ 2020/630

(54) **PERBERJE FARMACEUTIKE QE PERMBAN BISOPROLOL DHE PERINDOPRIL**

03/11/2020

(30) 1460654 05/11/2014 FR

(71) Les Laboratoires Servier

35, Rue de Verdun, 92284 Suresnes, FR

(72) FONKNECHTEN, Gilles (Le petit chêneLieudit la Californie, 45240 Ligny Le Ribault)

(74) Vladimir NIKA

Bul " Bajram CURRI", Pall.2, Shk.3, Ap.4, Tiranë

Description

Technical field

The present invention relates to a fixed pharmaceutical composition comprising a beta blocker and an angiotensin converting enzyme inhibitor (CEI), and to the use of said composition in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and more especially arterial hypertension, stable coronary artery disease or chronic heart failure.

More especially, the present invention relates to a fixed pharmaceutical composition comprising a beta blocker and an angiotensin converting enzyme inhibitor (CEI) wherein:

- the beta blocker is bisoprolol or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid, their hydrates and crystalline forms, and
- the converting enzyme inhibitor is perindopril or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, their hydrates and crystalline forms.

Prior art/context of the invention

Cardiovascular diseases are the leading cause of death both in developed countries and in developing countries, they are responsible for one third of deaths.

Hypertension, coronary artery disease and chronic heart failure are major steps of the cardiovascular disease continuum, which culminates in the development of advanced-stage cardiac diseases. Hypertension is the leading cause of death in the world, causing approximately 7.5 million deaths (which represents approximately 13% of deaths). Coronary artery disease is the most frequent consequence of hypertension and is the leading cause of death in Europe. Heart failure is the terminal pathology, the consequence of numerous cardiac diseases. The mortality rate currently still remains high with 50% survival at 5 years. Consequently, it is necessary to optimise the care and treatment strategy for patients.

Chronic diseases such as cardiovascular diseases often require long-term combination therapies. This fosters patients' non-adherence to their treatment, thus leading to poor control of their pathologies.

Fixed associations allow treatment to be simplified by reducing the daily number of tablets, and consequently they have the potential to improve patients' adherence to treatment.

The European Society of Cardiology (ESC), in its guidelines, especially those of 2012 and 2013, specifically recommends the association of beta blockers and CEIs for the treatment and/or prevention of arterial hypertension in heart failure patients post infarction or suffering from atrial fibrillation. More generally, beta blockers and CEIs can also be used on their own or in association as initial treatment or maintenance treatment for arterial hypertension.

Two objectives have been expressed for the treatment of stable coronary artery disease, namely:

- Improvement of symptoms and control of the cardiac rhythm: beta blockers are indicated as first line treatment (direct action on the heart, improvement of perfusion in the ischaemic zone), and
- Prevention of the occurrence of cardiovascular events, especially in the case of a concomitant pathology such as hypertension, heart failure or diabetes.

For the treatment of chronic heart failure (reduced ejection fraction): beta blockers and CEIs are complementary and are recommended in all patients suffering from systolic heart failure. Moreover, they are both recognised as being cardioprotective in heart failure patients and post infarction.

Bisoprolol and perindopril are both approved active ingredients for medicaments which have been marketed throughout the world for several years. Their efficacy and tolerance profiles are consequently well established. Medicaments comprising these two active ingredients are widely used in medical practice and are very often co-prescribed. In fact, the medicaments in question have common indications, namely hypertension, coronary artery disease and heart failure.

Moreover, their mechanisms of action are complementary and their beneficial effects on morbimortality in cardiovascular diseases have been demonstrated in large-scale clinical trials (the CIBIS study for bisoprolol and the EUROPA study for perindopril).

The beta blockers which are co-prescribed with perindopril include acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol and nebivolol. Bisoprolol is the beta blocker that is most co-prescribed with perindopril, followed by atenolol.

The doses of perindopril and bisoprolol that are most co-prescribed in the three target indications of the association, namely hypertension, stable coronary artery disease and chronic heart failure, are indicated in the table below:

Table 1: Number of co-prescriptions of perindopril and bisoprolol
– IMS Health 2011-2013; 5 countries*

	Prescriptions	Total %
Total perindopril + bisoprolol	1 894 791	
Perindopril 10 Total bisoprolol		
& 8 mg 10 mg	161 675	8.5%

	7.5 mg	21 550	1.1%
	5 mg	167 391	8.8%
	3.75 mg	13 616	0.7%
	2.5 mg	63 349	3.3%
	1.25 mg	44 623	2.4%
	Total bisoprolol		
	10 mg	234 362	12.4%
Perindopril 5 & 4 mg	7.5 mg	13 819	0.7%
	5 mg	502 932	26.5%
	3.75 mg	13 406	0.7%
	2.5 mg	221 926	11.7%
	1.25 mg	145 617	7.7%
	Total bisoprolol	0	
	10 mg	66 830	3.5%
Perindopril 2.5 & 2 mg	7.5 mg	7 233	0.4%
	5 mg	44 976	2.4%
	3.75 mg	19 126	1.0%
	2.5 mg	69 637	3.7%
	1.25 mg	82 723	4.4%

**IMS – Dec 2011- Dec 2013: 5 countries, France, Hungary, Belgium, Italy, Romania*
Diag: I10, I 11, I20.9, I25 & I50

The doses of perindopril are expressed in terms of arginine salt (2.5 mg, 5 mg or 10 mg) or in terms of *tert*-butylamine salt (2 mg, 4 mg or 8 mg), and the doses of bisoprolol are expressed in terms of base.

The 5 mg dose of perindopril arginine salt followed by 10 mg is the dose that is most co-prescribed with bisoprolol 2.5 mg, 5 mg and 10 mg.

There is therefore a real need for a fixed pharmaceutical composition comprising a beta blocker and a CEI for use in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and more especially the treatment of arterial hypertension, stable coronary artery disease and chronic heart failure.

Summary of the invention

The present invention relates to a fixed pharmaceutical composition comprising a beta blocker and an angiotensin converting enzyme inhibitor (CEI), and to the use of said composition in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and more especially arterial hypertension, stable coronary artery disease or chronic heart failure.

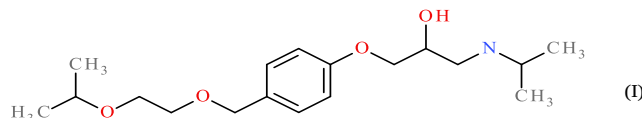
The beta blocker that is preferably used is bisoprolol or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, and more especially its fumarate salt, their hydrates and crystalline forms.

The angiotensin converting enzyme inhibitor that is preferably used is perindopril or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, and more especially its *tert*-butylamine, tosylate or arginine salts, their hydrates and crystalline forms.

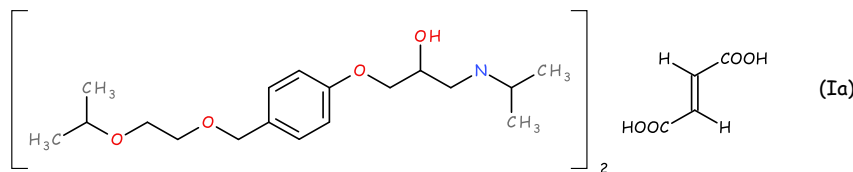
Detailed description of the invention

The present invention relates to a fixed pharmaceutical composition comprising bisoprolol or pharmaceutically acceptable salts thereof, their hydrates and crystalline forms, and perindopril or pharmaceutically acceptable salts thereof, their hydrates and crystalline forms, and to the use of said composition in the treatment or prevention of cardiovascular diseases and more especially the treatment or prevention of arterial hypertension, stable coronary artery disease or chronic heart failure.

Bisoprolol or (R,S)-1-[4-[[2-(1-methylethoxy)ethoxy]methyl]phenoxy]-3-[1-methylethyl]amino]-2-propanol, of formula (I):



is a beta blocker. Bisoprolol has previously been described in French patent FR 2 367 053 or US 4 258 062. Bisoprolol fumarate is a white powder of formula (Ia):



Bisoprolol fumarate, which is marketed under the name Cardensiel®, is indicated in the treatment of stable chronic heart failure with reduction of left systolic ventricular function, as a supplement to converting enzyme inhibitors (CEIs) and diuretics and, optionally, digitalis glycosides. Cardensiel® is a divisible or non-divisible film-coated tablet obtained by conventional direct compression. The various dosages of Cardensiel® available are 1.25 mg, 2.5 mg, 3.75 mg, 5 mg, 7.5 mg and 10 mg, expressed in terms of bisoprolol fumarate, with an initial dosage of 1.25 mg once per day, which is then increased gradually up to 10 mg, which is the maintenance dose. Whatever the dose, the dosage is always one administration per day.

Two fixed associations comprising bisoprolol are currently marketed: Lodoz® and Asabis®:

- (a) The association of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide which is marketed under the name Lodoz® is indicated for slight to moderate arterial hypertension. Lodoz® is a monolayer film-coated tablet obtained by conventional direct compression. The various dosages of Lodoz® available are:

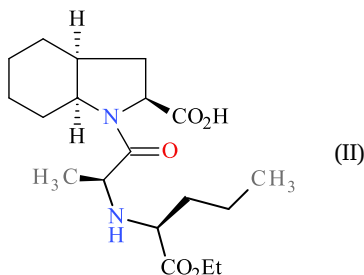
Lodoz®	Per tablet (in mg)		
Bisoprolol fumarate	2.5	5	10
Hydrochlorothiazide	6.25	6.25	6.25

- (b) The association of bisoprolol fumarate and acetylsalicylic acid which is marketed under the name Asabis® is indicated for the treatment of hypertension in patients who have previously been stabilised with the individual components, and for the treatment of angina pectoris in patients who have previously been stabilised with the individual components. Asabis® is a capsule containing bisoprolol fumarate, which is either in the form of a simple mixture of bisoprolol/excipients or in the form of granules, and acetylsalicylic acid in the form of a film-coated tablet. The various dosages of Asabis® available are:

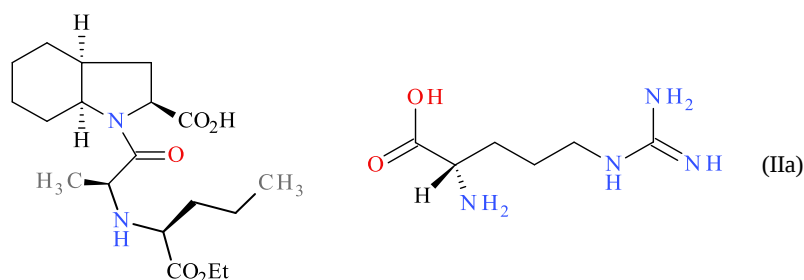
Asabis®	Per tablet (in mg)	
Bisoprolol fumarate	5	10
Acetylsalicylic acid	75	75

Patent application EP 2 359 815 describes the association of bisoprolol fumarate and amlodipine besilate and the use thereof in the treatment of hypertension and angina pectoris. The pharmaceutical composition comprising bisoprolol and amlodipine is either a monolayer tablet obtained by conventional direct compression, or a capsule in which bisoprolol and amlodipine are in powder form.

Perindopril or (2S)-2-[(1S)-carbethoxybutylamino]-1-oxopropyl-(23,3aS,7aS)perhydroindole-carboxylic acid, of formula (II):



is an angiotensin I converting enzyme inhibitor (CEI). Perindopril has previously been described in patent EP 0 049 658. In that European patent, in conventional manner, it is mentioned that the compounds of the invention can be in the form of addition salts with a pharmaceutically acceptable base or mineral or organic acid. Patents EP 0 308 341, EP 1 256 590, EP 1 268 424, EP 1 279 665, EP 1 321 471, EP 1 333 026, EP 1 362 864, EP 1 367 061, EP 1 367 062, EP 1 367 063, EP 1 371 659, EP 1 380 590, EP 1 380 591, EP 1 403 275, EP 1 420 028, EP 1 420 029, EP 1 422 236, EP 1 603 558 and EP 1 7533 720 describe a method for obtaining perindopril salts, more specifically the tert-butylamine salt. The L-arginine salt of perindopril of formula (IIa) was described for the first time in European patent EP 1 354 873:



The alpha and beta crystalline forms of the L-arginine salt of perindopril have been described in European patents EP 1 989 182 and EP 2 016 051, respectively, the delta crystalline form has been described in European patent EP 2 612 850, and the gamma crystalline form has been described in international application WO 2009/157018.

Perindopril, which is marketed under the name Coversyl®, is indicated in the treatment of arterial hypertension, of stable coronary artery disease, especially for the risk of cardiac events in patients with a history of myocardial infarction and/or revascularisation, and of heart failure, especially for the treatment of symptomatic heart failure. Coversyl® is a divisible or non-divisible monolayer film-coated tablet. The various dosages of Coversyl® available are: 2.5 mg, 5 mg and 10 mg, expressed in terms of perindopril arginine, or 1.6975 mg/2.5 mg tab.; 3.395 mg/5 mg tab.; 6.790 mg/10 mg tab., expressed in terms of perindopril. The dosage must be adapted to the patient. However, the recommended initial dose is 5 mg per day, given in the morning.

Two fixed associations comprising perindopril are currently marketed: Coveram® and Bipreterax®:

- (a) The association of perindopril arginine and amlodipine besilate which is marketed under the name Coveram® is indicated for the treatment of essential arterial hypertension and/or of stable coronary artery disease, as a substitution, in patients who are already controlled with perindopril and amlodipine taken simultaneously at the same dosage. Coveram® is a monolayer tablet.

The various dosages of Coveram® available are:

Coveram®	Per tablet (in mg)			
Perindopril arginine	5	5	10	10
(that is to say, in terms of perindopril: 3.395 mg/tab. containing 5 mg perindopril arginine or 6.790 mg/tab. containing 10 mg perindopril arginine)				
Amlodipine	5	10	5	10

(in the form of amlodipine besilate: 6.935 mg/tab. containing 5 mg amlodipine or 13.870 mg/tab. containing 10 mg amlodipine)

- (b) The association of perindopril arginine and indapamide which is marketed under the name Bipreterax® is indicated for the treatment of essential arterial hypertension and is also indicated in patients for whom the arterial pressure is insufficiently controlled by perindopril on its own. Bipreterax® is a monolayer film-coated tablet. The various dosages of Bipreterax® available are:

Bipreterax®	Per tablet (in mg)	
Perindopril arginine	5	10
(that is to say, in terms of perindopril: 3.395 mg/tab. containing 5 mg perindopril arginine or 6.790 mg/tab. containing 10 mg perindopril arginine)		
Indapamide	1.25	5

Another fixed association with perindopril which has just obtained marketing authorisation (MA) in Europe is Triplixam®.

The association of perindopril arginine, indapamide and amlodipine besilate which is marketed under the name Triplixam® is indicated for the treatment of essential arterial hypertension, as a substitution, in patients already controlled with the fixed-dose association perindopril/indapamide and amlodipine, taken simultaneously at the same dosages. Triplixam® is a monolayer tablet.

The various dosages of Triplixam® available are:

Triplixam®	Per tablet (in mg)				
Perindopril arginine	2.5	5	5	10	10
(that is to say, in terms of perindopril: 1.6975 mg/tab. containing 2.5 mg perindopril arginine or 3.395 mg/tab. containing 5 mg perindopril arginine or 6.790 mg/tab. containing 10 mg perindopril arginine)					
Indapamide	0.6258	1.25	1.25	2.5	2.5
Amlodipine	5	5	10	5	10
(in the form of amlodipine besilate: 6.935 mg/tab. containing 5 mg amlodipine or 13.870 mg/tab. containing 10 mg amlodipine)					

Patent EP 1 800 678 describes the association of ivabradine and perindopril and the use thereof in the treatment of arterial hypertension. Patent application EP 2 404 600 describes the use of the same association in the treatment of heart failure.

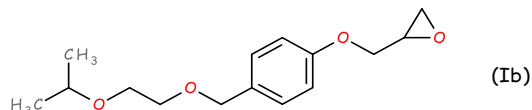
WO 2007/010501 discloses fixed pharmaceutical compositions in the form of capsules which combine metoprolol and ramipril, metoprolol being present in delayed release form and ramipril being present in immediate release form. It discloses bisoprolol and perindopril among the beta blockers and the CEI inhibitors, respectively, which can be combined. It discloses tablets and capsules in which the two active ingredients are not in direct contact. However, the purpose of the separation is not to limit contact between the two active ingredients or to avoid problems of underdosage but to obtain appropriate release of each active ingredient, that is to say delayed release in the case of metoprolol and immediate release in the case of ramipril. WO 2007/010501 does not address problems of interaction between the two active ingredients and generally discloses compositions in the form of film-coated tablets obtained by direct compression, bilayer tablets and compositions in the form of capsules. It is the only document which discloses such a fixed composition, but it neither discloses nor suggests the specific combination of bisoprolol and perindopril.

There is therefore a real need, for patients suffering from cardiovascular diseases such as arterial hypertension, stable coronary artery disease or chronic heart failure, to have the benefit of such a fixed pharmaceutical composition.

A fixed pharmaceutical composition has the advantage that it allows the manufacturing costs to be reduced but, above all, it permits better compliance with the treatment on the part of the patients and, consequently, better control of their pathology.

However, one of the major risks of fixed pharmaceutical combinations results from a possible interaction between the different active ingredients present in the combination.

Apart from excipients, when the active ingredients are formulated alone, bisoprolol alone or perindopril alone, they may contain impurities and/or degradation products in the starting materials, but also potential impurities in the end product. For example, one of the organic impurities that results from the synthesis route of bisoprolol is epoxibiso or 1-[4-[(2-isopropoxy-ethoxy)methyl]phenoxy]-2,3-epoxypropane of formula (Ib):



This impurity epoxibiso is always present in the starting material.

When the two active ingredients are present in a fixed pharmaceutical composition, in addition to the constraints associated with the active ingredients alone there may be problems of underdosage in the final composition, but also problems of stability of the active ingredients as well as the appearance of new impurities in addition to the already known impurities of the active ingredients taken in isolation.

All the fixed associations of perindopril currently on the market and Triplixam®, which has just obtained its MA, are monolayer tablets. No problem of underdosage of the active ingredients or of stability or of formation of new impurities has been reported with the fixed pharmaceutical compositions.

The applicant therefore first envisaged a fixed pharmaceutical composition of bisoprolol and perindopril in the form of a monolayer tablet.

In the first instance, in order to carry out the invention, the applicant envisaged a fixed pharmaceutical composition of bisoprolol and perindopril in the form of a monolayer tablet obtained by direct compression (Example A) or by wet granulation (Example B). Surprisingly, the applicant found that the formulations tested did not give satisfactory results from the point of view of dosage (Table 2) and/or of stability (Table 3).

Table 2: Content of active ingredients in the monolayer tablets obtained by direct compression

Compression step/ sampling level	Bisoprolol fumarate content (in %)	Perindopril arginine content (in %)	Specifications (in %)
Start of compression	102.40	109.20	95 - 105
Middle of compression	97.60	97.20	
End of compression	95.20	92.80	

These results were obtained starting from non-film-coated tablets containing a dose of 1.25 mg of bisoprolol and 2.5 mg of perindopril arginine salt. The tablets were taken directly at the outlet of the tablet press and at different times during the compression.

The active ingredient content was analysed by assaying the two active ingredients by liquid chromatography with UV detection, either by high performance liquid chromatography (HPLC) on an Inertsil® C8 column (length 15 cm, diameter: 4.6 mm; porosity 150A; particle size 5 micrometres) or by ultra performance liquid chromatography (UPLC) on a Kinetec® C8 column (length 10 cm, diameter: 3.0 mm; porosity 100A; particle size 2.6 micrometres).

The analyses of the monolayer tablets revealed a non-conformity at the start and at the end of compression, with a pronounced fall in the active ingredient content at the end of compression (Table 2). Analysis of the monolayer tablets obtained by wet granulation was found to comply with the specifications, namely a dose of active ingredients of between 95 and 105% of the theoretical dose.

Since the monolayer tablets obtained by direct compression did not comply with the specifications, while the monolayer tablets obtained by wet granulation complied as regards the active ingredient content, the applicant studied the stability only of the monolayer tablets obtained by wet granulation (Table 3).

The analyses carried out showed the formation of numerous known and unknown degradation products over time when the monolayer tablets are obtained by wet granulation (Table 3).

Table 3: Stability of the monolayer tablets obtained by wet granulation after 6 months at 40°C/75% RH

Dosage	Quantity in %		
	x mg bisoprolol fumarate / y mg perindopril arginine tab.		
	10/10 mg tab. (T0)	10/10 mg tab. (T6)	Specifications (in %)
Bisoprolol fumarate impurities (in %)			
Total impurities*	0.2	4.7	≤ 6.00
Perindopril arginine impurities (in %)			
Total impurities*	0.5	5.20	≤ 5.00

* impurities = degradation products + unknown impurities

These results were obtained starting from film-coated tablets packaged in 30-tablet containers and then placed in ovens, the temperature and humidity of which are controlled.

The monolayer tablets obtained by wet granulation contain the correct dose of active ingredients. As regards the content of bisoprolol impurities, the total quantity of impurities was multiplied by more than 20 between T0 and T6 months, with the emergence of 9 unknown impurities, of which 6 were off-specification.

For perindopril, although no unknown impurity is present, the total quantity of impurities was multiplied by 10 between T0 and T6 months and exceeded the specification limit.

All in all, these results show the instability over time of the fixed pharmaceutical composition, the monolayer tablet obtained by wet granulation.

Wholly surprisingly, the applicant realised that physically separating the bisoprolol and the perindopril in a fixed pharmaceutical composition allowed a solution to the above-mentioned disadvantages to be proposed.

There are various ways of physically separating two or more active ingredients in a fixed pharmaceutical composition.

Either it is possible to produce a fixed pharmaceutical composition which is a bilayer tablet wherein each of the layers comprises one of the two active ingredients. A first layer comprises bisoprolol on its own and a second layer comprises perindopril on its own. This fixed pharmaceutical composition limits contact between the bisoprolol and the perindopril to the interface between the two layers. Although there is potentially an interaction between the two layers, it is very weak and should not lead to high degradation rates.

Or it is possible to produce a fixed pharmaceutical composition which is a trilayer tablet comprising, in addition to the two distinct layers, a separation layer between the bisoprolol layer and the perindopril layer.

Another solution consists in producing a fixed pharmaceutical composition which is a capsule in which the two active ingredients are in the form of bisoprolol granules and perindopril granules, bisoprolol tablets and perindopril tablets, or a mixture of the two, namely tablets of one of the active ingredients and granules of the other of the active ingredients.

One aspect of the invention is, therefore, a fixed pharmaceutical composition comprising bisoprolol and pharmaceutically acceptable salts thereof and perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, their hydrates and their crystalline forms.

According to another aspect of the invention, the fixed pharmaceutical composition is a bilayer tablet, a trilayer tablet or a capsule.

Preferably, the fixed pharmaceutical composition is a bilayer tablet wherein each of the layers comprises one of the two active ingredients.

Yet another aspect of the invention is a fixed pharmaceutical composition which is a trilayer tablet which is the bilayer tablet further comprising a separation layer between the two layers comprising the two active ingredients.

Yet another aspect of the invention is a fixed pharmaceutical composition which is a capsule containing granules or tablets or a mixture of granules and capsules of each of the two active ingredients.

Another aspect of the invention is a fixed pharmaceutical composition in which the bisoprolol is preferably in the form of bisoprolol fumarate.

Yet another aspect of the invention is a fixed pharmaceutical composition in which the perindopril is preferably in the form of perindopril *tert*-butylamine or perindopril arginine and yet more preferably in the form of perindopril arginine.

The present invention relates also to fixed pharmaceutical compositions comprising bisoprolol and pharmaceutically acceptable salts thereof and perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, their hydrates and their crystalline forms, wherein:

- the doses of bisoprolol are 1.05 mg and 8.50 mg, expressed in terms of bisoprolol base, or between 1.25 and 10 mg, expressed in terms of bisoprolol fumarate, and
- the doses of perindopril are 1.65 and 6.80 mg, expressed in terms of perindopril base, or between 2.5 and 10 mg, expressed in terms of perindopril arginine.

Preferably, in the fixed pharmaceutical compositions, the doses of bisoprolol fumarate are 2.5 mg, 5 mg and 10 mg and the doses of perindopril arginine are 2.5 mg, 5 mg and 10 mg.

Yet more preferably, in the fixed pharmaceutical compositions, the doses are as follows:

- a) 2.5 mg of bisoprolol fumarate and 2.5 mg of perindopril arginine
- b) 2.5 mg of bisoprolol fumarate and 5 mg of perindopril arginine
- c) 5 mg of bisoprolol fumarate and 5 mg of perindopril arginine
- d) 5 mg of bisoprolol fumarate and 10 mg of perindopril arginine
- e) 10 mg of bisoprolol fumarate and 5 mg of perindopril arginine
- f) 10 mg of bisoprolol fumarate and 10 mg of perindopril arginine.

The present invention relates also to fixed pharmaceutical compositions comprising bisoprolol and pharmaceutically acceptable salts thereof and perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, their hydrates and their crystalline forms, for use in the treatment or prevention of cardiovascular diseases.

Preferably, the present invention relates also to fixed pharmaceutical compositions comprising bisoprolol and pharmaceutically acceptable salts thereof and perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, their hydrates and their crystalline forms, for use in the treatment of cardiovascular diseases.

Preferably, the present invention relates also to fixed pharmaceutical compositions comprising bisoprolol and pharmaceutically acceptable salts thereof and perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, their hydrates and their crystalline forms, for use in the prevention of cardiovascular diseases.

Yet another aspect of the invention is the use of fixed pharmaceutical compositions comprising bisoprolol and pharmaceutically acceptable salts thereof and perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, their hydrates and their crystalline forms, in the treatment or prevention of arterial hypertension, stable coronary artery disease or chronic heart failure.

Yet another aspect of the invention is the use of fixed pharmaceutical compositions comprising bisoprolol and pharmaceutically acceptable salts thereof and perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, their hydrates and their crystalline forms, in the treatment or prevention of arterial hypertension.

Yet another aspect of the invention is the use of fixed pharmaceutical compositions comprising bisoprolol and pharmaceutically acceptable salts thereof and perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, their hydrates and their crystalline forms, in the treatment or prevention of stable coronary artery disease.

Yet another aspect of the invention is the use of fixed pharmaceutical compositions comprising bisoprolol and pharmaceutically acceptable salts thereof and perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, their hydrates and their crystalline forms, in the treatment or prevention of chronic heart failure.

In addition to the beta blocker and the angiotensin converting enzyme inhibitor (CEI), said pharmaceutical compositions comprise one or more excipients or carriers chosen from diluents, lubricants, binders, disintegrators, absorbents, colourings, sweeteners, etc.

There may be mentioned by way of non-limiting example:

- ♦ *for the diluents*: lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose, glycerol,
- ♦ *for the lubricants*: silica, talc, stearic acid and its magnesium and calcium salts, polyethylene glycol,
- ♦ *for the binders*: magnesium aluminium silicate, starch, gelatin, tragacanth, cellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, and polyvinylpyrrolidone,
- ♦ *for the disintegrators*: agar, starch, alginic acid and its sodium salt, effervescent mixtures, carboxymethylcellulose salts, carboxymethyl starch salts, polyvinylpyrrolidone derivatives.

The dosage used varies according to the age of the patient, the nature of the disorder, and any associated pathologies and treatments.

For hypertension and stable coronary artery disease, the usual dosage of bisoprolol is 5 mg/day. The dose can be increased to 10 mg/day if necessary. The maximum recommended dose is 20 mg/day. In the case of chronic heart failure, a dose titration phase is necessary, with an initial dose of 1.25 mg/day, which is increased gradually according to the patient's tolerance to reach the maintenance dose of 10 mg/day. The maximum recommended dose is 10 mg/day.

The usual dosage of perindopril arginine salt ranges from 2.5 mg to 10 mg/day (2 mg to 8 mg/day for perindopril *tert*-butylamine salt), with a recommended initial dosage of 5 mg/day, which can be increased to 10 mg/day, for arterial hypertension and stable coronary artery disease and an initial dosage of 2.5 mg/day, which can be increased to 5 mg/day, in the case of heart failure.

The following examples illustrate the invention without limiting it in any way.

Examples

Examples A and B are comparative.

Example A: Monolayer tablet containing a dose of 10/10 mg, obtained by direct compression

Formula	In %	In mg per tablet
Bisoprolol fumarate	4.17	10.00
Perindopril arginine	4.17	10.00
Calcium carbonate/starch	56.63	131.11
Microcrystalline cellulose (PH 102)	33.33	80.00
Sodium carboxymethyl starch	3.00	7.20
Anhydrous colloidal silica	0.20	0.48
Magnesium stearate	0.50	1.20
Total	100	240

Example B: Monolayer tablet containing a dose of 10/10 mg, obtained by wet granulation

Formula	In %	In mg per tablet
Bisoprolol fumarate	4.17	10.00
Perindopril arginine	4.17	10.00

Microcrystalline cellulose	15.00	36.00
Calcium carbonate	29.63	71.12
Purified water	qs	qs
Microcrystalline cellulose (PH 102)	33.33	80.00
Sodium carboxymethyl starch	3.00	7.20
Anhydrous colloidal silica	0.20	0.48
Magnesium stearate	0.50	1.20
Total	100	240

The examples which follow form part of the invention.

Example 1: Formula for the four dosages of the bilayer tablets

Example 1a: Bilayer tablets containing a dose of 5 mg of bisoprolol and 5 mg of perindopril

Example 1b: Bilayer tablets containing a dose of 5 mg of bisoprolol and 10 mg of perindopril

Example 1c: Bilayer tablets containing a dose of 10 mg of bisoprolol and 5 mg of perindopril

Example 1d: Bilayer tablets containing a dose of 10 mg of bisoprolol and 10 mg of perindopril

Dosage	Quantity in %			
	x mg bisoprolol fumarate / y mg perindopril arginine tab.			
	5/5 mg tab.	5/10 mg tab.	10/5 mg tab.	10/10 mg tab.
Bisoprolol fumarate layer				
Bisoprolol fumarate	4.03	2.68	5.37	4.03
Microcrystalline cellulose	16.11	10.74	21.48	16.11
Calcium carbonate	18.45	12.30	24.60	18.45
Maize starch	7.73	5.15	10.31	7.73
Sodium carboxymethyl starch	1.45	0.97	1.93	1.45
Anhydrous colloidal silica	0.19	0.13	0.26	0.19
Magnesium stearate	0.36	0.24	0.48	0.36
Perindopril arginine layer				
Perindopril arginine	4.03	5.37	2.68	4.03
Microcrystalline cellulose	16.11	21.48	10.74	16.11
Calcium carbonate	18.45	24.60	12.30	18.45
Pregelatinised maize starch	7.73	10.31	5.15	7.73
Croscarmellose sodium	1.45	1.93	0.97	1.45
Anhydrous colloidal silica	0.19	0.26	0.13	0.19
Magnesium stearate	0.36	0.48	0.24	0.36
Film-coated tablet				
Brown coating premix 5943	3.25	3.25	3.25	3.25
Macrogol 6000	0.10	0.10	0.10	0.10

Film-coating and smoothing process

The process of film-coating and smoothing the uncoated tablet consists principally of 2 steps, which are: a) the film-coating step then b) the smoothing step.

The techniques used are conventional film-coating and smoothing techniques known to the person skilled in the art.

Example 2: Divisible film-coated tablet

Among the fixed pharmaceutical compositions described in Example 1, two (Examples 1a and 1b) have a break-line or score line. The fixed pharmaceutical compositions in question are those comprising:

- a) Example 1a: 5 mg of bisoprolol fumarate and 5 mg of perindopril arginine, and
- b) Example 1b: 5 mg of bisoprolol fumarate and 10 mg of perindopril arginine.

x mg bisoprolol/y mg perindopril tab.			
5/5 tab.	5/10 tab.	10/5 tab.	10/10 tab.
Brown film-coated tablet			
Elliptical Divisible	Elliptical Divisible	Round	Elliptical

The advantage of the score line is that it is possible to provide patients with the following doses:

- a) 2.5 mg of bisoprolol fumarate and 2.5 mg of perindopril arginine, and
- b) 2.5 mg of bisoprolol fumarate and 5 mg de perindopril arginine.

The fixed pharmaceutical compositions of bisoprolol and perindopril according to the invention (Examples 1 and 2) thus make it possible to provide patients with at least 71% of the co-prescriptions of the compounds taken individually.

Results of stability at 6 months of the bilayer tablets

The results of stability of the bilayer tablets at 6 months were obtained starting from the film-coated tablets packaged in 30-tablet containers and then placed in ovens, the temperature and humidity (RH) of which were controlled. These parameters are 40°C for the temperature and 75% for the humidity.

Separation of the two active ingredients made it possible to correct the problems of underdosage of active ingredients encountered with the monolayer tablet and especially to obtain a pharmaceutical form that is stable over time (Table 5).

Table 5: Comparison of the results of stability at 6 months - 40°C/75% RH of the monolayer tablets and bilayer tablets containing a dose of 10/10 mg

Dosage	Quantity in %		
	Monolayer tablet (Example B)	Bilayer tablet (Example 1d)	Specifications (in %)
Bisoprolol fumarate impurities* (in %)			
Total impurities	4.70	0.20	≤ 6.00
Perindopril arginine impurities* (in %)			
Total impurities	5.20	0.30	≤ 5.00

* impurities = degradation products + unknown impurities

The stability studies showed a considerable reduction in the total quantity of degradation impurities for

bisoprolol fumarate and perindopril arginine and, for bisoprolol fumarate, a sharp reduction in the number of unknown impurities.

The total quantity of impurities for a tablet containing a dose of 10/10 mg changed from 4.70% in the monolayer tablet to 0.20% in the bilayer tablet for bisoprolol and from 5.20% in the monolayer tablet to 0.30% in the bilayer tablet for perindopril.

Example 3: Trilayer tablet with a separation layer

The trilayer tablet was produced in the same manner as the bilayer tablet by taking the tablets of Examples 1a to 1d and further adding a separation layer between the bisoprolol layer and the perindopril layer. This separation layer comprises a mixture of lactose and magnesium stearate.

Example 4: Capsules of bisoprolol and perindopril

The pharmaceutical composition for a capsule containing 10 mg of bisoprolol fumarate in the form of granules and 10 mg of perindopril arginine salt in the form of granules is as follows:

- a) Granules of 10 mg of bisoprolol fumarate
 - Bisoprolol fumarate10 mg
 - Hydroxypropylmethylcellulose.....1.1 mg
 - Sugar spheres88.89 mg
- b) Granules of 10 mg of perindopril arginine salt
 - Perindopril arginine salt10 mg
 - Hydroxypropylcellulose.....4.25 mg
 - Sugar spheres45.70 mg.

CLAIMS

1. Fixed pharmaceutical composition comprising bisoprolol and pharmaceutically acceptable salts thereof and perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, their hydrates and their crystalline forms, wherein the bisoprolol and the perindopril are physically separated.
2. Fixed pharmaceutical composition according to claim 1 which is a bilayer tablet in which a first layer comprises bisoprolol and a second layer comprises perindopril, a trilayer tablet in which, in addition to the two distinct layers, there is a separation layer, or a capsule containing bisoprolol granules and perindopril granules, bisoprolol tablets and perindopril tablets or tablets of one of the active ingredients and granules of the other of the active ingredients.
3. Fixed pharmaceutical composition according to either claim 1 or claim 2, wherein the pharmaceutical composition is a bilayer tablet in which a first layer comprises bisoprolol and a second layer comprises perindopril.
4. Fixed pharmaceutical composition according to either claim 1 or claim 2, wherein the pharmaceutical composition is a trilayer tablet in which, in addition to the two distinct layers, there is a separation layer.
5. Fixed pharmaceutical composition according to either claim 1 or claim 2, wherein the pharmaceutical composition is a capsule containing bisoprolol granules and perindopril granules, bisoprolol tablets and perindopril tablets or tablets of one of the active ingredients and granules of the other of the active ingredients.
6. Fixed pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 5, wherein the bisoprolol is in the form of bisoprolol fumarate.
7. Fixed pharmaceutical composition according to either claim 1 or claim 5, wherein the perindopril is in the form of perindopril *tert*-butylamine or perindopril arginine and more preferably in the form of perindopril arginine.
8. Fixed pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 7, wherein:
 - the doses of bisoprolol are 1.05 mg and 8.50 mg, expressed in terms of bisoprolol base, or between 1.25 and 10 mg, expressed in terms of bisoprolol fumarate, and
 - the doses of perindopril are 1.65 and 6.80 mg, expressed in terms of perindopril base, or between 2.5 and 10 mg, expressed in terms of perindopril arginine.
9. Fixed pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8, wherein the doses of bisoprolol fumarate are 2.5 mg, 5 mg and 10 mg and the doses of perindopril arginine are 2.5 mg, 5 mg and 10 mg.
10. Fixed pharmaceutical compositions according to any one of claims 1 to 9 for use in the treatment or prevention of cardiovascular diseases.

Fixed pharmaceutical compositions according to claim 10, characterised in that the cardiovascular diseases are chosen from arterial hypertension, stable coronary artery disease and chronic heart failure.

(57) 1. Përbërje fikse farmaceutike që përmban bisoprolol dhe kripëra të tij të pranueshme farmaceutikisht dhe perindopril dhe kripëra të tij të pranueshme farmaceutikisht në kombinim me një ose më shumë ekcipientë të pranueshëm farmaceutikisht, hidratet e tyre dhe format e tyre kristalore, ku bisoprololi dhe perindoprili janë të ndarë fizikisht.

2. Përbërje fikse farmaceutike sipas pretendimit 1, e cila është një tabletë dy-shtresore në të cilën një shtresë e parë që përmban bisoprolol dhe një shtresë e dytë që përmban perindopril, një tabletë tre-shtresore në të cilën, përveç dy shtresave të dallueshme, ekziston një shtresë ndarëse, ose një kapsulë që përmban kokrriza bisoprolol dhe kokrriza perindopril, tableta me bisoprolol dhe tableta me perindopril ose tableta të njërit prej përbërësve aktivë dhe kokrriza të një tjetri nga përbërësat aktivë.

3. Përbërje fikse farmaceutike sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku përbërja farmaceutike është një tabletë me dy shtresa në të cilën një shtresë e parë përmban bisoprolol dhe një shtresë e dytë përmban perindopril.

4. Përbërje fikse farmaceutike sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku përbërja farmaceutike është një tabletë tre shtresore në të cilën, përveç dy shtresave të dallueshme, ekziston një shtresë ndarëse.

5. Përbërje fikse farmaceutike sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku përbërja farmaceutike është një kapsulë që përmban kokrriza bisoprololi dhe kokrriza perindoprili, tableta bisoprolol dhe tableta perindopril ose tableta të njërit prej përbërësve aktivë dhe kokrriza të një tjetri nga përbërësit aktivë.

6. Përbërje fikse farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 5, ku bisoprololi është në formën e fumarat bisoprolol.

7. Përbërje fikse farmaceutike sipas pretendimit 1 ose pretendimit 5, ku perindoprili është në formën e perindopril *tert*-butilaminë ose perindopril arginine dhe më mirë në formën e perindopril arginine.

8. Përbërje fikse farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 7, ku:

- dozat e bisoprololit janë 1.05 mg dhe 8.50 mg, të shprehura në terma të bazës bisoprolol, ose ndërmjet 1.25 dhe 10 mg, të shprehura në termat e fumarat bisoprolol, dhe

- dozat e perindoprilit janë 1.65 dhe 6.80 mg, të shprehura në termat të bazës së perindoprilit, ose ndërmjet 2.5 dhe 10 mg, të shprehura në termat e perindoprilit arginine.

9. Përbërje fikse farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 8, ku dozat e bisoprolol fumarat janë 2.5 mg, 5 mg dhe 10 mg dhe dozat e perindopril arginine janë 2.5 mg, 5 mg dhe 10 mg.

10. Përbërje fikse farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e sëmundjeve kardiovaskulare.

11. Përbërje fikse farmaceutike sipas pretendimit 10, **karakterizuar nga fakti që** sëmundjet kardiovaskulare zgjidhen nga hipertensioni arterial, sëmundja e arterieve koronare të qëndrueshme dhe insufienca kronike e ze

PATENTA TË SKADUARA PËR MOSPAGESËN E RIPËRTËRITJES

(11) 2052

(97) EP1597232 / 13/09/2006

(96) 04705809 / 28/01/2004

(21) AL/P/ 2006/2052

(22) 21/09/2006

(54) MODIFIKIMI I RI I KRISTALINES SE ANHIDRIDIT TE BOSKALIDES

(73) BASF SE

67056 Ludwigshafen am Rhein, DE

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) 3067

(97) EP1856132 / 01/04/2009

(96) 05761235.0 / 23/06/2005

(21) AL/P/ 2009/3088

(22) 22/06/2009

(54) PROCESI PER PERGATITJEN E BENZOTIAZINOINDOLEVE TE ZEVENDESUARA

(73) Suven Life Sciences Limited

Serene Chambers, Road No. 7, Banjara Hills Hyderabad 500 034 (Andra Pradesh), IN

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) 3321

(97) EP1696911 / 17/03/2010

(96) 04798713.6 / 30/11/2004

(21) AL/P/ 2010/3380

(22) 14/05/2010

(54) PERBERJE PER PERDORIM NGA HUNDA

(73) Archimedes Development Limited

Albert Einstein Centre, Nottingham Science & Technology Park, University Boulevard,
Nottingham NG7 2TN , GB

(74) Vjollca SHOMO

EUROMARKPAT ALBANIA LTD , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.7/5, Tiranë

(11) 3874

(97) EP2211919 / 07/09/2011

(96) 08836714.9 / 30/09/2008

(21) AL/P/ 2011/3927

(22) 23/11/2011

(54) PERBERJE ME BAZE XHELI SILIKONI PER SHERIMIN E PLAGEVE DHE REDUKTIMIN E SHENJAVE TE PLAGEVE

(73) Meda AB

Pipers väg 2 A/Box 906 17009 Solna , SE

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(11) **4157**

(97) EP2383063 / 21/03/2012

(96) 11162824.4 / 18/04/2011

(21) AL/P/ 2012/4066

(22) 17/04/2012

(54) METODA DHE APARATE PER PRODHIMIN E SHUFRAVE TE PRERA NE GJATESI NE NJE FABRIKE CELIKU.

(73) Pong, David Teng

Apt 6A Tower One, No.1 Po Shan Road, Hong Kong SAR/CN, CN

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **4120**

(97) EP1771155 / 21/03/2012

(96) 05742190.1 / 06/05/2005

(21) AL/P/ 2012/4073

(22) 23/04/2012

(54) METODE DHE PERBERJE PER MJEKIMIN E RINITIT

(73) Biolipox AB

P.O.Box 303, 75105 Uppsala / SE, SE

(74) Fatos DEGA

P.O. Box - 2420, Tirana

(11) **4718**

(97) EP2578502 / 04/12/2013

(96) 12164147.6 / 13/04/2012

(21) AL/P/ 2013/345

(22) 27/12/2013

(54) Metoda dhe aparate për prodhimin e shufrave të prera në gjatësi në një fabrikë çeliku

(73) Pong, David Teng

Apt 6A Tower One, No. 1 Po Shan Road, Hong Kong SAR, CN

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **4948**

(97) EP2448920 / 13/08/2014

(96) 10745348.2 / 28/06/2010

(21) AL/P/ 2014/267

(22) 25/08/2014

(54) PERBERESIT BENZENESULFONAMIDE, METODA PER SINTETIZIMIN E TYRE, DHE PERDORIMI I TYRE NE MJEKESI

(73) Galderma Research & Development

2400 Route des Colles Les Templiers , 06410 Biot , FR

(74) Ardit Loloçi

Rr. "Sulejman Delvina", Pall. 7, Hyrja 2, Kati 4, Ap. 16, Tiranë

(11) **4990**

(97) EP2134339 / 17/09/2014

(96) 08719025.2 / 14/03/2008

(21) AL/P/ 2014/313

(22) 06/10/2014

(54) Kompozime që përmbajnë (S)-2-Amino -1- (4-Klorofenil)-1-[4-(1H-Pirazol-4-IL)- Fenil]-Etanol si modulator të protein kinasës

(73) Astex Therapeutics Limited
; The Institute of Cancer Research : The Royal Cancer Hospital
and Cancer Research Technology Limited

436 Cambridge Science Park Milton Park Cambridge
Cambridgeshire CB4 0QA / GB , GB; 123 Old Brompton Road London
SW7 3RP / GB , GB ;Sardinia House Sardinia Street
London WC2A 3NL / GB , GB

(74) Ardit Loloçi

Rr. "Sulejman Delvina", Pall. 7, Hyrja 2, Kati 4, Ap. 16, Tiranë

(11) **5046**

(97) EP2606036 / 08/10/2014

(96) 11746237.4 / 19/08/2011

(21) AL/P/ 2014/414

(22) 24/12/2014

(54) 2-ANILINO BENZIMIDAZOL-6-KARBOKSAMIDET SI AGJENTË ANTI-INFLAMATORË

(73) Gesynta Pharma AB

Fogdevreten 2, 171 65 Solna, SE

(74) Fatos Dega

Rr. "Nikolla Tupe", Pall. tek bar 3 Plepat, Kati 9/1, Tiranë

(11) **5150**

(97) EP2629528 / 18/03/2015

(96) 13167742.9 / 08/12/2010

(21) AL/P/ 2015/113

(22) 18/03/2015

(54) Metoda dhe aparatet për kodimin e videos nëpërmjet parashikimit të lëvizjes duke përdorur ndarjen në pjesë në mënyrë arbitrare, dhe metoda dhe aparatet për çkodimin e videos nëpërmjet parashikimit të lëvizjes duke përdorur ndarjen në pjesë në mënyrë arbitrare

(73) SAMSUNG ELECTRONICS CO., LTD

129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742/KR, KR

(74) Krenar LOLOÇI

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

(11) **5377**

(97) EP2419428 / 13/05/2015

(96) 10718660.3 / 15/04/2010

(21) AL/P/ 2015/289

(22) 24/07/2015

(54) Derivatet imidazo[1,2-A]piridine si frenues FGFR kinase për përdorim në terapi

(73) Astex Therapeutics Ltd.

436 Cambridge Science Park Milton Road
Cambridge CB4 0QA / GB

(74) Ardit Loloçi

Rr. "Asim Vokshi", Nr. 137, Tiranë

(11) 5592

(97) EP2197880 / 23/12/2015

(96) 08806556.0 / 10/10/2008

(21) AL/P/ 2015/537

(22) 29/12/2015

(54) PERBERESIT HETEROCIKLIK BICIKLIK SI FRENUES TE PROTEINES KINASE
TIROSINE

(73) Astex Therapeutics Limited

436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, GB

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137, Tirane

(11) 5745

(97) EP2847210 / 17/02/2016

(96) 13729826.1 / 09/05/2013

(21) AL/P/ 2016/173

(22) 18/04/2016

(54) AGONISTËT E RECEPTORIT V1A

(73) Ferring BV

Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

(11) 5868

(97) EP2593053 / 16/03/2016

(96) 11718149.5 / 28/04/2011

(21) AL/P/ 2016/289

(22) 14/06/2016

(54) PËRMISIME NË LIDHJE ME POMPA PENISI

(73) Ultramax Products Limited

Unit 1, Calder Vale Road, Wakefield, West Yorkshire WF4 5ER, GB

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

(11) 6085

(97) EP2903671 / 27/07/2016

(96) 12797997.9 / 02/10/2012

(21) AL/P/ 2016/496

(22) 23/09/2016

(54) PAJISJE INHALATORE
 (73) CMS Di Colosio Mauro
 Via Pradei 95, 25050 Zone, Brescia, IT
 (74) Ardit Loloçi
 Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

(11) **6131**

(97) EP2867240 / 14/09/2016
 (96) 13732533.8 / 28/06/2013
 (21) AL/P/ 2016/574
 (22) 26/10/2016
 (54) DERIVATET E TIENOPIRIDONE TË PËRDORSHËM SI AKTIVIZUES SË AMPK
 (73) Poxel
 Immeuble le Sunway, 259/261 avenue Jean Jaures, 69007 Lyon, FR
 (74) Krenar Loloçi
 Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 2, Tiranë

(11) **6219**

(97) EP2370463 / 31/08/2016
 (96) 09761055.4 / 24/11/2009
 (21) AL/P/ 2016/582
 (22) 31/10/2016
 (54) NJË VARIANT I STABILIZUAR I AKTIVIN IIB RECEPTOR
 (73) Amgen Inc.
 One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, US
 (74) Ardit Loloçi
 Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

(11) **6224**

(97) EP2512453 / 09/11/2016
 (96) 10793226.1 / 15/12/2010
 (21) AL/P/ 2016/655
 (22) 24/11/2016
 (54) Granula për preparate farmaceutike, metoda dhe aparati për prodhimin e tyre
 (73) Ferring B.V.
 Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL
 (74) Krenar Loloçi

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

(11) **6597**

(97) EP2736510 / 01/03/2017

(96) 12817423.2 / 27/07/2012

(21) AL/P/ 2017/161

(22) 17/03/2017

(54) ILAÇET-METILFENIDAT, PROCESËT PËR PRODHIMIN DHE PËRDORIMI I TYRE

(73) Kempharm, Inc.

1180 Celebration Blvd., Suite 103, Celebration, Florida 34747, US

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

(11) **6690**

(97) EP2607351 / 15/03/2017

(96) 11195419.4 / 22/12/2011

(21) AL/P/ 2017/257

(22) 08/05/2017

(54) PROCESI I VAZHDUESHEM PER ALKILIZIMIN E AMINEVE TERTIARE CIKLIKE

(73) Cerbios-Pharma S.A.

Via Figino 6, 6917 Barbengo/Lugano, CH

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

(11) **6578**

(97) EP2429284 / 12/04/2017

(96) 10718271.9 / 12/05/2010

(21) AL/P/ 2017/284

(22) 18/05/2017

(54) NJË METODË DHE KOMPOZIM PËR KONTROLLIN E EKTOPARAZITËVE

(73) Thornton & Ross Limited

Linthwaite, Huddersfield HD7 5QH, GB

(74) Krenar Loloçi

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

(11) **6672**

(97) EP2552955 / 03/05/2017

(96) 11714860.1 / 30/03/2011

(21) AL/P/ 2017/326

(22) 08/06/2017

(54) ANTITRUPA ME TËRHEQJE TË MODIFIKUAR NDAJ FCRN (RECEPTORI FC NEONATAL) QË SHTOJNË QARTËSINË E ANTIGJENIT

(73) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha

5-1, Ukima 5-chome Kita-ku, Tokyo 115-8543, JP

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(11) **6671**

(97) EP2558499 / 12/04/2017

(96) 11730120.0 / 15/04/2011

(21) AL/P/ 2017/381

(22) 30/06/2017

(54) ANTITRUPA ANTI-VLA-4

(73) Biogen MA Inc.

225 Binney Street, Cambridge MA 02142, US

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(11) **6794**

(97) EP2403878 / 14/06/2017

(96) 10708470.9 / 05/03/2010

(21) AL/P/ 2017/471

(22) 09/08/2017

(54) ANTITRUPA NJEREZOR TE PLOTE I VECANTE TEK CADM1

(	73	)	E.	R.	Squibb	&	Sons,	L.L.C.
and			Oxford		BioTherapeutics			Ltd

Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08540 / US, US ;94A Innovation Drive Milton Park Abingdon Oxfordshire OX14 4RZ / GB, GB

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

(11) **6953**

(97) EP2665672 / 02/08/2017

(96) 11805744.7 / 22/12/2011

(21) AL/P/ 2017/472

(22) 09/08/2017

(54) PARMAK PER NJE VENDKALIM LEVIZES

(73)

Innova

Patent

GmbH

Konrad-Doppelmayr-Strasse 1 6922 Wolfurt / AT, AT

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

(11) **7033**

(97) EP2970211 / 26/07/2017

(96) 14768099.5 / 12/03/2014

(21) AL/P/ 2017/573

(22) 21/09/2017

(54) FRENUESIT HISTONE DEMETILAS

(73)

Quanticel

Pharmaceuticals

Inc

9393 Towne Centre Drive Suite 110 San Diego, CA 92121 / US, US

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tiranë

(11) **6962**

(97) EP2819663 / 05/07/2017

(96) 13706549.6 / 28/02/2013

(21) AL/P/ 2017/606

(22) 02/10/2017

(54) QASJE TERAPEUTIKE TË REJA PËR TRAJTIMIN E SËMUNDJES SË PARKINSON-IT

(73)

)

Pharnext

11 Rue des Peupliers 92130 Issy-les-Moulineaux / FR, FR

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **6972**

(97) EP2686751 / 23/08/2017

(96) 12716127.1 / 14/03/2012

(21) AL/P/ 2017/620

(22) 11/10/2017

(54) FOLE ZGJATIMI PËR LEXUES MULTIMEDIA TË LËVIZSSHËM

(73)

PopSockets

LLC

3033 Sterling Circle Boulder CO 80301 / US, US

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **7035**

(97) EP3081808 / 20/09/2017

(96) 16170853.2 / 28/09/2012

(21) AL/P/ 2017/622

(22) 12/10/2017

(54) TURBINE ERE QE KA BOSHT HORIZONTAL ME HELIKE ERE DYTESORE

(73) Enel Green Power S.p.A.

Viale Regina Margherita 125 00198 Roma / IT, IT

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tiranë

(11) **7203**

(97) EP2922571 / 06/09/2017

(96) 13801495.6 / 22/11/2013

(21) AL/P/ 2017/660

(22) 27/10/2017

(54) FORMULIME FARMACEUTIKE E PERBERE NGA KARBORAN QE PERMBAN METALO-PORFIRINS

(73)

MorEx

Development

Partners

LLP

63 St. James's Street London SW1A 1LY / GB, GB

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tiranë

(11) **7204**

(97) EP3054950 / 02/08/2017

(96) 14726443.6 / 09/05/2014

(21) AL/P/ 2017/666

(22) 30/10/2017

(54) (R)- PIRINDOLE DHE KRIPERAT E SAJ TE PRANUESHME FARMACEUTIKISHT
PER PERDORIMIN NE MJEKSI

(73) TECNIMEDE-SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL, S.A.

Rua da Tapada Grande, n°, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra / PT, PT

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tiranë

(11) **7207**

(97) EP3057589 / 02/08/2017

(96) 14726444.4 / 09/05/2014

(21) AL/P/ 2017/667

(22) 30/10/2017

(54) (S)-PIRINDOLE DHE KRIPERAT E SAJ TE PRANUESHME FARMACEUTIKISHT
PER PERDORIM NE MJEKSI

(73) TECNIMEDE-SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL, S.A.

Rua da Tapada Grande, n°, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra / PT, PT

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tiranë

(11) **7847**

(97) EP3107979 / 28/03/2018

(96) 15714666.3 / 02/02/2015

(21) AL/P/ 2018/406

(22) 26/06/2018

(54) METODE PER IMPIANT PER DEPOZITIMIN E MBETJEVE TE PERBERA NGA
MATERIALET DHE BIOMASAT PLASTIKE

(73) Benzi, Giuseppe

Corso

Genova

19

15050 Carbonara Scrivia (AL) / IT, IT

(74) Ardit Loloçi

Rr."Sulejman Delvina" Pall/16, Ap2/16 Tirane

(11) **7664**

(97) EP2649302 / 30/05/2018

(96) 10860467.9 / 09/12/2010

(21) AL/P/ 2018/558

(22) 20/08/2018

(54) NJË PAJISJE ELEKTRIKE DHE NJË METODË PËR CENTRAL ELEKTRIK NGA DALLGËT

(73) Seabased AB

Verkstadsgatan 4, 453 30 Lysekil, SE

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **7768**

(97) EP2741845 / 08/08/2018

(96) 12821883.1 / 09/08/2012

(21) AL/P/ 2018/634

(22) 26/09/2018

(54) GRUMBULLIM I DEGËZUAR I MAKINERISË SË SODËS

(73) SodaStream Industries Ltd.

Gilboa Street, Airport City, 70100 Ben-Gurion Airport, IL

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **8086**

(97) EP2776435 / 27/06/2018

(96) 12794745.5 / 26/10/2012

(21) AL/P/ 2018/635

(22) 27/09/2018

(54) KUNDËRKANCERI PIRIDOPIRAZINËS PËRMES FRENIMIT TË KINASËS FGFR

(73) Astex Therapeutics Limited

436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, GB

(74) Ardit Loloçi

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

(11) **7753**

(97) EP2518418 / 22/08/2018

(96) 12165745.6 / 26/04/2012

(21) AL/P/ 2018/723

(22) 22/10/2018

(54) KONVEKTOR VENTILATORI

(73) Giordano Riello International Group S.p.A.

Via Roma 904 int. 7, 37040 Bevilacqua VR, IT
 (74) Vladimir NIKA
 Bul " Bajram CURRI", Pall.2, Shk.3, Ap.4, Tiranë

(11) **7819**

(97) EP2872255 / 29/08/2018
 (96) 13734370.3 / 26/06/2013
 (21) AL/P/ 2018/822
 (22) 26/11/2018
 (54) SEPARATOR CENTRIFUGAL OSE DEKANTUES ME SISTEM MBYLLES TE PERMIRESUAR
 (73) PIERALISI MAIP SOCIETA' PER AZIONI
 Via Don A. Battistoni 1, 60035 Jesi (AN), IT
 (74) Vladimir NIKA
 Bul " Bajram CURRI", Pall.2, Shk.3, Ap.4, Tiranë

(11) **7846**

(97) EP2821080 / 10/10/2018
 (96) 14184409.2 / 08/08/2012
 (21) AL/P/ 2018/894
 (22) 19/12/2018
 (54) KOMPOZIMI PËR STIMULIMIN E KONTROLLUAR OVARIAN
 (73) Ferring BV
 Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL
 (74) Krenar LOLOCI
 Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë

(11) **7892**

(97) EP2790721 / 17/10/2018
 (96) 12829142.4 / 14/12/2012
 (21) AL/P/ 2019/19
 (22) 08/01/2019
 (54) FRAGMENTET E GRELINËS SË PA-ACILUAR PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E SINDROMËS SË PRADER-WILLI
 (73) Millendo Therapeutics SAS
 15, Chemin du Saquin Espace Européen, 69130 Ecully, FR
 (74) Krenar LOLOCI

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

(11) **8196**

(97) EP2830589 / 13/02/2019

(96) 13712730.4 / 15/03/2013

(21) AL/P/ 2019/232

(22) 02/04/2019

(54) FORMULIMI I NIKOTINËS

(73) NICOCCINO AB

Lahällsvägen 48, 18330 Täby, SE

(74) Krenar LOLOCI

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

NDRYSHIM I ADRESËS

(11) 9441

(21) AL/P/ 2020/529

(54) APARATURË DHE METODË ME ÇIKËL TERMODINAMIK

(97) EP3497308 / 03/06/2020

(73) Futurebay Limited

2nd Floor Commercial Wharf, 6 Commercial Street, Manchester M15 4PZ, GB

(74) Krenar LOLOÇI

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