



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2022 00728**

(22) Data de depozit: **15/11/2022**

(41) Data publicării cererii:
28/04/2023 BOPI nr. **4/2023**

(71) Solicitant:

- **NICOLESCU MARIA- ANCA**,
ȘOS.PANTELIMON, NR.227, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **TĂROIU NICUȘOR**, STR.TEILOR, NR.5,
COMUNA COBADIN, CT, RO;
- **GIUGLEA CARMEN**, STR.MUNTELE
MARE, NR.2, BUCUREȘTI, B, RO;
- **DONISAN ADRIANA- ELENA**,
STR.NICOLAE TITULESCU, NR.1,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **MARIN ANDREI**, STR.MAICA DOMNULUI,
NR.10, BUCUREȘTI, B, RO;
- **PENESCU MIRCEA**, BD.IULIU MANIU,
NR.53, BUCUREȘTI, B, RO;
- **ANDRONESCU ECATERINA**, CALEA
PLEVNEI, NR.45, BUCUREȘTI, B, RO;
- **MORARU ILIE**, STR.MARIN
SERGHIESCU, NR.9, BUCUREȘTI, B, RO;
- **VERES PAUL SEBASTIAN**, STR.
SOMEȘUL RECE, NR.95, BUCUREȘTI, B,
RO;
- **MOCANU LIVIA**, BD.UNIRII, NR.58,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **NICULESCU CIPRIAN- MITUȘ**,
STR.DRUMUL SĂRII, NR.18, BUCUREȘTI,
B, RO;
- **DUMITRESCU ANCA**, STR. PETOFI
SANDOR, NR.22, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:

- **NICOLESCU MARIA-ANCA**,
ȘOS.PANTELIMON, NR.227, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **TĂROIU NICUȘOR**, STR.TEILOR, NR.5,
COMUNA COBADIN, CT, RO;
- **GIUGLEA CARMEN**, STR.MUNTELE
MARE, NR.2, BUCUREȘTI, B, RO;
- **DONISAN ADRIANA- ELENA**,
STR. NICOLAE TITULESCU, NR.1,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **MARIN ANDREI**, STR.MAICA DOMNULUI,
NR.10, BUCUREȘTI, B, RO;
- **PENESCU MIRCEA**, BD.IULIU MANIU,
NR.53, BUCUREȘTI, B, RO;
- **ANDRONESCU ECATERINA**,
CALEA PLEVNEI, NR.45, BUCUREȘTI, B,
RO;
- **MORARU ILIE**,
STR.MARIN SERGHIESCU, NR.9,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **VERES PAUL SEBASTIAN**,
STR. SOMEȘUL RECE, NR.95,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **MOCANU LIVIA**, BD.UNIRII, NR.58,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **NICULESCU CIPRIAN-MITUȘ**,
STR.DRUMUL SĂRII, NR.18, BUCUREȘTI,
B, RO;
- **DUMITRESCU ANCA**, STR. PETOFI
SANDOR, NR.22, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **UTILIZAREA IMUNOGLOBULINELOR Y SPECIFICE
ANTIBACTERIENE/ANTIVIRALE ÎN TRATAMENTUL
PREVENTIV ȘI CURATIV AL INFECȚIILOR CU
MICROORGANISME MULTIREZISTENTE LA ANTIBIOTICE
SUB FORMA PRODUSELOR DE UZ TOPICȘI PRODUSELOR
CU ADMINISTRARE ORALĂ/PARENTERALĂ**

(57) Rezumat:

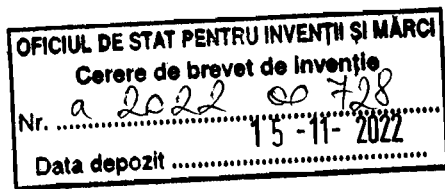
Invenția se referă la utilizarea imunoglobulinelor Y specifice pentru obținerea unei game de produse biologic active pentru tratamentul preventiv și curativ al infecțiilor cu microorganisme rezistente la antibiotice. Utilizarea constă în asocierea a 25...60% IgY nativă, mono sau policlonală cu până la 5% fracțiuni proteice

izolate din albuș de ou, respectiv, extract liofilizat din lapte de măgăriță, precum și excipienți acceptabili farmaceutic de condiționare pentru administrare ca formulare solidă sau lichidă.

Revendicări: 7

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





60

Utilizarea Imunoglobulinelor Y specifice, antibacteriene/antivirale, in tratamentul preventiv si curativ al infectiilor cu microorganisme multirezistente la antibiotice, sub forma produselor de uz topic, si produselor cu administrare orala/parenterala.

Autori si Co-autori : Maria-Anca Nicolescu, Nicusor Taroiu, Carmen Giuglea, Adriana Donisan, Andrei Marin, Mircea Penescu, Ecaterina Andronescu, Illie Moraru, Paul Veres, Livia Mocanu, Ciprian Niculescu, Anca Dumitrescu.

Abstract

Prezentul brevet reprezinta inventia legata de crearea unor game de produse biologic active avand ca principal component activ Imunoglobulinele Y (mono-specifice sau poli-specifice), in cadrul masurilor de combatere a rezistentei bacteriilor la antibioticele uzuale.

Pentru prima data la nivel mondial, Imunoglobulinele Y sunt asociate cu alte substante biologic active, pentru potentarea sinergica a efectelor cumulative ale acestora, si anume cu uleiul de CBD destinat produselor de utilizare cutanata.

Abordarea noastra a legat utilizarea produselor avand la baza, ca principiu activ, proteinele aviare (in special Imunoglobulinele Y specifice, antibacteriene si antivirale, obtinute prin imunizarea pasarilor, extrase din galbenusul din ou, purificate si integrate in produse cu utilizare topica), in special de fenomenul rezistentei la antibiotice.

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE CONSTITUIE ASTĂZI UNA DINTRE CELE MAI GRAVE PROBLEME MONDIALE DE SĂNĂTATE CU ENORME REPERCURSIUNI ASUPRA DEZVOLTĂRII DURABILE.

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE GENEREAZĂ SPITALIZĂRI LUNGI, O CREȘTERE A CHELTUIELILOR DE SĂNĂTATE SI CREȘTEREA MORTALITĂȚII.

The bottom of the page contains several handwritten signatures in black ink, corresponding to the authors and co-authors listed above. The signatures are arranged in two rows. The top row includes signatures for Maria-Anca Nicolescu, Nicusor Taroiu, Carmen Giuglea, Adriana Donisan, Andrei Marin, Mircea Penescu, Ecaterina Andronescu, Illie Moraru, Paul Veres, Livia Mocanu, and Ciprian Niculescu. The bottom row includes signatures for Anca Dumitrescu and other individuals.

În 2015, în fața Adunării Generale a ONU, Ban Ki-moon, Secretar General, preciza faptul că :

- peste 200 000 de copii mor în fiecare an din cauza rezistenței bacteriilor la antibiotice,
- regiuni din Africa sunt devastate de epidemii de febra tifoidă, transmise prin apă, și care au dezvoltat rezistență la orice tratament,
- în 105 state sunt înregistrate forme de tuberculoză de asemenea rezistente la tratamentele actuale,
- rezistența la tratamentul anti-malarie este în creștere, ca și față de HIV sau gonoree.

Ne aflăm, deci, în fața unui subiect de o gravitate excepțională, față de care măsurile globale propuse de OMS nu reușesc să stăvilească accelerarea fenomenului, fenomen care amenință modul nostru de viață și este pe cale să compromită toate progresele medicinei din ultimele 7 decenii.

Începând cu anii 2000, fenomenul de rezistență a bacteriilor la antibiotice, a virusurilor la tratamentele antivirale, a fungilor la antifungicide, progresează extrem de rapid.

Apariția rezistenței la antibiotice a unor bacterii până acum tratabile (de exemplu *Mycoplasma pneumoniae*, gonoreea, etc.) și a rezistenței la medicația antivirală (de exemplu HIV) ridică o problemă MAJORĂ privind rata îmbolnăvirilor, rata deceselor și imposibilitatea de a propune o soluție terapeutică eficientă.

Spre exemplu, Franța raportează circa 125.000 de infecții/an legate de bacterii rezistente la antibiotice, iar decesele reprezintă astăzi peste 5500 pacienți infectați.

La nivel global, în țările dezvoltate se raportează circa 1.000.000 de decese pe an și se estimează creșterea acestora până la 10.000.000 în 2050.

Țările care înțeleg să raporteze corect cazurile de infecții nosocomiale, dovedesc faptul că înțeleg problema și o iau în considerare cu atenție și responsabilitate. Statele Unite raportează circa 2.000.000 de cazuri pe an și 88.000 de decese, ceea ce reprezintă un procent de 8%. (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11)

A collection of handwritten signatures and initials in black ink, scattered across the bottom of the page. Some are clearly legible, while others are more stylized or scribbled.

Franța raportează 750.000 infecții nosocomiale pe an și circa 4.000 de decese, din care 25% în secțiile de reanimare.

Media Uniunii Europene privind infecțiile nosocomiale este situată între 5,5% și 5,7% în 2019, iar România raportează în același an un procent de 0,84%.

Având în vedere toate acestea, devine evident faptul că trebuie găsită și propusă o soluție eficientă care, alături de reinstaurarea măsurilor de igienă și aplicarea de proceduri stricte și sancțiuni pe măsură în cazul nerespectării acestora, pot ameliora progresiv atât situația așezămintelor medicale, cât și, cel mai important, afectarea pacienților.

In acest sens, Avantajele utilizării de Anticorpi monoclonali IgY sunt enorme :

- Materia primă ieftină și la îndemână (păsările ouă aproape zilnic, iar gălbenușul de ou este o sursă de IgY concentrată)
- Izolarea IgY se face în cantități mai mari comparativ ce IgG de la mamifere.
- Stabilitatea IgY este importantă.
- Posibilitatea de a avea surse de imunoglobuline personalizate, pentru utilizare în prevenție sau terapeutică, cât și pentru cercetare.
- Eficiența indiscutabilă a Anticorpilor personalizați, specifici unui patogen anume, în maladiile infecțioase bacteriene și virale, deci o metodă NATURALĂ de luptă împotriva rezistenței la antibiotice și a infecțiilor nosocomiale.
- Posibilitatea de a modifica produsul imunologic activ, în cazul mutațiilor frecvente ale tulpinilor virale, într-un timp foarte scurt.
- Lipsa oricărui reacții adverse sau efecte secundare, (cu excepția persoanelor cu alergii majore la proteinele aviare).
- Lipsa de inducție a oricărei forme de rezistență (comparabilă cu cea produsă de antibiotice).

Administrarea pacientului de Anticorpi IgY, monoclonali sau policlonali, pe cale orală, parenterală sau cutanată, cu scop preventiv sau curativ, reprezintă

A collection of handwritten signatures and initials in black ink, scattered across the bottom of the page. Some are clearly legible, while others are more stylized or scribbled.

reconstituirea, pe cale pasivă, a unei imunitati active, ceea ce poate ameliora patologia infectioasa sau salva viața persoanei. (13,14,15,17,19,20,21)

DESCRIERE

Utilizarea și cercetarea mondiala în domeniul IgY.

În prezent, cercetarea mondială privind Imunoglobulina Y cunoaște o deosebită dezvoltare în țările asiatice și Japonia, precum și în Statele Unite, unde există chiar o micro-industrie de producție a imunoglobulinelor Y policlonale și vânzarea acestora ca suplimente alimentare.

Țările asiatice au diversificat parțial gama de suplimente alimentare pe care o oferă distribuției largi, prin adăugarea imunoglobulinelor unor produse alimentare (iaurt, ciocolată, guma de mestecat), cosmetice (creme, geluri, seruri, pastă de dinți) și pentru uzul laboratoarelor de cercetare. Studii clinice sunt realizate pentru anumiți patogeni, majoritatea având rezultate uneori spectaculoase privind numărul de subiecți vindecați.

Au fost dezvoltate o serie lungă de metode și proceduri științifice, începând de la formula preparării imunogenului, imunomodulatori pentru amplificarea răspunsului imun, izolarea și caracterizarea imunoglobulinelor Y, producerea de suplimente alimentare.

Europa a reacționat mai lent la acest subiect, singurele centre de studiu în domeniu fiind făcute tot prin implantarea unor companii americane.

Este evident că exista o oarecare « reticență » a marilor laboratoare farmaceutice în a accepta un astfel de produs activ imunologic ieftin, în fața sumelor imense care provin din vânzarea de antibiotice, antivirale și antifungice.

Numai că acest aspect pare mult mai puțin important decât cel al interesului milioanei de pacienți care ar putea profita de beneficiile asupra sanatații datorate acestor produse.

Cu abilitate științifică, diplomație și respectarea eticii medicale, se poate ajunge rapid la o soluție eficientă și incomparabil mai puțin dăunătoare

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including names like Vker, Ali, and others.

organismului uman decât soluțiile chimice, soluție inovativă care să-și găsească locul meritat în salvarea de vieți omenești.

În acest fel, mijloacele terapeutice cu aplicare locală, conținând Imunoglobuline Y, a permis promovarea principiului MEDICINII CONSERVATIVE, salvarea pacientului odată cu evitarea, de exemplu, a unor amputații de membre, ale caror consecințe asupra calității ulterioare a vieții persoanei pot fi dramatice.

Calitățile Imunoglobulinelor Y aviare, în combaterea diverselor afecțiuni infectioase, locale sau generale, nu mai trebuie demonstrate, acestea fiind cunoscute și recunoscute mondial, și dovedite prin sute de studii clinice. Principiul imunizării pasive este utilizat de peste 100 de ani, iar serurile conținând anticorpi sunt folosite pe scară largă în întreaga lume (ser antirabic, ser antitetanic, ser antidifteric, etc.). Majoritatea acestor seruri purtătoare de anticorpi specifici, sunt produse prin imunizarea unor specii de mamifere, iar procesul de purificare pentru administrarea la om este anevoios și îndelungat, datorită activării FC și a riscului de reacții anafilactice.

Oportunitatea folosirii Imunoglobulinelor Y, constă în obținerea de produse biologice active care au drept caracteristică principală faptul că NU activează factorul complement, rațiune pentru care riscurile anafilactice sunt inexistente, iar administrarea locală sau orală este lipsită de efecte secundare pe termen scurt, mediu sau lung.

Fenomenul rezistenței la antibiotice sau la antivirale a multor microorganisme, bacterii sau virusi, reprezintă o problemă de interes mondial, considerată de către OMS ca fiind un pericol extrem pentru pierderea de vieți omenești în următoarele decenii.

Aplicarea Tehnologiei IgY în domeniul sănătății umane este funcțională, practică, eficientă, fără consecințe negative asupra organismului uman, și respectă toate principiile etice ale profesiei. (37,38,39)

Utilizarea anticorpilor IgY pentru uz uman, a fost o practică acceptată mondial din 1996, iar Oficiul veterinar al guvernului elvețian (Office Vétérinaire Fédéral) a aprobat practica în 1999.

A collection of handwritten signatures and initials in black ink, including names like 'Vero', '5', 'Dh', 'Mep', 'All', 'CG', 'F', 'J', and 'S'.

Tehnologia IgY a fost aplicata incepand cu anii 1990, descriind variate metode de imunizare a pasarilor, de obtinere a imunoglobulinelor Y, policlonale sau monoclonale, de utilizare pe scara larga a acestora in domeniul biotehnologiei si al biomedicinii.

Tari cu o cunoscuta activitate stiintifica si de cercetare, cum sunt SUA, Japonia, Canada, etc. au studiat si aplicat in practica diversele tipuri de Imunoglobulina Y, obtinand rezultate exceptionale. Sute de studii clinice au dovedit beneficiile acesteia, si o serie de produse din gama suplimentelor alimentare sau a produselor dermato-cosmetice sunt deja autorizate, fabricate si distribuite in aceste tari.

Apariția rezistenței la antibiotice si antivirale printre organismele cauzatoare de infecții, reprezintă o provocare critică pentru comunitatea globală de îngrijire a sănătății. Sunt necesare urgent abordări noi pentru tratarea și gestionarea infectiilor.

Imunizarea pasivă reprezintă o posibilă alternativă extrem de atractiva pentru a satisface această nevoie. Anticorpii imunoglobulinei Y (IgY), au fost utilizați anterior împotriva infecțiilor bacteriene și virale la om și animale, dar fara a se trece la etapele de concepere de produse eficiente, sustinute stiintific. Avantajele acestor imunoglobuline, includ lipsa de reacție cu receptorii Fc de la mamifere, costul de producție scăzut și ușurința extracției. Comparativ cu IgG-urile de mamifere, acestea au specificitate țintă mai mare și aviditate de legare mai mare. De asemenea, posedă o activitate remarcabilă de neutralizare a agenților patogeni din căile respiratorii, din sistemul digestiv, din sistemul excretor, si, in general, din majoritatea structurilor organismului. ()

Datorita structurii lor proteice, preparatele continand anticorpi IgY au fost initial considerate ca fiind instabile si distruse partial prin digestie. Cu toate acestea, numeroase studii au dovedit eficienta IgY administrata oral, impotriva agentilor infectiosi, anticorpii fiind stabili la pH acid, peste valorile de pH 3, cat si la pH alcalin, pana la pH 11. Capacitatea de legare a IgY de antigenele tinta rezista stabil pana la 60-70 grade. IgY ramane stabila 5 ani la temperaturi de 4 grade Celsius, si 30 de zile la 37 grade Celsius, fara pierdere de activitate. (33,34,40,42)

A collection of handwritten signatures and initials in black ink, scattered across the bottom of the page. Some are clearly legible, while others are more stylized or scribbled.

Bacteriile si virusii fata de care exista capacitatea de izolare a Imunoglobulinelor Y sunt:

Stafilococ auriu MRSA

Klebsiella Pneumoniae

Acinetobacter Baumanii

Citrobacter

Streptococ B hemolitic

Pseudomonas Aeruginosa

Clostridium Difficile

Enterobacter

Campilobacter

Escherichia Coli

Salmonella

Shighella

Proteus mirabillis

Serratia marcesens

Streptococ spp

Mycoplasma Pneumoniae

Mycoplasma tuberculosis

Neisseria meningitidis

Citomegalovirus

Epstein Barr virus

HIV

Virusurile gripale

A collection of handwritten signatures and initials in black ink, including 'M', 'M', 'Veu', '7', 'Adu', 'Lai', 'Mpon', 'Mi', 'CG', 'P', 'SA', and 'A5'.

Este revendicata formularea produsului de mai sus, pentru toate formele de conditionare si administrare (solid-liofilizat, lichid, agregat, combinatii, tablete, capsule, solutie buvabila, spray bucal sau nazal, incorporari in alimente sau dulciuri).

BIBLIOGRAFIE

1. European centre for disease prevention and control (ECDC) / European Food Safety Authority (EFSA) /European medicines agency (EMA). Antimicrobial consumption and resistance in port on integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food- producing animals (JIACRA). Juillet 2021.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publicationsdata/third-joint-interagency-antimicrobial-consumption-and-resistance-analysis-report> [30/10/2021]
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Dossier thématique « Antibiotiques ». Accessible à l'URL : <http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/>
3. Open Médic. Base complète sur les dépenses de médicaments inter-régimes. Accessible à l'URL : <https://www.data.gouv.fr/fr/>
4. Santé publique France. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2010 – 2020. Novembre 2021. Accessible à l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/>
5. Santé publique France. Dossier thématique « Résistance aux antibiotiques ».
6. Mission SPARES. Surveillance de la Consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. <https://www.preventioninfection.fr/>
7. Mission nationale PRIMO de surveillance et de prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections associées au soins, en ville et secteur médico-social. <https://antibioresistance.fr/>
8. Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Rapport d'activité 2017. <https://bigdata.onerba.org>

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including names like 'Adm', 'Luy', 'SA', and 'Juppa'.

47

9. European centre for disease prevention and control (ECDC). Surveillance report on Antimicrobial resistance in Europe. Data 2019. Report. Novembre 2020.
10. Simonet P. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2013, Les multi-résistances, pp.42-44. anses-01709145. Congrès National de la Société Française d'Hygiène Hospitalière, 4-6 octobre 2021, Nantes.
11. Haute Autorité de santé. Choix et durée d'antibiothérapie préconisée dans les infections bactériennes courante.
12. Polanowski A, Zabłocka A, Sosnowska A, Janusz M, Trziszka T. Immunomodulatory activity accompanying chicken egg yolk immunoglobulin Y. *Poult Sci* 2012;
13. Yi L, Qin Z, Lin H, Zhou Y, Li J, Xu Z, Babu V S, Lin L. Features of chicken egg yolk immunoglobulin (IgY) against the infection of red-spotted grouper nervous necrosis virus. *Fish Shellfish Immunol* 2018
14. Abbas AT, El-Kafrawy SA, Sohrab SS, Azhar EIA. IgY antibodies for the immunoprophylaxis and therapy of respiratory infections. *Hum Vaccin Immunother* 2019
15. Carlander D, Sundstrom J, Berglund A, Larsson A, Wretling B, Kollberg H. Immunoglobulin Y (Igy)—a New Tool for the Prophylaxis Against *Pseudomonas Aeruginosa* in Cystic Fibrosis Patients. *Pediatr Pulmonol [Suppl]* (1999) 28:241.
16. Karlsson M, Kollberg H, Larsson A. Chicken Igy: Utilizing the Evolutionary Advantage. *Worlds Poult Sci J* (2004) 60:341–8. doi: 10.1079/WPS200422
17. Hill A, Wang J, Levi J, Heath K, Fortunak J. Minimum Costs to Manufacture New Treatments for COVID-19. *J Virus Erad* (2020) 6:61–9. doi: 10.1016/S2055-6640(20)30018-2
18. Rahman S, Van Nguyen S, Icatlo FC Jr., Umeda K, Kodama Y. Oral Passive Igy-Based Immunotherapeutics: A Novel Solution for Prevention and Treatment of Alimentary Tract Diseases. *Hum Vaccin Immunother* (2013) 9:1039–48. doi: 10.4161/hv.23383
19. Chang S-C. Clinical Findings, Treatment and Prognosis in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome (Sars). *J Chin Med Assoc* (2005) 68:106–7. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70229-1
20. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Mers-Cov):

A collection of handwritten signatures and initials in black ink, scattered across the bottom of the page. Some are clearly legible, such as 'Kew', 'CG', and 'ZS', while others are more stylized or scribbled.

- Announcement of the Coronavirus Study Group. J Virol (2013) 87:7790–2. doi: 10.1128/JVI.01244-13
21. Hu G, Nie R, Zhang J, Wu D, Yang H, Wen Z, et al. Study on the Effect of Specific Egg Yolk Immunoglobulins (Igy) Inhibiting Sars-Cov. Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi (2004) 24:123–5.
 22. Koff WC, Schenkelberg T, Williams T, Baric RS, McDermott A, Cameron CM, et al. Development and Deployment of COVID-19 Vaccines for Those Most Vulnerable. Sci Transl Med (2021) 13:eabd1525. doi: 10.1126/scitranslmed.abd1525
 23. Pardi N, Weissman D. Development of Vaccines and Antivirals for Combating Viral Pandemics. Nat BioMed Eng (2020) 4:1128–33. doi: 10.1038/s41551-020-00658-w
 24. Somasundaram R, Choraria A, Antonysamy M. An Approach Towards Development of Monoclonal Igy Antibodies Against SARS Cov-2 Spike Protein (s) Using Phage Display Method: A Review. Int Immunopharmacol (2020) 85:106654. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106654
 25. Wei S, Duan S, Liu X, Wang H, Ding S, Chen Y, et al. Chicken Egg Yolk Antibodies (Igy) Block the Binding of Multiple Sars-Cov-2 Spike Protein Variants to Human Ace2. Int Immunopharmacol (2021) 90:107172. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107172
 26. Shen H, Cai Y, Zhang H, Wu J, Ye L, Yang P, et al. Igy Isolated From Egg Yolks of Hens Immunized With Inactivated Sars-Cov-2 for Immunoprophylaxis of COVID-19. Virol Sin (2021) 1–3. doi: 10.1007/s12250-021-00371-1.
 27. Yang Y-e, Wen J, Zhao S, Zhang K, Zhou Y. Prophylaxis and Therapy of Pandemic H1n1 Virus Infection Using Egg Yolk Antibody. J Virol Methods (2014) 206:19–26. doi: 10.1016/j.jviromet.2014.05.016
 28. Nguyen HH, Tumpey TM, Park H-J, Byun Y-H, Tran LD, Nguyen VD, et al. Prophylactic and Therapeutic Efficacy of Avian Antibodies Against Influenza Virus H5N1 and H1N1 in Mice. PloS One (2010) 5:e10152. doi: 10.1371/journal.pone.0010152
 29. Wallach MG, Webby RJ, Islam F, Walkden-Brown S, Emmoth E, Feinstein R, et al. Cross-Protection of Chicken Immunoglobulin Y Antibodies Against H5N1 and H1N1 Viruses Passively Administered in Mice. Clin Vaccine Immunol (2011) 18:1083–90. doi: 10.1128/CVI.05075-11

The bottom of the page contains several handwritten signatures and initials in black ink. From left to right, there is a signature that looks like 'My', another 'My', a signature 'Jm', a signature 'Venus', the number '15', a signature 'Ahu', a signature 'Lu', a signature 'Mup', a signature 'CG', a signature 'Za', and a signature 'Jh'.

30. Wen J, Zhao S, He D, Yang Y, Li Y, Zhu S. Preparation and Characterization of Egg Yolk Immunoglobulin Y Specific to Influenza B Virus. *Antiviral Res* (2012) 93:154–9. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.11.005
31. Dai Y-C, Zhang X-F, Tan M, Huang P, Lei W, Fang H, et al. A Dual Chicken Igy Against Rotavirus and Norovirus. *Antiviral Res* (2013) 97:293–300. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.12.011
32. Thu HM, Myat TW, Win MM, Thant KZ, Rahman S, Umeda K, et al. Chicken Egg Yolk Antibodies (Igy) for Prophylaxis and Treatment of Rotavirus Diarrhea in Human and Animal Neonates: A Concise Review. *Korean J Food Sci Anim Resour* (2017) 37:1–9. doi: 10.5851/kosfa.2017.37.1.1
33. Rahman S, Higo-Moriguchi K, Htun KW, Taniguchi K, Icatlo FC, Tsuji T, et al. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Immunoglobulin Y as Adjunct to Standard Supportive Therapy for Rotavirus-Associated Diarrhea Among Pediatric Patients. *Vaccine* (2012) 30:4661–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.091
34. Sarker SA, Casswall TH, Juneja LR, Hoq E, Hossain I, Fuchs GJ, et al. Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of Hyperimmunized Chicken Egg Yolk Immunoglobulin in Children With Rotavirus Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2001) 32:19–25. doi: 10.1097/00005176-
35. O'Donnell KL, Espinosa DA, Puerta-Guardo H, Biering SB, Warnes CM, Schiltz J, et al. Avian Anti-NS1 Igy Antibodies Neutralize Dengue Virus Infection and Protect Against Lethal Dengue Virus Challenge. *Antiviral Res* (2020) 183:104923. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104923
36. Müller S, Schubert A, Zajac J, Dyck T, Oelkrug C IgY antibodies in human nutrition for disease prevention. *Nutr J.* (2015) 14:109.
37. Thomsen K, Christophersen L, Bjarnsholt T, Jensen PØ, Moser C, Høiby N. Anti- *Pseudomonas Aeruginosa* Igy Antibodies Induce Specific Bacterial Aggregation and Internalization in Human Polymorphonuclear Neutrophils. *Infect Immun* (2015) 83:2686–93. doi: 10.1128/IAI.02970-14
38. Thomsen K, Christophersen L, Jensen PØ, Bjarnsholt T, Moser C, Høiby N. Anti- *Pseudomonas Aeruginosa* Igy Antibodies Promote Bacterial Opsonization and Augment the Phagocytic Activity of Polymorphonuclear Neutrophils. *Hum Vaccin Immunother* (2016) 12:1690–9. doi: 10.1080/21645515.2016.1145848

A collection of handwritten signatures and initials in black ink, including names like 'Stu', 'Veeu', 'Alan', 'Lay', 'Nupur', 'CG', and others, some with checkmarks or additional marks.

39. Thomsen K, Christophersen L, Lerche CJ, Holmgaard DB, Calum H, Høiby N, et al. Azithromycin Potentiates Avian Igy Effect Against Pseudomonas Aeruginosa in a Murine Pulmonary Infection Model. *Int J Antimicrob Agents* (2021) 57:106213. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106213
40. Nilsson E, Amini A, Wretlind B, Larsson A. Pseudomonas Aeruginosa Infections are Prevented in Cystic Fibrosis Patients by Avian Antibodies Binding Pseudomonas Aeruginosa Flagellin. *J Chromatogr B* (2007) 856:75–80. doi: 10.1016/j.jchromb.2007.05.029
41. Nilsson E, Larsson A, Olesen HV, Wejåker P-E, Kollberg H. Good Effect of Igy Against Pseudomonas Aeruginosa Infections in Cystic Fibrosis Patients. *Pediatr Pulmonol* (2008) 43:892–9. doi: 10.1002/ppul.20875
42. EU Clinical Trials Register. Clinical Trial Results: Prospective Randomized, Placebo- Controlled, Double Blind, Multicenter Study (Phase III) to Evaluate Clinical Efficacy and Safety of Avian Polyclonal Anti-Pseudomonas Antibodies (Igy), in: Prevention of Recurrence of Pseudomonas Aeruginosa Infection in Cystic Fibrosis Patients . Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000801-39/results> (Accessed April 15, 2021).
43. Chauhan A, Kumar M, Kumar A, Kanchan K. Comprehensive Review on Mechanism of Action, Resistance and Evolution of Antimycobacterial Drugs. *Life Sci* (2021) 274:119301. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119301
44. Sudjarwo SA, Eraiko K, Sudjarwo GW, Koerniasari E. The Potency of Chicken Egg Yolk Immunoglobulin (Igy) Specific as Immunotherapy to Mycobacterium Tuberculosis Infection. *J Adv Pharm Technol Res* (2017) 8:91–6. doi: 10.4103/japtrJAPTR_167_16
45. Shi H, Zhu J, Zou B, Shi L, Du L, Long Y, et al. Effects of Specific Egg Yolk Immunoglobulin on Pan-Drug-Resistant Acinetobacter Baumannii. *BioMed Pharmacother* (2017) 95:1734–42. doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.112
46. Jahangiri A, Owlia P, Rasooli I, Salimian J, Derakhshanifar E, Naghipour Erami A, et al. Specific Egg Yolk Antibodies (Igy) Confer Protection Against Acinetobacter Baumannii in a Murine Pneumonia Model. *J Appl Microbiol* (2019) 126:624–32. doi: 10.1111/jam.14135
47. Shin JH, Yang M, Nam SW, Kim JT, Myung NH, Bang W-G, et al. Use of Egg Yolk- Derived Immunoglobulin as an Alternative to Antibiotic Treatment for

A collection of handwritten signatures and initials in black ink, including 'pt', 'AM', 'Dees', '17', 'Ada', 'Ley', 'AG', 'SA', and 'As'.

- Control of Helicobacter Pylori Infection. Clin Diagn Lab Immunol (2002) 9:1061–6. doi: 10.1128/CDLI.9.5.1061-1066.2002
48. Malekshahi ZV, Gargari SLM, Rasooli I, Ebrahimizadeh W. Treatment of Helicobacter Pylori Infection in Mice With Oral Administration of Egg Yolk-Driven Anti-Urec Immunoglobulin. Microb Pathog (2011) 51:366–72. doi: 10.1016/j.micpath.2011.06.002
49. Chang HM, Ouyang R, Chen Y, Chen C. Productivity and Some Properties of Immunoglobulin Specific Against Streptococcus Mutans Serotype C in Chicken Egg Yolk (Igy). J Agric Food Chem (1999) 47:61–6. doi: 10.1021/jf980153u
50. Lee EN, Sunwoo HH, Menninen K, Sim JS. In Vitro Studies of Chicken Egg Yolk Antibody (Igy) Against Salmonella Enteritidis and Salmonella Typhimurium. Poult Sci (2002) 81:632–41. doi: 10.1093/ps/81.5.632
51. Terzolo HR, Sandoval VE, Caffer MI, Terragno R, Alcain A. Agglutination of Hen Egg-Yolk Immunoglobulins (Igy) Against Salmonella Enterica, Serovar Enteritidis. Rev Argen Microbiol (1998) 30:84–92
52. Mulvey G, Dingle T, Fang L, Strecker J, Armstrong G. Therapeutic Potential of Egg Yolk Antibodies for Treating Clostridium Difficile Infection. J Med Microbiol (2011) 60:1181–7. doi: 10.1099/jmm.0.029835-0
53. Pizarro-Guajardo M, Díaz-González F, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. Characterization of Chicken Igy Specific to Clostridium Difficile R20291 Spores and the Effect of Oral Administration in Mouse Models of Initiation and Recurrent Disease. Front Cell Infect Microbiol (2017) 7:365. doi: 10.3389/fcimb.2017.00365
54. Al-Adwani SR, Crespo R, Shah DH. Production and Evaluation of Chicken Egg-Yolk-Derived Antibodies Against Campylobacter Jejuni Colonization-Associated Proteins. Foodborne Pathog Dis (2013) 10:624–31. doi: 10.1089/fpd.2012.1313
55. Akita EM, Li-Chan ECY, Nakai S. Neutralization of Enterotoxigenic Escherichia Coli Heat-Labile Toxin by Chicken Egg Yolk Immunoglobulin Y and its Antigen-Binding Fragments. Food Agr Immunol (1998) 10:161–72. doi: 10.1080/09540109809354979
56. Mahdavi A, Rahmani H, Nili N, Samie A, Soleimania S. Chicken Egg Yolk Antibody (Igy) Powder Against Escherichia Coli O78:K80. J Anim Vet Adv (2010) 9:366–73. doi: 10.3923/javaa.2010.366.373

42

57. Tobias FL, Garcia LNN, Kanashiro MM, Medina-Acosta E, Brom-de-Luna JG, Costa de Almeida CM, et al. Growth Inhibition of Staphylococcus Aureus and Escherichia Coli Strains by Neutralizing Igy Antibodies From Ostrich Egg Yolk. *Braz J Microbiol* (2012) 43:544–51. doi: 10.1590/S1517-83822012000200015
58. Wang Z, Li J, Li J, Li Y, Wang W, Wang Q, et al. Protective Effect of Chicken Egg Yolk Immunoglobulins (Igy) Against Enterotoxigenic Escherichia Coli K88 Adhesion in Weaned Piglets. *BMC Vet Res* (2019) 15:234. doi: 10.1186/s12917-019-1958-x
59. Li X-Y, Jin L-J, Uzonna JE, Li S-Y, Liu J-J, Li H-Q, et al. Chitosan–Alginate Microcapsules for Oral Delivery of Egg Yolk Immunoglobulin (Igy): In Vivo Evaluation in a Pig Model of Enteric Colibacillosis. *Vet Immunol Immunopathol* (2009) 29:132–6. doi:
60. Guimarães MCC, Amaral LG, Rangel LBA, Silva IV, Matta CGF, de Matta MFR. Growth Inhibition of Staphylococcus Aureus by Chicken Egg Yolk Antibodies. *Arch Immunol Ther*
61. Gan H, He H, Sato A, Hatta H, Nakao M, Somamoto T. Ulcer Disease Prophylaxis in Koi Carp by Bath Immersion With Chicken Egg Yolk Containing Anti-Aeromonas Salmonicida Igy. *Res Vet Sci* (2015) 99:82–6. doi: 10.1016/j.rvsc.2015.01.016
62. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New Developments in Our Understanding of Acne Pathogenesis and Treatment. *Exp Dermatol* (2009) 18:821–32. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x
63. Revathy J, Karthika S, Sentila R, Michael A. In Vitro Evaluation of the Efficacy of Chicken Egg Yolk Antibodies (Igy) Generated Against Propionibacterium Acnes. *Int J Cosmet Sci* (2014) 36:68–73. doi: 10.1111/ics.12097
64. Ruhnke M. "Skin and Mucous Membrane Infections". *Candida candidiasis* Washington DC: ASM Press (2002), 307–25.
65. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence Factors of Candida Albicans. *Trends Microbiol* (2001) 9:327–35. doi: 10.1016/S0966-842X(01)02094-7
66. Abdelnoor AM, Rahal E, Zeidan JA, Halas YA, Sleiman F. Preparation of Anti-Candida Albicans Antibodies in an Egg-Laying Hen and Their Protective Efficacy in Mice. *J Appl Res* (2006) 6:62–8.

A collection of handwritten signatures and initials in black ink, scattered across the bottom of the page. Some are clearly legible as names like 'Venus', 'Ali', and 'CG', while others are more abstract scribbles or initials.

67. Fujibayashi T, Nakamura M, Tominaga A, Satoh N, Kawarai T, Narisawa N, et al. Effects of Igy Against Candida Albicans and Candida Spp. Adherence and Biofilm Formation. Jpn J Infect Dis (2009) 62:337–42.
68. Wang X, Fan B, Liu L, Hu X, Li R, Wei Y, et al. In Vitro Inhibition of OralCandida Albicans by Chicken Egg Yolk Antibody (Igy). Mycopathologia (2008) 165:381. doi: 10.1007/s11046-008-9097-0
69. Carlander D, Kollberg H, Wejåker P-E, Larsson A. Peroral Immunotherapy With Yolk Antibodies for the Prevention and Treatment of Enteric Infections. Immunol Res (2000) 21:1–6. doi

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including "Tom", "Venus", "20", "Adm", "Lm", "Kup", "my", "Ali", "#", "str", "E", and "Sh".

Virusuri herpetice (varicela, Zoster, Simplex)

Virusurile Hepatitei (A,B,C,D)

Coronavirusuri

Rotavirusurile (41 – 67)

REVENDICARI

Pentru infectia cu fiecare microorganism, bacterie sau virus, rezistente la antibiotice, sau la anti-virale, unice sau in combinatii, Imunoglobulinele Y obtinute se administreaza dupa cum urmeaza :

A. SUB FORMA DE CREMA CU APLICARE CUTANATA - Utilizarea imunoglobulinelor Y in plagile cutanate infectate cu microorganisme rezistente la antibiotice.

CREMA 1 – efect antibacterian, sterilizant, restructurant

ANTICORPI IgY specifici mono/policlonali fata de bacteriile/virusii din lista	55%
PEG-8Beeswax	1-2%
Colesterol hdl	0,5-2%
Nipagin	0,1-0,2%
Hydrolized Hyaluronic Acid	0,05 – 0,1%
Xantan Gum	0,2-0,3%
Xylitol	1-5%
Apa purificata	qs ad 100 ml

CREMA 2 - efect antibacterian, sterilizant, restructurant, cicatrizant

ANTICORPI IgY specifici mono/policlonali fata de bacteriile/virusii din lista	40%
PEG-8Beeswax	1-2%
Fractiuni proteice izolate din albusul de ou (ovoalbumine, lizozim,etc.)	4-5%
Colesterol hdl	0,5-2%
Nipagin	0,1-0,2%
Hydrolized Hyaluronic Acid	0,05-0,1%
Xantan Gum	0,2-0,3%
Xylitol	1-5%
Apa purificata	qs ad 100 ml

CREMA 3 - efect antibacterian, sterilizant, restructurant, cicatrizant, re-epitelizant

ANTICORPI IgY specifici mono/policlonali fata de bacteriile/virusii din lista	35%
PEG-8Beeswax	1-2%
Fractiuni proteice izolate din albusul de ou (ovoalbumine, lizozim,etc.)	4-5%
Colesterol hdl	0,5-2%
Nipagin	0,1-0,2%
Hydrolized Hyaluronic Acid	0,05-0,1%
Xantan Gum	0,2-0,3%
Xylitol	1-5%

Sh
M

Am

Venus

9

Adm

Lu

Mp

Ali

CG

St

St

St

Aloe Vera gel	1-2%
Extract de patlagina	2-4 %
Squalane	3-5%
Colagen hidrolizat	0,5-1%
Allantoine	0,1-0,2%
Apa purificata	qs ad 100 ml

CREMA 4 – crema de intretinere de tip dermato-cosmetic pentru protectia tegumentelor fetei si gatului, probleme ale tenului si gatului (cicatrici post lezionale, riduri adanci, piele uscata si deshidratata, sechele post-arsuri,etc.)

IgY nativa sau policlonala	20%
PEG-8Beeswax	1-2%
Extras liofilizat din lapte de magarita (bio)	3-5%
+/- CBD	1-2%
Fractions proteice izolate din albusul de ou (ovoalbumine, lizozim,etc.)	4-5%
Colesterol hdl	0,5-2%
Nipagin	0,1-0,2%
Hydrolized Hyaluronic Acid	0,05-0,1%
Xantan Gum	0,2-0,3%
Xylitol	1-5%
+/-Aloe Vera gel	1-2%
+/-Extract de patlagina	2-4 %
Squalane	3-5%
Colagen hidrolizat	0,5-1%
Allantoine	0,1-0,2%
Apa purificata	qs ad 100 ml

A collection of handwritten signatures and initials in black ink, including names like 'Sdr', 'M', 'Veev', '10', 'A', 'L', 'M', 'M', 'G', 'H', 'EA', and 'Sdr'.

CREMA 5 – crema de intretinere de tip dermato-cosmetic pentru probleme ale tenului, gatului, corpului si mainilor (hiperpigmentari, cicatrici post lezionale, riduri adanci, piele uscata si deshidratata, sechele post-arsuri,etc.)

IgY nativa sau policlonala	20%
PEG-8Beeswax	1-2%
Extras liofilizat din lapte de magarita (bio)	3-5%
Extras de turmeric	2-5%
Fraciuni proteice izolate din albusul de ou (ovoalbumine, lizozim,etc.)	4-5%
Colesterol hdl	0,5-2%
Nipagin	0,1-0,2%
Hydrolized Hyaluronic Acid	0,05-0,1%
Xantan Gum	0,2-0,3%
Xylitol	1-5%
+/-Aloe Vera gel	1-2%
+/-Extract de patlagina	2-4 %
Squalane	3-5%
Nikkosome	3-5%
Colagen hidrolizat	0,5-1%
Allantoine	0,1-0,2%
Apa purificata	qs ad 100 ml

Sunt revendicate : utilizarea IgY pentru uz dermatologic in prezentele formule si in combinatiile men tionate, precum si variantele acestora cantitative si calitative, tinand cont de asocierea de baza dintre :

Imunoglobulina Y (nativa, monoclonala sau policlonala) si / sau

- a. **fraciuni proteice din albusul de ou,**
- b. **extrasul liofilizat din laptele de magarita,**

Shi
M

AM

Veey

Alle

CG

Adu

H

st

Lu

Mpa

Shi

- c. CBD,
- d. extrasul de patlagina
- e. extrasul de turmeric
(indiferent de tipul de conditionare al acestora : formele lichide, solide (liofilizat), uleiuri).

B. SUB FORME PENTRU ADMINISTRAREA ORALA PENTRU PREVENIREA SI TRATAREA INFECTIILOR CU MICROORGANISME REZISTENTE LA ANTIBIOTICE: tablete, capsule, solutie buvabila, spray bucal sau nazal, incorporare in alimente de tip iaurt, ciocolata, dropsuri, guma de mestecat, pasta de dinti, etc.

Administrarea orala, indiferent de forma selectionata (tablete, capsule, solutie buvabila, spray bucal sau nazal, dropsuri gumate, etc.) se face pe baza unei retete standard care cuprinde urmatoarele ingrediente obligatorii:

ANTICORPI IgY specifici mono/policlonali fata de microorganismele rezistente la antibiotice cauzatoare de boala, sub forma de suspensie in apa sterila, sau liofilizat	60%
Xylitol	5%
Xantan Gum	0,5%
+/- Lizozim	2%
+/- Ovomucina	2%
Apa purificata/deionizata	qs ad 100 ml in cazul solutiilor

Formula de baza poate fi adaugita cu substante NATURALE ce potenteaza activitatea IgY sau stabilitatea acesteia (cum ar fi, de exemplu, zaharoza pentru administrarea la copii), interzise fiind asocierile cu orice substante chimice.

12

Veeve