



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102009901780057
Data Deposito	03/11/2009
Data Pubblicazione	03/05/2011

Classifiche IPC

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PRODUZIONE DI IMMUNOGLOBULINE ESTRATTE DA PLASMA UMANO AD USO TERAPEUTICO NEUTRALIZZANTI IL VIRUS DI EPSTEIN BARR E FARMACO CONTENENTE DETTE IMMUNOGLOBULINE

RM 2009 A 000558

ING. MARI & C. srl

DESCRIZIONE

dell'invenzione industriale dal titolo:

PROCEDIMENTO PER LA PRODUZIONE DI IMMUNOGLOBULINE
ESTRATTE DA PLASMA UMANO, AD USO TERAPEUTICO,
NEUTRALIZZANTI IL VIRUS DI EPSTEIN-BARR, E FARMACO
CONTENENTE DETTE IMMUNOGLOBULINE

a nome: PITARO Michele, SALVETTI Marco

di nazionalità: italiana

residenti a: Roma

mandatario: Dott. Ing. Marco Giovanni MARI

Studio: ING. MARI & C. S.R.L.

Via Garibotti, 3 - 26100 CREMONA

Inventori designati: PITARO Michele, SALVETTI Marco

Depositato il: con il N.

TESTO DELLA DESCRIZIONE

L'invenzione concerne il settore delle immunoglobuline e dei farmaci da essi derivanti.

Più in dettaglio riguarda un procedimento per la produzione di immunoglobuline neutralizzanti il virus di EPSTEIN-BARR, estratte da plasma umano.

E' noto come, sin dagli anni '60, il virus di EPSTEIN-BARR sia considerato l'agente patogeno associato a molte e diverse patologie, dalla mononucleosi infettiva a gravi patologie neoplastiche come il linfoma di Burkitt, il linfoma di Hodgkin, altre rare malattie ematologiche come la X-linked lymphoproliferative disorder, carcinomi come quello naso-faringeo,

della mammella, l'epatocarcinoma, tumori mesenchimali ed altro.

E' altresì noto come, in tempi più recenti, la presenza del virus di EPSTEIN-BARR nell'organismo umano sia stata messa in relazione all'insorgenza di patologie autoimmuni quali l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso, la sindrome di Sjogren, la miastenia gravis, la sclerosi multipla ed altre.

Risulta quindi logico ritenere che, essendo il virus di EPSTEIN-BARR associato all'insorgenza di patologie neoplastiche ed autoimmuni che si manifestano quando un soggetto geneticamente predisposto sviluppa l'infezione, adeguati farmaci antivirali, atti a combatterne la presenza nell'organismo, potrebbero consentire il trattamento delle patologie ad esso correlate.

Diversamente da altri virus patogeni, per il virus di EPSTEIN-BARR non esistono antivirali specifici in grado di prevenirne la diffusione o contrastarne efficacemente la sintomatologia a contagio avvenuto, ed inoltre, fra tutti gli Herpesvirus, l'EPSTEIN BARR è quello più resistente alla terapia con composti analoghi della guanosina.

E' scopo della presente invenzione il superamento di tali mancanze.

Lo scopo è raggiunto per mezzo di un procedimento per la produzione di immunoglobuline estratte da plasma umano, ad uso terapeutico, neutralizzanti il virus di EPSTEIN-BARR, comprendente le fasi di:

- eseguire primi esami diagnostici, atti all'identificazione di unità di sangue positive all'infezione da virus di EPSTEIN-BARR;
- eseguire successivi esami diagnostici, sulle unità di sangue positive



al virus, atti al rilevamento degli anticorpi neutralizzanti il medesimo;

- realizzare un processo di selezione delle unità ematiche contenenti titoli elevati dei suddetti anticorpi neutralizzanti;
- realizzare un processo di estrazione, da dette unità ematiche, di immunoglobuline iperimmuni, ad alta concentrazione di anticorpi neutralizzanti il virus di EPSTEIN-BARR.

Secondo un ulteriore aspetto dell'invenzione, il procedimento produttivo prevede l'ulteriore fase di:

- realizzare un processo di estrazione, dalle suddette immunoglobuline iperimmuni, di immunoglobuline specifiche, contenenti pressoché esclusivamente anticorpi neutralizzanti il virus.

Il trovato presenta i seguenti vantaggi:

- permette di rendere disponibili immunoglobuline specifiche per il trattamento delle patologie correlate al virus di EPSTEIN-BARR;
- permette la realizzazione di farmaci adatti alla prevenzione dell'infezione da virus di EPSTEIN-BARR nei soggetti a rischio di contagio;
- permette la realizzazione di farmaci adatti al trattamento della mononucleosi infettiva e delle sue complicanze come l'epatite da virus di EPSTEIN-BARR.
- permette la realizzazione di farmaci adatti al trattamento delle patologie associate al virus di EPSTEIN-BARR (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren, miastenia gravis, sclerosi multipla);



- permette la realizzazione di farmaci adatti al trattamento delle neoplasie associate al virus di EPSTEIN-BARR, sia nei soggetti immunocompetenti (linfoma di Burkitt, linfoma di Hodgkin, carcinoma naso-faringeo, carcinomi linfoepiteliali delle ghiandole salivari, del timo, dei polmoni e dello stomaco, carcinoma della mammella, carcinoma epatocellulare, sarcoma a cellule dendritiche follicolari) sia in pazienti con immunodeficienze congenite ed acquisite (linfomi B associati ad AIDS, malattia linfoproliferativa post trapianto, granulomatosi linfomatoide, linfoma B associato a terapia con methotrexate, linfomi B associati a immunodeficienza severa combinata, a sindrome di Wiskott Aldrich, a disordine linfoproliferativo X-linked, leiomiosarcoma).

Conformemente all'invenzione, la metodica produttiva oggetto del presente brevetto prevede l'esecuzione di esami diagnostici atti ad identificare con certezza unità di sangue positive all'infezione da virus di EPSTEIN-BARR, attraverso il rilevamento nelle medesime degli anticorpi specifici di tale virus.

Successivamente, attraverso esami basati sul micro-test quantitativo di Rocchi-Hewetson, sulla tecnica ELISA, o su test rapidi a citometria di flusso, eseguiti sulle unità di sangue positive al virus, vengono identificate le unità ematiche dotate della maggiore capacità di neutralizzazione del suddetto virus.

Detta capacità di neutralizzazione è dovuta alla presenza, nelle unità ematiche, di anticorpi specifici contro gli antigeni del virus localizzati sull'envelope virale e sulla superficie dei linfociti B infettati durante la fase

litica dello stesso, ovvero le glicoproteine classificate, in base al loro peso molecolare, come gp350, gp340, gp270, gp85, e gp42, l'antigene BMRF-2 e altri antigeni rilevanti per la capacità neutralizzante delle rispettive immunoglobuline.

Vengono quindi selezionate le unità ematiche contraddistinte dalla presenza di titoli elevati dei suddetti anticorpi neutralizzanti e da tali unità ematiche vengono estratte, attraverso il frazionamento con etanolo a freddo previsto dalla metodica Cohn-Oncley, immunoglobuline iperimmuni, ad alta concentrazione di anticorpi neutralizzanti il virus di EPSTEIN-BARR.

Alternativamente potranno essere utilizzati metodi di frazionamento come la crioprecipitazione, oppure tecniche cromatografiche come la gel precipitazione, la cromatografia a scambio ionico e la cromatografia di affinità.

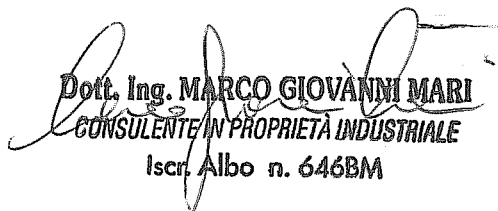
Per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza, saranno utilizzate le raccomandazioni espresse dall'Organizzazione Mondiale della Sanità in tema di frazionamento del plasma umano.

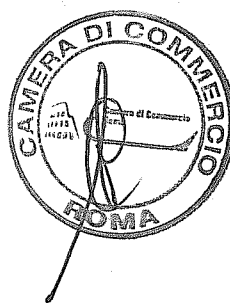
Da tali immunoglobuline iperimmuni potranno poi essere eventualmente ricavate, sfruttando le proteine virali gp350, gp340, gp270, gp85, gp42, BMRF-2 (o altri antigeni rilevanti per la capacità neutralizzante delle immunoglobuline) come leganti delle suddette in colonne cromatografiche, immunoglobuline specifiche, contenenti pressoché esclusivamente anticorpi neutralizzanti il virus.

Le immunoglobuline estrattive iperimmuni, e le immunoglobuline estrattive specifiche, prodotte attraverso il suesposto procedimento, dotate di livelli di efficacia proporzionali ai quantitativi di anticorpi neutralizzanti

in esse contenuti, potranno essere somministrate ai pazienti come di consueto per via endovenosa, per via intramuscolare, per via sottocutanea oppure per via locale nel trattamento delle infezioni da virus di EPSTEIN-BARR e delle patologie ad esso correlate.

Naturalmente, fermo restando il principio del trovato, le forme di realizzazione dello stesso potranno essere ampiamente variate rispetto a quanto descritto, senza per questo uscire dall'ambito della presente invenzione.


Dott. Ing. MARCO GIOVANNI MARI
CONSULENTE IN PROPRIETÀ INDUSTRIALE
Iscr. Albo n. 646BM

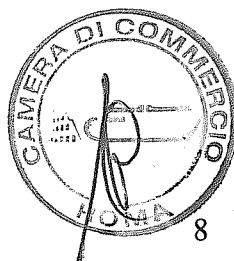


RIVENDICAZIONI.

- 1) Procedimento per la produzione di immunoglobuline estratte da plasma umano, ad uso terapeutico, neutralizzanti il virus di EPSTEIN-BARR, comprendente le fasi di:
 - eseguire primi esami diagnostici atti all'identificazione di unità di sangue positive all'infezione da virus di EPSTEIN-BARR;
 - eseguire successivi esami diagnostici, sulle unità di sangue positive al virus, atti al rilevamento degli anticorpi neutralizzanti il medesimo;
 - realizzare un processo di selezione delle unità ematiche contenenti titoli elevati dei suddetti anticorpi neutralizzanti;
 - realizzare un processo di estrazione, da dette unità ematiche, di immunoglobuline iperimmuni neutralizzanti il virus di EPSTEIN-BARR;
- 2) Procedimento secondo la riv.1, caratterizzato dal fatto che i primi esami diagnostici utilizzati per l'identificazione di unità di sangue positive all'infezione da virus di EPSTEIN-BARR sono basati sul rilevamento degli anticorpi specifici della fase latente e della fase litica di tale virus.
- 3) Procedimento secondo la riv. 1, caratterizzato dal fatto che i successivi esami diagnostici utilizzati per il rilevamento degli anticorpi neutralizzanti il virus di EPSTEIN-BARR comprendono il micro-test quantitativo di Rocchi-Hewetson, la tecnica ELISA, ed i test rapidi a citometria di flusso.
- 4) Procedimento secondo la riv. 1, caratterizzato dal fatto che il processo utilizzato per l'estrazione delle immunoglobuline iperimmuni dalle unità

ematiche è il frazionamento con etanolo a freddo previsto dalla metodica Cohn-Oncley.

- 5) Procedimento secondo la riv. 4, caratterizzato dal fatto che il processo di estrazione delle immunoglobuline iperimmuni dalle unità ematiche può essere eseguito, alternativamente, mediante crioprecipitazione, oppure secondo tecniche cromatografiche come la gel precipitazione, la cromatografia a scambio ionico e la cromatografia di affinità.
- 6) Procedimento secondo le riv. 4 o 5, caratterizzato dal fatto che il processo di estrazione delle immunoglobuline iperimmuni è eseguito esclusivamente su unità ematiche a titolo elevato di anticorpi neutralizzanti il virus di EPSTEIN-BARR.
- 7) Procedimento secondo la riv. 1, caratterizzato dal fatto che comprende una ulteriore fase di estrazione, dalle suddette immunoglobuline iperimmuni, di immunoglobuline specifiche, contenenti pressoché esclusivamente anticorpi neutralizzanti il virus.
- 8) Procedimento secondo la riv. 7, caratterizzato dal fatto che il processo di estrazione, dalle immunoglobuline iperimmuni, delle immunoglobuline specifiche, contenenti pressoché esclusivamente gli anticorpi neutralizzanti il virus, comprende metodiche in grado di sfruttare le glicoproteine gp350, gp340, gp270, gp85, gp42 e BMRF-2 (o altri antigeni rilevanti per la capacità neutralizzante delle immunoglobuline) come leganti delle suddette in colonne cromatografiche.
- 9) Farmaco contenente anticorpi neutralizzanti il virus di EPSTEIN-BARR, caratterizzato dal fatto che detti anticorpi sono ottenuti con un procedimento secondo almeno una delle rivendicazioni precedenti.



Dott. Ing. MARCO GIOVANNI MARI
CONSULENTE IN PROPRIETÀ INDUSTRIALE
Iscr. Albo n. 646BM