



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2021 00731**

(22) Data de depozit: **09/12/2021**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2023 BOPI nr. **6/2023**

(71) Solicitant:

- **NICOLESCU ANCA MARIA**,
ȘOS.PANTELIMON, NR.227, BUCUREȘTI,
B, RO;
- **ANDRONESCU ECATERINA**,
CALEA PLEVNEI NR. 141B, BL. 4, ET. 1,
AP. 1, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- **PENESCU MIRCEA**, BD.IULIU MANIU,
NR.53, BUCUREȘTI, B, RO;
- **DONISAN ADRIANA**,
STR.NICOLAE TITULESCU, NR.1,
FUNDULEA, CL, RO;
- **CÂRLAN SILVIU AURELIAN**,
STR.NICOLAE RACOTĂ, NR.12-14,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **CÂRLAN MIRCEA VALENTIN**,
STR.NICOLAE RACOTĂ, NR.12-14,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **NOVĂCESCU DANIELA MĂDĂLINA**,
STR.VÂNTULUI, NR.17, COMUNA GIROC,
CS, RO;
- **GOMBOS CAROL CRISTINA**,
STR.EFORIEI, NR.2, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:

- **NICOLESCU ANCA MARIA**,
ȘOS.PANTELIMON, NR.227, BUCUREȘTI,
B, RO;
- **ANDRONESCU ECATERINA**,
CALEA PLEVNEI NR. 141B, BL. 4, ET. 1,
AP. 1, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- **PENESCU MIRCEA**, BD.IULIU MANIU,
NR.53, BUCUREȘTI, B, RO;
- **DONISAN ADRIANA**,
STR.NICOLAE TITULESCU, NR.1,
FUNDULEA, CL, RO;
- **CÂRLAN SILVIU AURELIAN**,
STR. NICOLAE RACOTĂ, NR.12-14,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **CÂRLAN MIRCEA VALENTIN**,
STR.NICOLAE RACOTĂ, NR.12-14,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **NOVĂCESCU DANIELA MĂDĂLINA**,
STR.VÂNTULUI, NR.17, COMUNA GIROC,
CS, RO;
- **GOMBOS CAROL CRISTINA**,
STR.EFORIEI, NR.2, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **UTILIZAREA IMUNOGLOBULINELOR Y SPECIFICE
ÎN PATOLOGII INFECȚIOASE PE CALE ORALĂ
ȘI PARENTERALĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție de produs biologic activ pe bază de anticorpi antibacterieni și antivirali pentru afecțiunile infecțioase pulmonare, intestinale și patologicele autoimune. Compoziția, conform invenției, este constituită în procente masice din 50...70% imunoglobuline Y mono-specifice și poli-specifice, 2% ovomu-

cină, 1% lizozim, 4% aloe vera gel, 5% xilitol, apă purificată și ingrediente acceptabile farmaceutic pentru formulare ca soluție buvabilă, suspensie/spray nazal, sau capsule.

Revendicări: 11

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).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENTII SI MARC	
Cerera de brevet de inventie	
Nr. a	2021 00731
Data depozit	09.12.2021

66

CERERE DE BREVET DE INVENTIE

TITLU :

UTILIZAREA IMUNOGLOBULINELOR Y SPECIFICE IN PATOLOGII INFECTIOASE, PE CALE ORALA SI PARENTERALA

(Produce inovatoare biologic active, continand Anticorpi specifici antibacterieni si antivirali Y, pentru administrare orala si pentru administrare parenterala).

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), pentru utilizare orala si parenterala.

Calitatile Imunoglobulinelor Y aviare, in combaterea diverselor afectiuni infectioase, locale sau generale, nu mai trebuiesc demonstrate, acestea fiind cunoscute si recunoscute mondial, si dovedite prin sute de studii clinice. Principiul imunizarii pasive este utilizat de peste 100 de ani, iar serurile continand anticorpi sunt folosite pe scara larga in intreaga lume (ser antirabic, ser antitetanic, ser antidifteric, etc.). Majoritatea acestor seruri purtatoare de anticorpi specifici, sunt produse prin imunizarea unor specii de mamifere, iar procesul de purificare pentru administrarea la om este anevoios si indelungat, datorita activarii FC si a riscului de reactii anafilactice.

Oportunitatea folosirii Imunoglobulinelor Y, consta in obtinerea de produse biologic active care au drept caracteristica principala faptul ca NU activeaza factorul complement, ratiune pentru care riscurile anafilactice sunt inexistente, iar administrarea locala sau orala este lipsita de efecte secundare pe termen scurt, mediu sau lung.

Fenomenul rezistentei la antibiotice sau la antivirale a multor microorganisme, bacterii sau virusi, reprezinta o problema de interes mondial, considerata de catre OMS ca fiind un pericol extrem pentru pierderea de vietii omenesti in urmatoarele decenii.

1

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including 'AE' and several other illegible signatures.

65

Aplicarea Tehnologiei IgY in domeniul sanatatii umane este functionala, practica, eficienta, fara consecinte negative asupra organismului uman, si respecta toate principiile etice ale profesiei.

DESCRIERE

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.

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. (23,24,25)

GH

Un avantaj major al anticorpilor IgY este reprezentat de faptul ca acestia nu sunt capabili sa induca rezistenta , deoarece recunosc epitopi multipli pe suprafata expusa, aceasta fiind consecinta expresiei multor gene. Fiind foarte specifici, anticorpii IgY se directioneaza numai catre micro organismele tinta, fara afectarea bacteriilor prezente in flora intestinala normala.

Moduri de actiune ale IgY

Aglutinarea

IgY determina aglutinarea agenților patogeni (virusi, bacterii, fungi), ducând la imobilizarea acestora, ceea ce facilitează îndepărtarea lor din intestin.

Aderență-blocare

Inhibarea aderenței s-a dovedit a fi principalul mecanism de acțiune al IgY împotriva agenților patogeni in vitro. Experimentele in vivo demonstrează că IgY împiedică Escherichia coli K88 să adere la mucusul intestinal al porciilor. Sa constatat, de asemenea, că IgY se leagă de factori de pe suprafața bacteriilor gram-negative, cum ar fi fimbriile (sau pili), flagelii, lipopolizaharidele și proteinele membranei exterioare. Legarea IgY-urilor a blocat sau a afectat funcția acestor componente legate de creșterea bacteriilor. De asemenea, este posibil ca legarea specifică a IgY de bacterii să modifice procesele de semnalizare celulară, ducând la scăderea producției și eliberării de toxine.

Oponizare urmată de fagocitoză

IgY crește activitatea fagocitară împotriva agenților patogeni. De exemplu, IgY îmbunătățește fagocitoza Staphylococcus aureus de către neutrofile, precum și activitatea fagocitară împotriva E. coli de către macrofagele din lapte și leucocitele neutrofile polimorfonucleare.

Studiile au arătat, de asemenea, că legarea IgY specifice pe suprafața Salmonella typhimurium O. conduce la modificări structurale care pot fi detectate folosind norul de electroni și/sau câmpul electric de pe suprafața bacteriană. Astfel de modificări pot crește susceptibilitatea celulelor bacteriene la fagocitoză. S-a dovedit că oponizarea IgY a P. aeruginosa crește explozia respiratorie mediată de PMN și eliminarea bacteriană ulterioară. Cercetătorii au descoperit că bacteriile viabile sunt reduse cu 87% atunci când anti-P. aeruginosa IgY este utilizată pentru a oponiza bacteriile înainte de fagocitoză . Adăugarea de IgY la o suspensie bacteriană a cauzat aglomerarea și imobilizarea bacteriilor în câteva minute de la oponizare, așa cum se arată prin imunofluorescența indirectă. Adăugarea de IgY a mărit geometria țintei prin agregarea bacteriană, ceea ce a sporit eficiența fagocitară.

Anticorpii IgY utilizați pentru imunoterapia pasivă au activitate locală, rapidă față de agentul patogen, aceștia pot fi administrați la o gamă largă de indivizi de orice vârstă, variind de la sugari la adulți și incluzând pacienții cu imunodeficiență și femeile gravide.

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including a large signature on the left and several smaller ones on the right.

Anticorpii IgY, fiind o componenta naturala a unui produs la fel de natural, oul, tind să fie netoxici. Pastrarea lor se poate face luni de zile sub formă de pulbere, la umiditate scăzută, fără a fi nevoie de refrigerare și sunt mai ieftine și mult mai rapide de produs decât vaccinurile.

Mai multe studii au demonstrat eficacitatea utilizării IgY în infecțiile virale. Experimentele de imunizare pasivă la șoareci au arătat că administrarea intranasală de anticorpi IgY împotriva virusului gripal H5N1 conferea protecție împotriva unei infecții letale a unui H5N1 foarte patogen. În plus, acești anticorpi anti-H5N1 conferă, de asemenea, protecție împotriva tulpinii virusului H1N1, demonstrând capacitatea de protecție a anticorpilor policlonali, în ciuda diferențelor dintre diferitele tulpini ale virusului gripal. În plus, acești șoareci au dezvoltat o memorie imunitară de protecție, ceea ce face utilizarea anticorpilor IgY utilizați în imunizarea pasivă și mai practic.

Studii asemanatoare au fost realizate si pentru Rotavirusuri, Virusul West Nile, Denga, Zika, Hantavirusuri, Virusul Rabiei, Virusul Ebola, Norovirus, Coronavirus, etc.

Toate aceste studii demonstrează utilitatea IgY în controlul infecțiilor virale. Majoritatea acestor studii au arătat că utilizarea IgY conferea protecție in vitro și / sau in vivo fără a produce ADE. Mai mult, utilitatea anticorpilor IgY a fost validată chiar și atunci când sunt disponibile vaccinuri pentru o anumită boală virală. În unele cazuri, răspunsul policlonal obținut de anticorpii IgY a fost, de asemenea, eficient împotriva mai multor epitopi și subunități ale virusului expus.

Siguranța administrării, reprezintă diferența majoră prin care IgY este superioară IgG a mamiferelor. IgY-urile sunt mai sigure decât IgG-urile, deoarece nu se leagă de receptorii Fc umani sau nu fixează componentele complementului la mamifere, prin urmare nu declanșează răspunsuri imune potențial periculoase. Kubickova și colab. au expus celulele epiteliale pulmonare umane imortalizate la IgY, folosind lipopolizaharida pentru control pozitiv și soluție salină tamponată cu fosfat ca martor negativ. Tratamentele au inclus, de asemenea, expunerea la IgG umane și de capră, iar expunerea a durat 24 de ore pentru toate tratamentele. Cercetătorii au descoperit că nivelurile de factor de necroză tumorală a citokinelor proinflamatorii (TNF)- α , interleukina (IL)-1 β , IL-6 și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) au fost foarte scăzute în culturile celulare tratate cu IgY în comparație cu nivelurile ridicate de TNF- α și GM-CSF în celulele tratate cu lipopolizaharide, ceea ce indică faptul că IgY nu provoacă răspunsuri inflamatorii în celulele pulmonare și pot fi astfel utilizate în siguranță pentru prevenirea și tratarea infecțiilor căilor respiratorii. În plus, IgY administrată pe cale orală, în tratarea infecțiilor cu rotavirus la oameni cat și pentru a trata, de exemplu, a infecțiilor pulmonare cu Pseudomonas aeruginosa, nu a produs efecte secundare negative ale tratamentului cu IgY în până la 10 ani de utilizare. (29,61)

Siguranța administrării intranasale de IgY a fost documentată pentru tratamentul virusului gripal19 și al faringitei acute și cronice la om.

[Handwritten signatures and initials]

G2

Foarte recent, a fost studiată și realizată prepararea anticorpilor ingerabili pentru a neutraliza legarea SARSCoV 2 RBD (domeniul de legare la receptor) la receptorul ACE2 uman.

Anticorpii IgY derivați din ouă de găină împotriva domeniului de legare la receptor (RBD) al Proteinei Spike SARSCoV2, care este implicată în legarea de receptorii ACE2 de celule umane, neutralizează în mod eficient legarea RBD la ACE2 și, de asemenea, legarea SARS CoV2 varianta delta RBD la ACE2. Având în vedere că IgY derivate din ouă de găină sunt sigure și permise pentru consumul uman, și vom dezvolta acești anticorpi administrați oral pentru prevenirea virusului și pentru intrarea acestuia în tractul orofaringian și digestiv la om, ca imunoterapie pasivă. (37,40,41,42,43)

Tehnologiile de producere a IgY specifice, antibacteriene, antivirale și antifungice, sunt multiple și aplicate în cele mai răspândite culturi ale lumii, nefacând obiectul prezentei invenții, care se referă la aplicațiile concrete ale acestora sănătatea umană, propunând soluții concrete pentru prevenirea și tratarea unui număr important de afecțiuni locale și generale.

REVENDICARI

1. Metode de tratament și administrare a produselor biologice active continând Imunoglobulina Y în bolile infecțioase, bacteriene sau virale, pe cale orală.

Soluție ADMINISTRABILĂ PER OS, sub formă de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, continând anticorpi IgY pentru :

- 1.1. Afecțiuni digestive
- 1.2. Afecțiuni pulmonare
- 1.3. Afecțiuni urinare
- 1.3. Afecțiuni ale sistemului nervos central

- 1.1. Soluție buvabilă sub formă de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabilă oral, continând Anticorpi Specifici IgY, pentru afecțiunile infecțioase de tip intestinal, (27,26,47,49,63,66,68,70,74,76,85), și anume :

- Imunoglobuline IgY specifice, împotriva următoarelor grupuri de microorganisme ce produc infecții digestive grave : Helicobacter Piloni,

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including a large signature on the left and several smaller ones on the right.

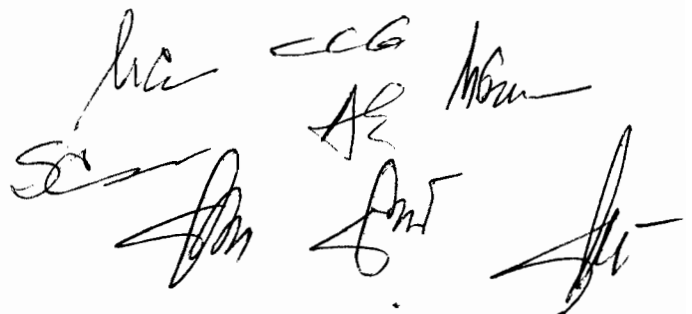
61

Clostridium Difficile, E.Coli, Salmonella, Shigella, Campylobacter Enteridis, Candida albicans, Enterococcus faecalis, Rotavirus, Stafilococ Auriu, Ovomucina, Lizozim : 220 mg Imunoglobuline Y specifice/doza

Imunoglobuline Y specifice	50-70%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
xantan Gum	0,5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

Justificare ovomucina: Problema sănătății intestinale a devenit una dintre cele mai importante cauze ale morții umane. Deteriorarea funcției de barieră intestinală și tulburările de permeabilitate intestinală pot crește absorbția antigenelor lumenului intestinal, pot promova translocarea substanțelor nocive și a agenților patogeni în sânge și pot provoca colită ulcerativă, boala Crohn și alte boli. În plus, tulburările intestinale sunt evenimente timpurii ale bolilor metabolice (inclusiv bolile cardiovasculare și cancerul), aproape toate bolile metabolice cronice sunt strâns legate de microbiota intestinală și / sau intestinală . Prin urmare, intestinul este o țintă importantă pentru tratamentul precoce și prevenirea inflamației gastro-intestinale și a bolilor metabolice.

Integritatea și funcția structurii intestinale sunt foarte importante pentru sănătatea intestinală, iar structura alimentară de dezechilibru este un factor de risc ridicat pentru afectarea mucusului intestinal. Stratul de mucus intestinal este o barieră dinamică care poate fi completată continuu de secreția celulelor calice, dar dacă bacteriile degradează mucusul mai repede decât suplimentul de secreție celulară, integritatea acestei bariere critice va fi compromisă, oferind posibilitatea bacteriilor intestinale de a contacta interiorul. strat de mucoasă. Celulele care prezintă antigen (APC) recunosc bacteriile intestinale ca agenți patogeni și stimulează producția de specii de oxigen reactiv în exces și de radicali liberi. În același timp, produc și un număr mare de citokine pro-inflamatorii și activează răspunsurile imune, ducând la deteriorarea inflamației intestinale. Prin urmare, potențialele strategii de intervenție pentru combaterea leziunilor intestinale ar trebui să includă menținerea integrității stratului de mucus intestinal, reducerea abundenței sau viabilității bacteriilor care degradează mucusul (reglarea echilibrului microbiotei), inhibarea stresului oxidativ și a


 A collection of handwritten signatures and initials in black ink, including 'Lia', 'CCG', 'AR', 'Mou', 'S', 'D', 'F', and 'A'.

factorilor inflamatori din secreția mucoasei intestinale sau o combinație a celor trei de mai sus.

Rol: rol principal în modularea sănătății intestinale, asigură barierele imune esențiale asociate cu sănătatea intestinului; protejează mucoasa intestinală; inhibă infecția cu H.Pilori; activează macrofagele și sistemul imunitar; Inhibă creșterea tumorală (melanom, sarcoame); Ac.sialic din ovomucina are acțiune antibacteriană și antivirală; inhibă hemaglutinarea v.influenza; atenuează hipercolesterolemia; inhibă absorbția colesterolului.

Justificare Lizozim: enzima formată din 129 de aminoacizi, având capacitatea de a sparge perețele celulei bacteriene. În medicina umană, este utilizată în medicamentele anticancer și în tratamentul HIV.

Este antibacterian pe bacteriile gram + și gram -, prin hidrolizarea proteazei și generarea de peptide antibacteriene, care inhibă creșterea bacteriană. În afara de aceasta, inhibă enzima angiotensin-converting enzyme, antihipertensiv, anti-tumoral, antioxidant, antiviral.

1.1.1. Imunoglobuline IgY specifice, împotriva următoarelor grupuri de microorganisme ce produc infecții digestive grave: ASOCIEREA tulpinilor probiotice FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII și Akkermansia muciniphila.

Pentru cazurile de boli inflamatorii cronice intestinale (grupul colitelor, rectocolita ulcerohemoragica, cancerul colo-rectal,etc.), **pentru prima dată în lume, se adaugă la produsul oral format din anticorpi specifici contra celor mai distrugătoare bacterii cu localizare intestinală, tulpinile probiotice FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII și Akkermansia muciniphila, ce asigură rol antiinflamator și protector al mucoasei digestive, printr-un întreg arsenal de activități metabolice.**

Microbiota intestinală, definită ca fiind o comunitate microbiană complexă, diversă și vastă care locuiește în intestinul uman, se conturează ca un jucător cheie în patofiziologia mai multor afecțiuni cronice.

Dezechilibrarea acesteia, cum ar fi scăderea marcată a Akkermansia muciniphila și Faecalibacterium prausnitzii, favorizează procese inflamatorii, care pot duce la tulburări inflamatorii ale tractului gastrointestinal cum ar fi sindromul colonului iritabil și boala inflamatorie a intestinului, rectocolita ulcerohemoragica, precum și cancerul colorectal.

De asemenea, creșterea abundenței A. muciniphila și F. prausnitzii poate regla funcțiile metabolice și exercita efecte de protecție împotriva dezvoltării obezității, diabetului de tip 2 și ateroscleroza. (118,110)

Prin urmare, aceste două bacterii au fost considerate potențiali bioindicatori a sănătății cardiometabolice umane și a afecțiunilor în care inflamația joacă un rol fundamental.

A. muciniphila este o bacterie degradatoare de mucină, în timp ce F. prausnitzii este o important butirat-producător. F. prausnitzii este și bacteria majoră a grupului Clostridium

7

Handwritten signatures and initials, including 'Ac. Jean', 'AS', '2006', and several illegible signatures.

leptum. Reprezintă 5% din totalul bacteriilor din fecale și este o importanta sursa de energie pentru colonocite.

Modularea cantitatii de *A. muciniphila* și *F. prausnitzii* în flora intestinală poate contribui la prevenirea și tratarea bolilor inflamatorii și cardiometabolice. (112,113,114)

- Imunoglobuline Y specifice	50-70%
- Probiotic FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII	5%
- Probiotic Akkermansia muciniphila	5%
- Ovomucina	2 %
- Lizozim	1 %
- Aloe Vera gel	4%
- Xilitol	5%
- xantan Gum	0,5%
- Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

1.1.2. Imunoglobuline IgY specifice, impotriva urmatoarelor grupuri de microorganisme ce produc infectii digestive grave : *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*

C. Sinensis este una dintre cele mai frecvente infecții parazitare din lume. Din cauza relației sale foarte strânse cu colangiocarcinomul hepatic, este o problemă de sănătate publică foarte gravă. Oamenii, care sunt gazda definitivă, se infectează prin ingestia de pește crud, insuficient gătit, care este infestat cu *C. Sinensis*. Forma adultă a *C. Sinensis* rezidă în căile biliare ale oamenilor. Ei pot trăi în conductele biliare până la 20 de ani și pot crește până la 25 mm pe 5 mm.

Opisthorchiaza cauzată de ***Opisthorchis viverrini*** rămâne o problemă majoră de sănătate publică în multe părți ale lumii, în special în Asia. Dovezile experimentale, cât și cele epidemiologice implică puternic infecția cu *Opisthorchis viverrini*, ca factor de risc major în colangiocarcinomul hepatic, cancerul căilor biliare. (116,119,122)

Imunoglobuline Y specifice anti <i>C.sinensis</i> si anti-<i>Opisthorchis viverrini</i>, <i>Helicobacter Piloni</i>, <i>Salmonella Typhi</i>	50-70%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including "Jel", "M", "CCG", and "AB".

Xilitol	5%
xantan Gum	0,5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

1.2. Solutie buvabila sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabila oral, continand Anticorpi Specifici IgY, pentru afectiunile infectioase de tip respirator, si anume :

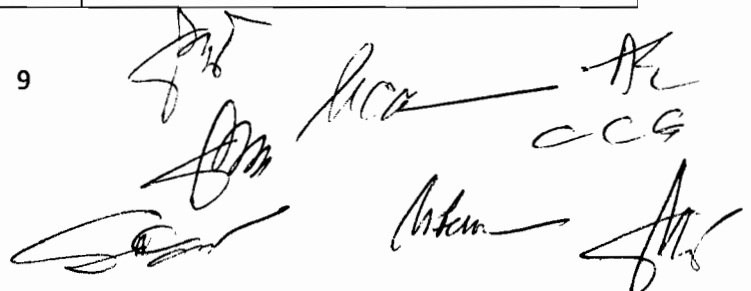
Imunoglobuline IgY specifice, impotriva urmatoarelor grupuri de microorganisme ce produc infectii respiratorii grave : Klebsiella Pneumoniae, Stafilococ, Streptococ, Acinetobacter baumannii, Citrobacter spp., Pseudomonas aeruginosa (30,31,35,54): 220 mg Imunoglobuline Y specifice/doza

Imunoglobuline Y specifice	50-70%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
xantan Gum	0,5%
Apa purificata/deionizata	- ad 30 ml

1.3. Solutie buvabila sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule administrabila oral, continand Anticorpi Specifici IgY, pentru afectiunile infectioase de tip urinar, si anume :

Imunoglobuline IgY specifice, impotriva urmatoarelor grupuri de microorganisme ce produc infectii urinare grave : E.coli, Stafilococ, Streptococ: 220 mg/doza

Imunoglobuline Y specifice	50-60%
Ovomucina	2 %



 A series of handwritten signatures and initials in black ink, including names like 'Lica', 'CCG', and 'M.S.', along with a date '12/18'.

57

Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
xantan Gum (+/-)	0,5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

- 1.4. Solutie buvabila sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabila oral, continand Anticorpi Specifici IgY, pentru afectiunile infectioase de tip cerebral, si anume : Virus Herpetic, Cytomegalovirus, Epstein Barr Virus, virusul meningitei :

Imunoglobuline Y specifice	50-70%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
xantan Gum (+/-)	0,5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

Imunoglobuline IgY specifice, impotriva urmatoarelor grupuri de microorganisme ce produc infectii cerebrale grave :

- Virusul John Cunningham – IgY specifice asigura imunizarea pasiva a pacientilor in caz de Leucoencefalopatie multifocala (PML), Scleroza Multipla si anumite cancere cerebrale (premiera mondiala)(1,4,7,11)
- Clostridium botulinum – IgY blocheaza activitatea neurotoxinei botulinice (premiera mondiala)

Imunoglobuline Y anti JC Virus	80%
--------------------------------	-----

Handwritten signatures and initials, including "AE", "SCG", and "SCG" with a signature.

56

Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Xilitol	5%
xantan Gum (+/-)	0,5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

ImunoglobulineY anti C.botulinum	80%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Xilitol	5%
xantan Gum (+/-)	0,5%
Apa purificata/deionizata	- ad 30 ml

Metode de administrare a produselor biologic active continand Imunoglobulina Y in patologiile autoimune, pe cale orala.

Metode de administrare a produselor biologic active continand Imunoglobulina Y in scop de sustinere a imunitatii, pe cale orala.

Solutie buvabila sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabila oral, continand Anticorpi Specifici IgY, poli-specifici antibacterieni si antivirali, componenta produsului putand fi personalizabila in functie de diagnosticul pacientului sau administrata preventiv in cazurile de risc:

Imunoglobuline Y polispecifice	75%
Ovomucina	2 %

AS Acute
Reman
SCM
AS

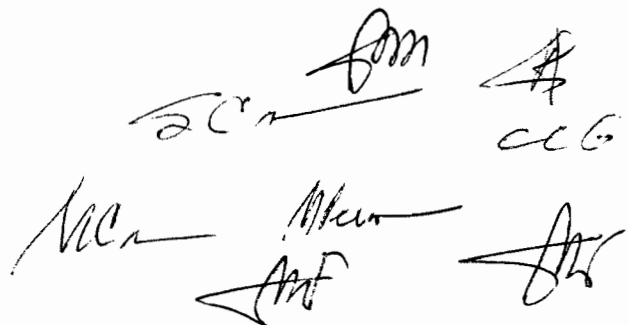
Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

Forma de administrare pe cale orala sub forma de capsule pastreaza aceleasi principii calitative si calitative, fiind reprezentata de conditionarea cantitatii de 220 mg/IgY specifice per doza (liofilizat).

2. Metode de administrare a produselor biologice active continand Immunoglobulina Y in patologiile infectioase acute, severe, pe cale injectabila.

Rezervata patologiilor infectioase severe.

Fiole de 20 ml continand 100 mg suspensie de IgY poli-specifica sau monospecifica, pentru administrare i.v.



 A collection of handwritten signatures and initials, including 'SCM', 'MCM', 'AMF', 'CCG', and 'JH'.

a 2021 00731/09.12.2021

Revendicări

1. Produs biologic activ sub formă de soluție buvabilă sub formă de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabilă oral conținând Anticorpi Specifici IgY, pentru afecțiunile infectioase de tip intestinal **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y specifice 50-70% (Helicobacter Piloni, Clostridium Difficile, E.Coli, Salmonella, Shigella, Campylobacter Enteridis, Candida albicans, Enterococcus faecalis, Rotavirus, Stafilococ Auriu) Ovomucina 2 % Lizozim 1 % Aloe Vera gel 4% Xilitol 5% xantan Gum 0,5% Apa purificata/deionizata ad 30 ml
--

2. Produs biologic activ sub formă de soluție buvabilă sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabilă oral conținând Anticorpi Specifici IgY (Imunoglobuline Y specifice 50-70% (Helicobacter Piloni, Clostridium Difficile, E.Coli, Salmonella, Shigella, Campylobacter Enteridis, Candida albicans, Enterococcus faecalis, Rotavirus, Stafilococ Auriu), pentru afecțiunile infectioase de tip intestinal **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y specifice 50-70% Probiotic FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII 5% Probiotic Akkermansia muciniphila 5% Ovomucina 2 % Lizozim 1 % Aloe Vera gel 4% Xilitol 5% Xantan Gum 0,5%

Apa purificata/deionizata ad 30 ml

3. Produs biologic activ sub formă de solutie buvabila sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabila oral continand Anticorpi Specifici IgY(Imunoglobuline Y specifice 50-70%(Helicobacter Piloni, Clostridium Difficile, E.Coli, Salmonella), pentru afectiunile infectioase de tip intestinal **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y specifice anti C.sinensis si anti-Opisthorchis viverrini, Helycobacter Piloni, Salmonella Typhi	50-70%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
xantan Gum	0,5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

4. Produs biologic activ sub formă de solutie buvabila sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabila oral continand Anticorpi Specifici IgY, pentru afectiunile infectioase de tip respirator, **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y specifice Klebsiella Pneumoniae, Stafilococ, Streptococ, Acinetobacter baumanii,	50-70%
---	--------

Citrobacter spp., Pseudomonas aeruginosa	
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
xantan Gum	0,5%
Apa purificata/deionizata	- ad 30 ml

5. Produs biologic activ sub formă de solutie buvabila sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabila oral continand Anticorpi Specifici IgY, pentru afectiunile infectioase de tip urinar, **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y specifice (E.coli, Stafilococ, Streptococ)	50-60%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
xantan Gum (+/-)	0,5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

6. Produs biologic activ sub formă de solutie buvabila sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabila oral continand

Anticorpi Specifici IgY, pentru afectiunile infectioase de tip cerebral, **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y specifice Virus Herpetic, Cytomegalovirus, Epstein Barr Virus, virusul meningitei, Meningococ, Stafilococ, etc.	50-70%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
xantan Gum (+/-)	0,5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

7. Produs biologic activ sub formă de solutie buvabila sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabila oral continand Anticorpi Specifici IgY, pentru afectiunile infectioase de tip cerebral produse de virusul John Cunningham, **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y anti JC Virus	80%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Xilitol	5%
xantan Gum (+/-)	0,5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

8. Produs biologic activ sub formă de soluție buvabilă sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabilă oral conținând Anticorpi Specifici IgY, pentru afecțiunile infecțioase de tip cerebral produse de *Clostridium botulinum*, **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y anti C.botulinum	80%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Xilitol	5%
xantan Gum (+/-)	0,5%
Apa purificată/deionizată	- ad 30 ml

9. Produs biologic activ sub formă de soluție buvabilă sub forma de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabilă oral conținând Anticorpi Polispecifici IgY, pentru patologii autoimune, **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y polispecifice bacteriene și virale Helicobacter Piloni, Clostridium Difficile, E.Coli, Salmonella, Shigella, Campylobacter Enteridis, Candida albicans, Enterococcus faecalis, Rotavirus, Stafilococ Auriu, Proteus mirabilis, Virus Herpetic, Cytomegalovirus, Epstein Barr Virus, virusul meningitei, Meningococ sau combinații)	80%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %

Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

10. Produs biologic activ sub formă de soluție buvabilă sub formă de suspensie/spray nazal sau bucal/capsule, administrabilă oral conținând Anticorpi Polispecifici IgY, pentru susținerea imunității generale, **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y polispecifice bacteriene și virale (Helicobacter Piloni, Clostridium Difficile, E.Coli, Salmonella, Shigella, Campylobacter Enteridis, Candida albicans, Enterococcus faecalis, Rotavirus, Stafilococ Auriu, Proteus mirabilis, Virus Herpetic, Cytomegalovirus, Epstein Barr Virus, virusul meningitei, Meningococ, în monodoze sau combinații)	65%
Ovomucina	2 %
Lizozim	1 %
Aloe Vera gel	4%
Xilitol	5%
Apa purificata/deionizata	ad 30 ml

11. Produs biologic activ sub formă de soluție injectabilă, sub formă de flacon/fiola/seringă preumplută, conținând Anticorpi Monospecifici IgY, pentru administrare injectabilă, **caracterizat prin aceea că** este constituit în procente masice din

Imunoglobuline Y mono specifice	90%
---------------------------------	-----

antibacteriene si/sau anti virale purificate, cuprinzand toate tulpinile bacteriene MR	
Xilitol	5%
Apa purificata/deionizata	Ad 10 - 50 ml