

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 580**

51 Int. Cl.:

A61K 39/35 (2006.01)
A61K 39/36 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61B 17/20 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2008 E 08865695 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2214704**

54 Título: **Método de desensibilización a los alérgenos**

30 Prioridad:

03.12.2007 FR 0759503
29.07.2008 US 84305

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.02.2014

73 Titular/es:

DBV TECHNOLOGIES (100.0%)
PÉPINIÈRE DU FAUBOURG ST JACQUES
75014 PARIS, FR

72 Inventor/es:

DUPONT, CHRISTOPHE;
BENHAMOU, PIERRE-HENRI y
DUPONT, BERTRAND

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 441 580 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de desensibilización a los alérgenos.

5 La presente solicitud se refiere a un método para la desensibilización de pacientes alérgicos. Se refiere más concretamente a un método de desensibilización epicutánea, aplicable a todo tipo de alérgenos y de pacientes. El método de la invención es esencialmente no invasivo y no requiere la utilización de adyuvantes. Además, se puede aplicar fácilmente y puede ser seguido por el propio paciente.

10 La alergia ocupa un lugar cada vez más importante en la práctica médica cotidiana. Se trata de un fenómeno mundial de salud pública clasificado como cuarta plaga mundial por la OMS. En Francia, uno de cada tres franceses es alérgico y la alergia tanto respiratoria como alimentaria afecta a una parte creciente de la población de adultos y de niños.

La desensibilización es la técnica según la cual la administración de cantidades mínimas de alérgenos puede permitir apagar más o menos el fenómeno alérgico. Desde el principio de los años 2000, se reconoce como el único método de tratamiento de fondo de la alergia por la OMS.

15 Ahora se establece que la desensibilización afecta a la respuesta inmunitaria frente a los alérgenos a partir de sus primeras etapas (Tij et al, 2004), lo que significa que reduce no sólo los síntomas vinculadas a la reacción alérgica a corto plazo sino también que modifica la historia natural de la "enfermedad" alérgica y que previene a la vez la aparición de alergia a nuevos alérgenos pero también la evolución de la sintomatología hacia manifestaciones clínicas más severas, tal como, por ejemplo, la transformación de una rinitis alérgica en asma.

20 La inmunoterapia resultó eficaz en pacientes afectados por alergia IgE dependiente severa, sensibilizados a un número limitado de alérgenos.

Aunque los mecanismos de acción de los tratamientos por inmunoterapia no son bien conocidos aún, ésta podría actuar por:

- un aumento de los IgG y en particular de las fracciones IgG4, anticuerpo bloqueante *in vitro* los efectos biológicos de los IgE, aunque la importancia de estos efectos *in vivo* todavía se debe evaluar,
- 25 • una alteración de la balanza TH1/TH2, favoreciendo la respuesta TH1,
- la producción de células T que producen la interleuquina 10 (IL-10). Ésta posee numerosas propiedades antialérgicas contra los mastocitos, algunos linfocitos T y los eosinófilos y favorece también la producción de IgG4.

30 La inmunoterapia por vía subcutánea representa para la mayoría de los alergólogos la vía de referencia y se utiliza también de manera amplia. Aunque costosa y requiriendo la intervención de un médico especialista en cada inyección, también se considera hoy como la vía de referencia de la desensibilización en niños (Pajno et al, 2005). No está sin embargo sin riesgos, puesto que se estima la frecuencia de las muertes en 1 para 2,5 millones de inyecciones con una media de 3,4 muertes al año.

35 No se utilizan algunos alérgenos de alto riesgo de reacción anafiláctica en el marco de curas de desensibilización subcutánea. Esto sucede con el cacahuete y con la mayor parte de los alérgenos alimentarios.

La OMS considera la inmunoterapia sublingual ahora como una alternativa satisfactoria a la inmunoterapia por vía subcutánea. Está en curso de evaluación en numerosos países. Las primeras preparaciones comerciales de comprimidos que se deben administrar bajo la lengua, destinados a un amplio público están a la venta en algunos países europeos y en pre comercialización en los Estados Unidos.

40 Mucho mejor soportada por los pacientes, la inmunoterapia sublingual es, para muchos autores, de una mejor relación coste-eficacia que las otras vías de administración puesto que no requiere la intervención de un médico y puede ser auto-administrada por los pacientes que declaran preferirla a las otras vías (Pajno et al, 2005).

45 Las reacciones adversas son raras durante los tratamientos por vía sublingual, estimadas de 0,1 a 0,2 reacciones para 1000 dosis administradas. Las reacciones son principalmente menores, afectando a la cavidad bucal o a la zona sublingual o la esfera gastrointestinal (la Rosa et al, 1999).

En término de eficacia, la vía sublingual sin embargo es considerada por algunos como menos eficaz que la vía subcutánea, requiere la utilización de una cantidad superior de alérgeno y se puede autorizar con todos los alérgenos aunque las pruebas de desensibilización por esta vía al cacahuete y a la leche de vaca están en curso. La seguridad de empleo de esta técnica con los alérgenos alimentarios queda por evaluar.

50 La inmunoterapia intranasal se reveló eficaz en 17 sobre 18 estudios controlados. Se trata pues de una vía eficaz y segura por lo menos durante la rinitis alérgica. Sin embargo, es de manera general mal tolerada por los pacientes, lo

que limita cada vez más su utilización en clínica. En un estudio que comparaba las distintas vías de desensibilización, los tratamientos por vía nasal se interrumpían prematuramente en aproximadamente 50% de los casos antes de un año, mientras que los paros prematuros sólo se referían a menos de un 10% de los niños tratados por vía subcutánea o sublingual (Pajno et al, 2005).

5 Una alternativa ventajosa a estos métodos de desensibilización residiría en la posibilidad de efectuar la inmunoterapia por la vía epicutánea, es decir, por la aplicación repetida de un alérgeno sobre la piel, que conduce típicamente a la difusión del alérgeno en las capas superficiales de la piel, de manera general sin paso transcutáneo significativo.

10 Se ha demostrado desde hace mucho tiempo en el animal que la aplicación repetida de un alérgeno sobre la piel es susceptible de provocar una sensibilización del animal a dicho alérgeno (Golovanoff, 1926). La reacción obtenida es de tipo sistémico y alcanza el organismo en su conjunto y en consecuencia bien más allá de la simple esfera cutánea.

15 Más recientemente, se desarrollaron algunos modelos de ratón sensibilizados a la leche de vaca por vía epicutánea (Chang). Se puso de manifiesto que en estos casos, la respuesta inmunitaria suscitada hace intervenir a distintas poblaciones celulares y consigue la activación de linfocitos TH2, que favorecen la producción de anticuerpos de tipo IgE específicos del alérgeno.

Algunos trabajos permitieron establecer que si la respuesta espontánea de la piel en estas condiciones de estímulo era bien de tipo TH2, era posible modificar el perfil inmunitario de la respuesta sometiendo la piel a distintos estímulos:

- 20
- Agresiones por agentes físicos tales como los rayos ultravioletas
 - Agresión mecánica de la piel por stripping (arrastre con vapor) repetidos que modifica la constitución de la capa córnea
 - Agresión por agentes microbianos tal como la toxina colérica
 - Modificación de la permeabilidad cutánea.

25 El tipo de respuesta inmunitaria por el contacto de un alérgeno puede ser modificada por estos distintos agentes y consigue la activación preferencial de los linfocitos TH1 que favorecen la producción de anticuerpo de tipo IgG4. Los alergólogos utilizaron la vía epicutánea durante los años 50. Consiste en practicar una escarificación sobre la piel a través de una gota de alérgeno varias veces por semana (Pautrizel et al, 1957). Practicada por un alergólogo con experiencia, esta técnica ofrece eficacia y seguridad. Sin embargo, muy artesanal y poco estandarizada, permaneció poco difundida. Por último, el esfuerzo generado por las escarificaciones repetidas a menudo muy extendidas y mutilantes está sin ninguna duda la razón por la cual se abandona hoy este método.

30 La solicitud de patente europea nº 1031346 propone una vacuna que contiene un dispositivo transdermal y un antígeno o un alérgeno con el fin de que obtenga una desensibilización. Los métodos descritos en este documento utilizan compuestos que inducen la actividad de citoquinas (e. g., adyuvantes) y no contemplan una reacción inflamatoria de tipo tolerógeno que permite desensibilizar de manera eficaz los sujetos alérgicos. La solicitud de patente internacional nº WO 2007/122226 menciona la utilización de un dispositivo cutáneo para la desensibilización de un sujeto alérgico, pero no menciona la inducción y el mantenimiento de una reacción inflamatoria.

La presente invención reside en la puesta a punto de un método de desensibilización epicutánea eficaz y que permite superar los inapropiados límites de las técnicas anteriores.

40 Más concretamente, la invención se basa en parte en la puesta en evidencia que la respuesta inflamatoria específica provocada por la aplicación cutánea de alérgenos influye enormemente y participa en la reacción de las células inmunitarias en el sentido de la tolerancia.

45 La invención consiste en aplicar un alérgeno de manera repetida y prolongada sobre la piel de tal modo que provoque una reacción inflamatoria cuyo perfil, orientado por la duración y la repetición de las aplicaciones es de tipo "tolerógeno". Así, la invención tiene por objeto no sólo provocar la reacción inflamatoria sino también orientarlo.

La presente solicitud pone de manifiesto que el control de esta reacción inflamatoria condiciona el grado de tolerancia obtenido y representa un elemento esencial del proceso de desensibilización epicutánea. La invención pone de manifiesto que la provocación repetida de esta reacción inflamatoria específica es importante para invertir progresivamente la respuesta inmunitaria en el sentido de la tolerancia, y que hace posible la desensibilización epicutánea, incluso en ausencia de adyuvante o de tratamiento previo de la piel.

La invención propone así, por primera vez, un método de desensibilización cutánea que incluye la aplicación cutánea repetida de un alérgeno sobre la piel del sujeto en condiciones que permiten mantener, durante el tratamiento, la inflamación generada por la aplicación del alérgeno sobre la piel, tal como se define en las

reivindicaciones. Ventajosamente, el método comprende al menos una etapa de seguimiento y/o de evaluación del grado de la inflamación generada por la aplicación del alérgeno sobre la piel, la provocación, el mantenimiento y/o el control de esta reacción que permite dirigir la reacción del organismo al alérgeno en el sentido de la tolerancia.

5 Un objeto de la invención reside así en la utilización de un alérgeno para la preparación de una composición para la desensibilización epicutánea de un sujeto alérgico a dicho alérgeno, por aplicaciones repetidas del alérgeno sin adyuvante sobre la piel del sujeto por medio de un dispositivo cutáneo no perforante que asegura un contacto entre el alérgeno y la piel en condiciones de dosis, o de frecuencia o de tiempo de aplicación, o de forma del alérgeno que permite provocar una reacción inflamatoria cutánea sobre la zona de aplicación del alérgeno, y de mantener dicha reacción inflamatoria durante el tratamiento. La invención pone de manifiesto en efecto que el mantenimiento de esta
10 reacción inflamatoria favorece una respuesta de tipo tolerógeno del sistema inmunitario frente al alérgeno.

La invención describe también la utilización de un alérgeno para la preparación de una composición para la desensibilización epicutánea de un sujeto alérgico a dicho alérgeno, por aplicaciones repetidas del alérgeno sobre la piel del sujeto, caracterizada porque comprende, durante el tratamiento, preferentemente durante cada aplicación del alérgeno, una etapa de control y/o de mantenimiento de la reacción inflamatoria generada por la aplicación del alérgeno sobre la piel.
15

La invención describe por otro lado la utilización de un alérgeno para la preparación de una composición para la desensibilización epicutánea de un sujeto alérgico a dicho alérgeno, por aplicaciones repetidas del alérgeno sobre la piel del sujeto, caracterizada porque comprende, durante el tratamiento, el control y el mantenimiento de la reacción inflamatoria generada por la aplicación del alérgeno sobre la piel.

20 Otro objeto de la invención reside en la utilización de un alérgeno para la preparación de una composición para modificar en el sentido de la tolerización la respuesta inmunitaria de un sujeto alérgico a dicho alérgeno, que comprende la aplicación repetida del alérgeno sobre la piel del sujeto en condiciones que permiten mantener durante el tratamiento una reacción inflamatoria.

La invención se refiere también a un método de desensibilización epicutánea de un sujeto alérgico a un alérgeno, por aplicación repetida del alérgeno sobre la piel del sujeto, caracterizado porque el alérgeno se aplica sobre la piel en condiciones que permiten mantener durante el tratamiento una reacción inflamatoria.
25

Tal como se describirá en detalles a continuación de la solicitud, la reacción inflamatoria se mantiene ventajosamente controlando o modulando durante el tratamiento la dosis o la frecuencia o el tiempo de aplicación del alérgeno, y/o su naturaleza.

30 Otro objeto de la invención reside en un método de desensibilización epicutánea de un sujeto alérgico a un alérgeno, caracterizado porque comprende al menos una etapa de evaluación, durante el tratamiento, del grado de la inflamación generada por la aplicación del alérgeno sobre la piel. La evaluación del grado de la reacción inflamatoria permite ajustar, si fuere necesario, las condiciones de la desensibilización.

La invención se refiere también a un método de desensibilización de un sujeto alérgico a un alérgeno, por aplicación repetida del alérgeno sobre la piel del sujeto, caracterizado porque comprende, en cada aplicación del alérgeno, una etapa de control de la reacción inflamatoria.
35

La invención se refiere también a un método de desensibilización de un sujeto alérgico a un alérgeno, por aplicación repetida del alérgeno sobre la piel del sujeto, caracterizado porque comprende el mantenimiento, durante el tratamiento, de la reacción inflamatoria generada por la aplicación del alérgeno sobre la piel.

40 La invención se refiere también a la utilización de la reacción inflamatoria generada por la aplicación de un alérgeno sobre la piel de un paciente como marcador para adaptar el tratamiento de desensibilización epicutánea de dicho paciente a dicho alérgeno.

Tal como se describirá a continuación de la solicitud, la invención es aplicable a todo tipo de alérgeno y se puede emplear con todo dispositivo de aplicación cutáneo. Permite una desensibilización eficaz sin que sea necesario tratar de antemano la piel del paciente. Por otra parte, no requiere la co-administración de compuestos adyuvantes.
45

La utilización del alérgeno depositado sobre la piel de un sujeto alérgico es perfectamente segura, tal como lo demostró la experiencia acumulada en el ámbito diagnóstico con los Parches atopy Test. En nuestra experiencia en Francia con el Diallertest®, primer Parche atopy Test listo para su empleo comercializado desde 2004, no se reportó ningún efecto adverso, ya se trate de una reacción local severa o de una reacción generalizada de tipo sistémico.

50 Después de la aplicación de un alérgeno sobre la piel, el sistema inmunitario puede bien sea no reaccionar o bien reaccionar por una reacción inflamatoria local (cutánea) o una reacción inmunitaria sistémica.

En un modo particular de empleo de la invención, la aplicación de un alérgeno sobre la piel en el sujeto alérgico a dicho alérgeno induce una reacción cutánea, en particular de tipo inflamatorio, desencadenada por el contacto con el alérgeno con las células queratinocitas y células de Langerhans presentes en la superficie de la piel.

5 Durante la inmunoterapia epicutánea por el método de la invención, esta reacción provocada por la aplicación del alérgeno sobre la piel de un sujeto alérgico a dicho alérgeno, se mantiene y/o se controla durante la cura. La invención pone de manifiesto, en efecto, que el mantenimiento y el control de esta reacción consiguen una orientación progresiva de la respuesta inmunitaria en el sentido de la tolerancia del sujeto a dicho alérgeno. Esta respuesta es materializada clínicamente por una disminución progresiva o una extinción completa de la reactividad cutánea y por un aumento del umbral máximo de tolerancia a dicho alérgeno.

El mecanismo enunciado más arriba se aplica a cualquier alérgeno, en particular, a los alérgenos que actúan sobre la esfera digestiva (alergia alimentaria, tal como la ovoalbúmina, los cacahuetes, los crustáceos, etc.), pulmonar (alergia respiratoria, tal como, por ejemplo, el polen) o cutánea.

10 Así, el principio sobre el cual se basa el método de la invención y que se ilustra perfectamente por los datos experimentales expuestos a continuación, es que es posible inducir, por vía cutánea, una tolerancia de un sujeto previamente sensibilizado a un alérgeno. Este efecto se obtiene manteniendo el alérgeno sobre la piel del sujeto alérgico a dicho alérgeno y así provocando, manteniendo y controlando la reacción inflamatoria al alérgeno con el fin de dirigir la reacción del organismo al alérgeno en el sentido de la tolerancia.

15 Así, el método de inmunoterapia epicutánea de la invención es un método terapéutico de la alergia que consiste en poner en presencia las células inmunitarias de la piel (e. g. células de Langerhans, mastocitos, macrófagos, leucocitos) con un alérgeno en un sujeto alérgico a dicho alérgeno y en provocar por medio de la reacción inflamatoria celular específica, controlada y mantenida una conversión de la respuesta inmunitaria que consigue la tolerancia de dicho alérgeno por el paciente alérgico. En el procedimiento de la invención, y contrariamente a todos
20 los enfoques de desensibilización anteriores, el proceso de desensibilización es seguido y guiado por la naturaleza y el grado de la reacción inflamatoria del paciente. Este enfoque asegura una desensibilización eficaz y ajustable a las necesidades y a las características de cada paciente, y no requiere el empleo de compuestos adyuvantes ni el tratamiento previo perforante o abrasivo de la piel.

25 El método de la invención comprende, de manera general, la aplicación de manera repetida, prolongada y controlada de un alérgeno sobre la piel de un sujeto alérgico a dicho alérgeno, en condiciones (por ejemplo de dosis y/o frecuencia y/o de duración de aplicación) que permite el mantenimiento de una reacción inflamatoria específica al alérgeno durante el tratamiento. En un modo ventajoso de empleo, la aplicación se realiza sin compuesto adyuvante y/o sobre piel sana.

El método de la invención comprende, de manera general, las siguientes fases:

- 30 a. de manera facultativa, la selección de los pacientes y/o del alérgeno (dosis, naturaleza, formulación, etc.);
b. la aplicación del alérgeno al paciente; y
c. el control de la reacción inflamatoria; las etapas b. y c. siendo ventajosamente repetidas una o varias veces durante el tratamiento, siendo el estado del alérgeno (dosis, naturaleza, formulación, frecuencia de aplicación, tiempo de exposición, etc.) adaptado durante el tratamiento para mantener la reacción
35 inflamatoria.

En la medida en que la invención se basa en el control de la reacción inflamatoria, es importante que los pacientes alérgicos sometidos al tratamiento presenten tal respuesta durante la primera aplicación del alérgeno sobre la piel. Para eso, se somete ventajosamente al paciente a una primera (serie) de aplicación del alérgeno, de manera a determinar la preparación de alérgeno dando la reactividad más apropiada al principio del tratamiento.

40 Con este fin, se somete ventajosamente al paciente a una primera aplicación del alérgeno, bajo una forma y en una única dosis predefinida.

45 Si el sujeto desarrolla una reacción inflamatoria apropiada, el tratamiento se puede iniciar sobre la base de esta dosis/forma de alérgeno. Una reacción apropiada designa por ejemplo una reacción de inflamación visible al ojo humano, típicamente en forma de lesiones eritematosas infiltradas provistas o no de pápulas o tomando un aspecto de eczema.

Si la reacción iniciada es de fuerte intensidad, que incluye vesículas o incluso una flictena, o se difunde de forma amplia en las zonas cutáneas cercanas o muy pruriginosas, la concentración de alérgeno para el lanzamiento de la cura disminuirá, para obtener una respuesta apropiada o, como variante, se reducirá la duración de aplicación del alérgeno sobre la piel.

50 Al contrario, cuando la reacción constatada es de demasiado baja intensidad, las dosis de alérgeno y/o la duración de aplicación y/o el número de dispositivos aplicados simultáneamente se aumentará para obtener una reacción inicial significativa tal como se define más arriba. En este caso, es también posible probar otras formas del alérgeno, para identificar preparaciones que dan una mejor reactividad del sujeto.

Así en efecto, el alérgeno puede existir bajo distintas formas (alimento completo, extracto proteico, péptidos,

productos recombinantes o de síntesis, etc.) pudiendo provocar una diferente respuesta inflamatoria en el paciente alérgico. Esta primera fase del tratamiento puede así permitir determinar la forma del alérgeno más adaptada para el principio de la cura.

5 A este respecto, en un modo de empleo particular, se somete al paciente en el tiempo inicial de la cura a una serie de dispositivos que contienen concentraciones y/o formas variadas del alérgeno. Este primer tratamiento permite determinar la dosis y/o la forma óptima, paciente por paciente, que sirven de referencia para iniciar la cura. Cuando proceda, la utilización de estos dispositivos en concentración y/o forma variadas se podrá repetir durante la cura de tal modo que adapte la dosis/forma utilizada en curso de tratamiento, en función de la evolución de la reactividad del sujeto.

10 Cuando la dosis/forma inicial haya sido determinada, el tratamiento de inmunoterapia epicutánea se puede iniciar. Este tratamiento comprende la aplicación repetida del alérgeno sobre la piel. La aplicación se efectúa ventajosamente en la parte superior de la espalda del sujeto o en la cara interna de los brazos o el antebrazo. Se puede también efectuar sobre cualquier otra región del cuerpo, con la condición preferencial que antes se haya comprobado la reactividad local al alérgeno. Se entiende que, durante el tratamiento, el alérgeno se puede aplicar sobre regiones diferentes del cuerpo. Las aplicaciones se renuevan con una frecuencia variable, dependiendo del protocolo terapéutico utilizado (un protocolo típico comprende un tiempo inicial de aplicación comprendido entre 6 y 15 72 h aproximadamente). Se pueden aplicar continuamente o de manera discontinua respetando períodos de duración variable entre las aplicaciones (que pueden ir de 1 día a tres semanas, por ejemplo). La aplicación repetida y prolongada durante varios meses del alérgeno consigue la liberación local de mediadores de la inflamación y la 20 afluencia de células inflamatorias que influyen sobre la reacción de las células inmunitarias en el sentido de la tolerancia. Un protocolo típico comprende la aplicación repetida del alérgeno, durante períodos de 6 a 72 horas aproximadamente, espaciados de 5 a 15 días aproximadamente, sobre una duración necesaria para desensibilizar el sujeto, pudiendo esta duración exceder varios meses.

25 Para asegurar una desensibilización apropiada, la presente invención demuestra que es importante controlar y mantener (por la modulación de las dosis y/o tiempo o frecuencia de puesta del alérgeno, o de su forma), durante el tratamiento, una reacción de inflamación local. El método de la invención comprende así una evaluación regular del grado de la inflamación generada por la aplicación repetida del alérgeno sobre la piel. Así, durante la cura, las dosis de alérgeno y/o la duración y/o el número de dispositivos utilizados simultáneamente será(n) adaptado(s) en función del grado de la reactividad cutánea. Una disminución de la intensidad de la reacción cutánea durante el tratamiento 30 consigue un aumento de la frecuencia de aplicación y/o el número de dispositivos aplicados simultáneamente y/o de la dosis del alérgeno, y/o a una modificación de su forma. Al contrario, un aumento de la intensidad de la reacción cutánea consigue una disminución de la frecuencia de aplicación y/o el número de dispositivos aplicados simultáneamente y/o de la concentración del alérgeno en dicho dispositivo, y/o de su forma.

35 La evaluación de la intensidad de la reacción inflamatoria, en particular de la reacción cutánea, puede ser efectuada por el médico y/o por el propio paciente. Esta evaluación puede ser realizada por cualquier método, de manera cómoda por examen visual o al tacto, utilizando por ejemplo la tabla de lectura consensuada del EAACI (véase Allergy 61 (2006) 1377-1384). Así, existen distintos grados en la reacción inflamatoria cutánea: eritema - eritema e infiltraciones - eritemas y algunas pápulas - eritema provista de numerosas pápulas - eritema de vesículas. Una reacción inflamatoria apropiada es una reacción típicamente inflamatoria de tipo III, es decir, que comprende un 40 eritema y algunas pápulas. Dentro de lo que cabe, es este tipo de reacción que se intenta mantener durante el tratamiento. Bien entendido, cuando el paciente desarrolla una reacción menos fuerte desde el principio, la reacción de referencia será necesariamente menos fuerte, y será adaptada paciente por paciente. Por otra parte, durante el tratamiento, la reacción inflamatoria disminuirá debido a la desensibilización del sujeto.

45 Para el empleo de la invención, es también posible evaluar la reacción inflamatoria por dosificación de marcadores de la inflamación, como citoquinas o interferones.

Con el fin de ajustar lo mejor posible el tratamiento, en un modo de realización particular de la invención, la reactividad inflamatoria se evalúa una o varias veces durante el tratamiento por puesta en contacto del sujeto con una gama de dosis del alérgeno, permitiendo seleccionar la dosis mejor adaptada para la continuación del tratamiento.

50 La evaluación de la reacción inflamatoria se puede realizar a lo largo del tratamiento, es decir, en cada nueva aplicación del alérgeno.

Es también posible realizar esta evaluación sólo en algunos intervalos, y no en cada aplicación.

55 Además si se prefiere mantener una reacción inflamatoria a lo largo del tratamiento, esto no es obligatorio y una desensibilización eficaz se puede también obtener cuando el contacto inmunitario se estableció una primera vez y que las reacciones en cascadas específicas (activación de las células inmunológicamente competentes y producción de citoquinas y de anticuerpos) han sido suficientemente enclavadas. Así, en la práctica, cuando la reacción inflamatoria alcanza un nivel suficiente que se traduce por ejemplo en una reacción cutánea de la intensidad deseada, es posible retirar el dispositivo, luego volver a poner otro después de un plazo a definir, en otra zona cutánea. En una variante de la invención, el alérgeno (o el dispositivo de aplicación) se mantiene sobre la piel al

menos hasta que la reacción inflamatoria alcance un grado de referencia. Cuando este grado se alcanza, se puede retirar el alérgeno (o el dispositivo), y se observa un período de latencia antes de una nueva aplicación. La reacción de referencia es una reacción típicamente visible al ojo humano, por ejemplo en forma de lesiones eritematosas infiltradas o tomando un aspecto de eczema.

- 5 El alérgeno (o el dispositivo) se puede también mantener sobre la piel de manera a mantener la reacción inflamatoria. Típicamente, en este caso, el dispositivo de aplicación se retira cuando todo el alérgeno haya difundido, o si la reacción inflamatoria alcanza una intensidad muy fuerte.

Se entiende, que, durante el tratamiento, estas variantes se pueden alternar.

- 10 En un modo de empleo, se deja recorrer un período de tiempo, entre la puesta de dispositivos, comprendido entre 1 y 21 días.

El tratamiento se puede dar por terminado y llevado con éxito cuando haya desaparecido o se haya reducido muy significativamente toda la reactividad cutánea al alérgeno.

- 15 El éxito de la cura podrá ser confirmado por una prueba de provocación oral, o por cualquier otro medio reconocido en alergología. En consecuencia, la duración de la cura es variable y depende de la evolución de la reactividad cutánea al alérgeno. El objetivo de la cura de desensibilización según el método de la invención consiste bien sea en hacer desaparecer enteramente la reacción cutánea local al alérgeno después de contacto prolongado, o bien de infravalorar la reactividad de modo que se estime que la reactividad del sujeto al alérgeno haya sido significativamente reducida por la cura de inmunoterapia epicutánea, el riesgo de choque anafiláctico en un contacto accidental con el alérgeno se encuentra significativamente reducido.

- 20 La invención se puede aplicar con cualquier dispositivo de administración cutánea que garantiza el contacto de la piel con el alérgeno. Se trata preferentemente de dispositivos de tipo parche, sellos o vendajes, preferentemente de parches, por ejemplo de parches oclusivos.

Tal dispositivo comprende típicamente un soporte sobre el cual se fija el alérgeno, y/o un depósito o una cámara que comprende el alérgeno.

- 25 El dispositivo utilizado es típicamente de naturaleza transdérmica de difusión pasiva, es decir no contiene medios para causar una perforación o una abrasión de la piel. En efecto, los datos obtenidos ponen de manifiesto que el método de la invención permite inducir una desensibilización epicutánea incluso sin tratamiento previo de la piel. No obstante, es también posible utilizar un dispositivo provisto de propiedades destinadas a aumentar la permeabilidad de las capas superficiales de la piel al alérgeno y/o a aumentar la reactividad cutánea con la ayuda de medio físico, químico o biológico. Así, aunque esto no sea esencial, es posible tratar previamente la piel (por ejemplo por tratamiento abrasivo) antes de cada aplicación del dispositivo, para favorecer también el tratamiento de desensibilización.

- 30 En un modo de empleo preferido, se utiliza un dispositivo de tipo parche oclusivo, tal como, por ejemplo, un parche electrostático Viaskin® descrito en la solicitud de patente internacional n° WO02/071950.

- 35 Por otra parte, en un modo de empleo preferido, el dispositivo está provisto de medios que aseguran su mantenimiento sobre la piel. Cualquier medio adhesivo se puede utilizar a tal efecto, e incluso materiales de tipo goma, polímero o plástico que tiene un alto poder adhesivo. Es también posible utilizar un dispositivo provisto de una pulsera, tal como se describe por ejemplo en la solicitud de patente francesa n° 0753787, o de una hoja de exfoliación, tal como se describe por ejemplo en la solicitud de patente francesa n° 0753265.

- 40 Se entiende que la naturaleza y la forma precisas del dispositivo pueden ser adaptadas por el experto en la técnica, siendo la propiedad requerida asegurar el contacto entre el alérgeno y la piel en el lugar de aplicación.

- 45 En un modo particular de empleo, el tratamiento se realiza por medio de un dispositivo provisto de un fondo ("backing") al menos parcialmente transparente (por ejemplo un dispositivo VIASKIN®), de modo que la reacción inflamatoria (por ejemplo la aparición de un eritema) se puede observar directamente a través de la membrana transparente. El backing del dispositivo se puede incluso adaptar para ayudar al paciente a determinar el nivel de umbral máximo de reacción cutánea a partir del cual podrá retirar el dispositivo. Así, en un método de realización especialmente ventajoso, se utiliza un dispositivo cuyo fondo presenta una zona transparente sobre la cual se imprime un resto de seguimiento, por ejemplo, una rejilla roja o círculos concéntricos rojos. Cuando la piel no reacciona, los dibujos son bien visibles y se borran cuando se obtiene la reacción cutánea. El recurso a un sistema de backing transparente presenta numerosas ventajas, y en particular:

- eso evita los contactos inútilmente prolongados con el alérgeno, mejora la tolerancia cutánea, minimiza los efectos secundarios desagradables de tipo prurito y por el hecho mejoran la aceptabilidad y la observancia;
- eso aumenta la eficacia del método en términos de seguridad y minimiza también los riesgos de reacción sistémica que fueron fatales a numerosos métodos de desensibilización al cacahuete en el pasado;

- eso ofrece una solución que permite integrar la noción de tiempo variable de exposición al alérgeno en el procedimiento industrial.

En este contexto, un objeto de la invención se refiere a un dispositivo cutáneo para la aplicación de un alérgeno sobre la piel de un sujeto, caracterizado porque comprende un fondo provisto de una zona transparente que permite visualizar la reacción cutánea inflamatoria provocada por la aplicación del alérgeno sobre la piel. Ventajosamente, el dispositivo es un dispositivo de tipo oclusivo y/o de difusión pasiva. El dispositivo es típicamente un parche.

Otro objeto de la invención se refiere por otra parte a un kit que comprende varios dispositivos de aplicación cutánea de un alérgeno, comprendiendo los dispositivos distintas dosis del alérgeno y/o distintas formas del alérgeno.

El alérgeno utilizado en el marco de la invención puede ser de naturaleza, forma y origen variados. Así, se puede tratar de un alérgeno alimentario, respiratorio o cutáneo, por ejemplo. Se puede tratar de proteínas (o de polipéptidos o péptidos), lípidos, azúcares, etc., que pueden ser en forma de productos de extracción, en forma recombinante y/o de origen sintético, por ejemplo, cuando proceda, modificados químicamente o de inmunológicamente para modificar sus propiedades. Los alérgenos pueden estar bajo forma entera, nativa, o bajo forma fragmentada, desnaturalizada, etc. Se utiliza típicamente una preparación que comprende varios antígenos alergénicos en combinación, y/o uno o varios alérgenos en forma de conjugados o de complejos. Se entiende que el método de la invención es esencialmente independiente de la naturaleza del alérgeno, y es, por lo tanto, aplicable a cualquier preparación que comprende alérgenos, tales como, por ejemplos, alérgenos alimentarios (e. g., cacahuete, crustáceos, leche, huevo, pescados, trigo, soja, etc.) o alérgenos cutáneos o respiratorios (acáridos, polen, pelos de animales, etc.).

El alérgeno, ventajosamente, se formula con cualquier excipiente o vehículo adaptado a un uso farmacéutico. La preparación alergénica empleada se puede presentar bajo distintas formas, tal como, por ejemplo, líquido o sólido. En un modo preferido, el alérgeno está bajo forma seca, es decir, bajo una forma deshidratada, y, en particular, una forma polvo, partículas, aglomerados, galleta, forma secada, etc. La forma seca se puede obtener por liofilización, o por simple evaporación.

En un modo de empleo particular, el alérgeno es en forma de polvo.

Tal como se indica anteriormente, una ventaja de la invención es que permite obtener una desensibilización a un alérgeno propio sin co-administración de adyuvante. Por ello, en un modo de empleo preferido, la preparación alergénica aplicada sobre la piel del paciente está desprovista de cualquier compuesto adyuvante añadido. El término adyuvante designa en el sentido de la invención cualquier compuesto que ejerce una acción físico-química y/o biológica sobre la piel, facilitando la penetración del antígeno en la piel, y que aumenta la respuesta inmunitaria contra el antígeno. Por acción físico-química y/o biológica, el adyuvante tal como se define aquí es un compuesto que altera la permeabilidad de la epidermis por perturbación de la capa córnea, permitiendo así el paso del antígeno y su contacto con las células inmunológicamente activas de la epidermis. Ejemplos de compuestos adyuvantes son, en particular, la toxina colérica (CT) o la LT (toxina termolábil de E-coli). Otros ejemplos las transfersomas, se describen por Paul et al (Paul A, Cevc G, Bachhawat BK. Transdermal immunization with large proteins by ultradeformable drug carriers. Eur J. Immunol. 1995, 25 (12): 3521-4), que permiten transportar un antígeno en las membranas.

En un modo normal de empleo, el dispositivo contiene una cantidad de alérgeno comprendida entre 0,1 y 1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de superficie del dispositivo, preferentemente entre 20 y 500 μg por cm^2 , más preferencialmente entre 20 y 200 μg por cm^2 . Se entiende que esta cantidad se puede adaptar por el experto en la técnica en función de los objetivos, de la patología, de la duración del tratamiento, del sujeto, etc.

Los ejemplos experimentales que siguen ponen de manifiesto que tal disminución de la reactividad puede ser alcanzada utilizando un control de las dosis según la invención. El método de inmunoterapia epicutánea de la invención incluye numerosas ventajas con respecto al estado actual de la técnica.

Se trata de un método original que se destina a provocar y controlar una reacción inflamatoria aplicando regularmente y de forma duradera un alérgeno sobre la piel de un sujeto alérgico a dicho alérgeno con el fin de dirigir la reacción del organismo frente a este alérgeno hacia la tolerancia.

Se trata de un método perfectamente seguro tal como lo confirma la experiencia acumulada en el ámbito de las pruebas de parche atopy así como los datos recogidos desde la introducción del DIALLERTEST® en Francia, primera prueba de parche atopy listo para su empleo difundido a más de 100000 ejemplares. De parte de esta gran seguridad de empleo, el método según la invención permite desensibilizar sujetos alérgicos a alérgenos tales como el cacahuete o los crustáceos que no se asume por los métodos clásicos de desensibilización debido a los riesgos en los que incurrir.

La inmunoterapia se puede interrumpir en cualquier momento retirando el dispositivo aplicado sobre la piel, lo que no está previsto con los métodos tradicionales de desensibilización durante los cuales el antígeno se administra en el organismo.

- 5 La primera etapa del método permite por una parte confirmar la elegibilidad del sujeto a la inmunoterapia epicutánea (los sujetos que presentan una reacción cutánea son elegibles) y por otra parte, medir el grado de reactividad cutánea del sujeto al alérgeno con el fin de guiar lo mejor posible la conducta de la cura de inmunoterapia epicutánea. Es así posible elegir el protocolo más adaptado al paciente con el fin de optimizar la tolerancia cutánea y mantener el mejor nivel de eficacia.
- Durante la cura, es posible ajustar la posología y/o la frecuencia de administración en función de la evolución de la reactividad cutánea, medida en continuo. Es así posible optimizar permanentemente la acción terapéutica y mantener el más alto nivel de eficacia todo a lo largo del tratamiento.
- 10 La duración de la cura depende de los objetivos terapéuticos fijados en el principio de la cura y de la evolución de la reactividad cutánea al alérgeno. La cura se da por terminada cuando por ejemplo se alcanzan los objetivos de reducción de reactividad al alérgeno constatados sobre la piel y confirmados por una prueba de provocación o por cualquier otro medio de la alergología o cuando se constata la extinción completa de reactividad cutánea.
- Otros aspectos y ventajas de la invención aparecerán con la lectura de los ejemplos que siguen, que se deben considerar como ilustrativos y no limitativos.
- 15 **Leyenda de las Figuras:**
- Figura 1: Resultados de pletismografía obtenidos después de 8 semanas (a) o 16 semanas (b) de desensibilización al polen de Dáctilo. C: control, ND: no desensibilizado, SCD: desensibilización subcutánea, EPD: desensibilización epicutánea.
- 20 Figura 2: Resultados de pletismografía obtenidos después de 8 semanas (a) o 16 semanas (b) de desensibilización a la ovoalbúmina. C: control, ND: no desensibilizado, SCD: desensibilización subcutánea, EPD: desensibilización epicutánea.
- Figura 3: Seguimiento de la tasa de anticuerpos antes y después de 8 semanas de desensibilización con proteínas de cacahuete. Gráfico de la izquierda: IgE específicas, gráfico de la derecha: IgG1 et la IgG2a específicas. EP: epicutánea, ID: intradérmico, ND: no desensibilizado.
- 25 Figura 4: Histamina liberada después de la prueba de provocación. EP: epicutánea, ID: intradérmico, ND: no desensibilizado. Los resultados se expresan en nM.
- Figura 5: Evolución de la tasa de las IgE específicas (V0, extracción inicial, V1, extracciones a un mes, V3, extracción a 3 meses).
- Figura 6: Visualización de la reacción inflamatoria cutánea durante el tratamiento:
- 30 A: señalada; B: media; C: atenuada.
- Figura 7A: Activación de las células de Langerhans y afluencia de las células inflamatorias después de 24 h y 48 h de aplicación de un alérgeno con la ayuda de VIASKIN®. Después de 24 h de aplicación, las células de Langerhans se activan y comienzan su migración hacia los ganglios linfáticos. Después de 48 h, se alertan las células inflamatorias y los granulomas inflamatorios son bien visibles.
- 35 Figura 7B: Evolución de la respuesta celular local después de distinto tiempo de aplicación de un alérgeno (ovoalbúmina) con la ayuda de VIASKIN®. Después de 6 horas de aplicación, la respuesta celular no es perceptible. Después de 24 h, la elevación de la tasa local de las células inflamatorias se continúa después de la retirada del VIASKIN®. Esta evolución es más fuerte después de 48 h de aplicación.
- 40 Figura 8: Evolución del perfil de respuesta local después de la aplicación prolongada (6 y 12 semanas) de un alérgeno sobre la piel de un animal sensibilizado con la ayuda del VIASKIN®. Después de la aplicación repetida de 24 h, la respuesta es de tipo TH2 predominante. Después de la aplicación repetida de 48 h, la respuesta es mixta, luego, TH1 predominante.

Ejemplos

Ejemplo 1. Desensibilización a la ovoalbúmina y al polen

45 1.1. Metodología

En el caso del OVA y de POL, se sensibilizaron ratones BALB/c 2 semanas seguidas (J0 et J7) por una inyección subcutánea de 10 µg de alérgeno asociado a hidróxido de aluminio. A J14, los ratones recibieron una instilación nasal de 10 µg de alérgeno solo.

50 A partir de J21, los ratones siguieron o no un tratamiento de desensibilización. Los ratones tratados recibieron 1 vez por semana durante 8 semanas 100 µg de alérgeno administrado bien sea por vía epicutánea, gracias al sistema

VIASKIN®, en condiciones que aseguran el mantenimiento de la reacción inflamatoria cutánea, o bien por vía subcutánea en asociación con el hidróxido de aluminio (control positivo). Se mantuvieron los ratones no desensibilizados en las condiciones normales de animalario.

5 La evolución de la tasa de anticuerpos (IgE e IgG específicos) se siguió sobre los sueros de los ratones de los que se tomaron muestras después de 8 semanas y 16 semanas de desensibilización.

La eficacia del tratamiento de desensibilización OVA y POL se estudió también gracias a medidas de pletismografía que permiten la evaluación de la hiperreactividad bronquial de los ratones desensibilizados o no.

1.2. Resultados

La hiperreactividad bronquial se midió para los ratones tratados o no con la ayuda del VIASKIN® (figuras 1 y 2).

10 La hiperreactividad bronquial de los ratones tratados por el VIASKIN® en condiciones que garantizan el mantenimiento de la reacción inflamatoria cutánea, es reducido significativamente, de 3,7 a 2,6 veces con respecto a los ratones no tratados. La hiperreactividad bronquial de los ratones tratados por vía subcutánea no es diferente significativamente de la de los ratones tratados por el VIASKIN®.

Ejemplo 2. Desensibilización al cacahuete

15 2.1. Metodología

Para el ARA, los ratones fueron sensibilizados sobre 6 semanas por una administración intragástrica cada 6 días (J1, J7, J13, J19, J25, J33) de 1 mg de proteínas de ARA asociadas a 10 µg de toxina colérica.

20 El protocolo de desensibilización comienza a J75 para un período de 8 semanas. Los ratones son desensibilizados una vez por semana administrando 100 µg de formulación ARA por vía intradérmica o por vía epicutánea gracias al sistema VIASKIN®, en condiciones que aseguran el mantenimiento de la reacción inflamatoria. Ratones no desensibilizados no siguen ningún tratamiento particular después de la sensibilización.

25 La eficacia de la desensibilización va seguida por la medida de la tasa de anticuerpos (IgE, IgG1 e IgG2a específicos) así como por la medida de la liberación de histamina después de las pruebas de provocación orales. La histamina es un mediador liberado durante la degranulación de las células inmunitarias tipo mastocitos o basófilas. Este degranulación es un marcador de la inducción de una respuesta alérgica.

2.2. Resultados

30 El análisis del tratamiento de desensibilización ARA fue validado por un análisis de las tasas de anticuerpos específicos en los ratones (figura 3). Los ratones desensibilizados por vía epicutánea o por vía intradérmica presentan una disminución de la tasa de IgE específicos (marcador de la alergia al ARA) y un aumento de la tasa de IgG2a específicos. Las tasas de IgE específicos detectables en los ratones no desensibilizados siguen siendo elevadas y las tasas de IgG2a específicos son más bajas que en los ratones desensibilizados. Ninguna diferencia significativa se observa entre las vías de desensibilización epicutánea e intradérmica.

35 Se realizaron pruebas de provocación orales sobre los ratones desensibilizados o no. Los ratones desensibilizados por vía intradérmica o por vía epicutánea presentan una más baja liberación de histamina que los ratones no desensibilizados. Este resultado muestra una disminución de la reactividad alérgica de los ratones desensibilizados.

Discusión

A través de los distintos modelos de estudio y los distintos alérgenos estudiados, todo indica que:

- El método de inmunoterapia epicutánea basado en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria permite desencadenar una respuesta clínica y biológica de tipo sistémico;
- 40 - Los animales que se hayan beneficiado del método de inmunoterapia epicutánea basado en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria después de la sensibilización previa por vía oral o cutánea tienen una respuesta atenuada a las pruebas de provocación, comparable a la de los animales que se hayan sometido a una inmunoterapia por vía bajo cutánea o intradérmica;

La respuesta serológica obtenida confirma la inducción de un proceso de tolerancia por la inmunoterapia epicutánea.

45 **Ejemplo 3. Datos Clínicos**

Característica del paciente: Niño, 6 años 5/12, 18,3 kg. Diarrea crónica, vómitos, eczema generalizada. Prueba Prick positiva a la leche de vaca. IgE totales 486 UI. IgE específicos leche de vaca 32,7UI.

Prueba de provocación a la leche positiva a 0,6 ml (prurito de laringe, tos, dolores abdominales, urticaria).

Tratamiento: Aplicación de VIASKIN® que contiene 130 µg de proteínas de leche, renovada cada dos días durante 3 meses en condiciones que aseguran la persistencia de una reacción cutánea al contacto con el alérgeno.

5 Resultados: Los resultados se presentan en las figuras 5 y 6. Ilustran una mejora muy sustancial del umbral de tolerancia a la leche de vaca, correlacionada con el control de la reacción inflamatoria durante el tratamiento. Al final de la cura de inmunoterapia, se constató una atenuación de la reacción cutánea. La prueba de provocación oral a 3 meses muestra un umbral de tolerancia de hasta 64,6 ml sin ninguna reacción clínica.

Ejemplo 4. Evolución de la respuesta celular a raíz de la aplicación de un alérgeno en ratón sensibilizado

La aplicación de un alérgeno sobre la piel del ratón previamente sensibilizado, activa las células de Langerhans y su migración hacia los ganglios linfáticos (figuró 7A).

10 Al mismo tiempo, las células activadas producen citoquinas pro inflamatorias que atraen las células de la inflamación hacia las capas superficiales de la piel. Esta reacción “de primera fase” se produce en el sujeto sensibilizado ya que posee células de memoria e IgE específicos dirigidos contra el alérgeno. Al contacto con el alérgeno, se produce, por lo tanto, una reacción inicial de rechazo del alérgeno.

15 En un segundo tiempo, aparece una reacción inflamatoria local caracterizada por la afluencia de las células de la inflamación aguda (mastocitos, macrófagos) y crónicas (leucocitos) (Figuras 7A y 7B). En el ratón previamente sensibilizado, la aplicación de un alérgeno (ovoalbúmina) sobre la piel con Viaskin® se traduce en una reacción débilmente inflamatoria después de 24 h de contacto y por el contrario masivamente inflamatorio después de 48 h de contacto con invasión de la zona cutánea por polinucleares. Es esta reacción, más compleja, que es dirigida por el tratamiento.

20 En un estudio realizado en el ratón sensibilizado, la aplicación durante 6 h, 24 h y 48 h del alérgeno determina una reacción inflamatoria (materializada aquí por el aumento local de la tasa de los macrófagos) más importante después de 48 h de aplicación (figura 7B).

Discusión:

25 Durante el tratamiento de desensibilización epicutánea, se contempla la reproducción de una reacción inflamatoria celular cuyo papel es indispensable en el proceso de tolerancia.

Realmente, no es la intensidad de la reacción inflamatoria que varía con el tiempo sino sobre todo su naturaleza misma.

Estudios en inmunofluorescencia confirman el papel central de la inflamación y el aspecto completamente diferente del perfil de la reacción inflamatoria en función de la duración de aplicación.

30 La duración de la aplicación del alérgeno es un factor esencial para provocar una reacción celular.

Ejemplo 5. Evolución del perfil de respuesta local después de la aplicación prolongada de un alérgeno

35 La duración de aplicación no es una condición suficiente para obtener el tipo de reacción terapéutica (tolerógeno) buscada. En el ratón, la administración repetida de un alérgeno sobre la piel implica un aumento de los anticuerpos específicos de este alérgeno que la aplicación sea “corta” (24 h) o “larga” (48 h). Cuando la aplicación se prosigue (hasta 88 días), la tasa de los anticuerpos es siempre tan elevada pero se modifica la proporción relativa de los linfocitos Th1/Th2 en el sentido de un aumento de los Th1 en los sujetos que reciben Viaskin® durante 48 h (Figura 8).

Discusión

40 Los datos experimentales ponen de relieve que el método según la invención tiene por objeto inducir una reacción cuyas características son diferentes de la reacción habitualmente obtenida por el simple depósito del alérgeno sobre la piel en el alérgico. Sólo la reacción obtenida después de la aplicación “larga” por medio de Viaskin® permite obtener un efecto “tolerógeno” materializado por una activación de las células linfocitarias Th1 mientras que la reacción obtenida después de una aplicación “corta” es de tipo Th2.

45 Durante la cura de desensibilización por Viaskin®, la aplicación repetida del alérgeno sobre la piel intacta en el paciente previamente sensibilizado, provoca una reacción inflamatoria celular tal como se observa de manera general en clínica con las pruebas de parche atopy.

Al provocar y al mantener la reacción inflamatoria por la aplicación repetida y prolongada del alérgeno, se crean las condiciones de inflamación locales específicas. Durante esta reacción, el equilibrio se desplaza a favor de los linfocitos Th1.

50 Todo indica, por lo tanto, que la aplicación prolongada y repetida de un alérgeno sobre la piel es susceptible no solamente de implicar una reacción inflamatoria sino también orientar esta reacción.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Utilización de un alérgeno para la preparación de una composición para la desensibilización epicutánea de un sujeto alérgico a dicho alérgeno, que comprende la aplicación repetida del alérgeno sin adyuvante sobre la piel del sujeto por medio de un dispositivo cutáneo no perforante que asegura un contacto entre el alérgeno y la piel en condiciones de dosis, o de frecuencia o de tiempo de aplicación, o de forma del alérgeno que permite provocar una reacción inflamatoria cutánea sobre la zona de aplicación del alérgeno y mantener dicha reacción inflamatoria durante el tratamiento.
- 2.- Utilización según la reivindicación 1, para modificar en el sentido de la tolerización la respuesta inmunitaria de un sujeto alérgico a dicho alérgeno.
- 10 3.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el grado de la reacción inflamatoria se evalúa por examen visual.
- 15 4.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque, cuando la reacción inflamatoria disminuye durante el tratamiento, se aumentan la dosis y/o la frecuencia y/o el tiempo de aplicación del alérgeno o; cuando la reacción inflamatoria aumenta durante el tratamiento, se disminuyen la dosis y/o la frecuencia y/o el tiempo de aplicación del alérgeno.
- 5.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el alérgeno se aplica sobre la piel intacta del sujeto.
- 6.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el alérgeno está bajo forma seca.
- 20 7.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho dispositivo cutáneo asegura un contacto entre el alérgeno y la piel es un dispositivo de difusión pasiva, preferentemente un dispositivo oclusivo cutáneo.
- 8.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el alérgeno o el dispositivo se mantiene sobre la piel al menos hasta que la reacción inflamatoria alcance un grado de referencia.
- 25 9.- Utilización según la reivindicación 8, caracterizada porque el grado de referencia es una reacción inflamatoria visible al ojo humano, por ejemplo, en forma de lesiones eritematosas infiltradas o tomando un aspecto de eczema.
- 10.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el fondo del dispositivo comprende una zona transparente que permite visualizar la reacción inflamatoria, preferentemente sobre la cual se imprime una rejilla que permite evaluar el grado de la reacción inflamatoria.
- 30 11.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende una etapa previa de determinación de la reacción inflamatoria inicial del sujeto alérgico a una concentración predeterminada del alérgeno.
- 12.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende, al principio y/o en curso de tratamiento, una etapa de determinación de la reacción inflamatoria del sujeto a distintas dosis del alérgeno o a distintas formas del alérgeno, para seleccionar la dosis o la forma terapéutica.
- 35 13.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque alérgeno es un alérgeno alimentario, respiratorio o cutáneo.
- 14.- Utilización de la reacción cutánea inflamatoria generada por la aplicación de un alérgeno sobre la piel de un paciente, como marcador para adaptar el protocolo de desensibilización epicutánea de dicho paciente a dicho alérgeno.
- 40 15.- Alérgeno para su utilización para la desensibilización epicutánea de un sujeto alérgico a dicho alérgeno por aplicación repetida del alérgeno sobre la piel del sujeto por medio de un dispositivo cutáneo oclusivo no perforante que asegura un contacto entre el alérgeno y la piel, siendo el alérgeno utilizado sin compuesto adyuvante y en condiciones de dosis, o de frecuencia o de tiempo de aplicación, o de forma del alérgeno suficientes para provocar una reacción inflamatoria cutánea sobre la zona de aplicación del alérgeno y mantener dicha reacción inflamatoria durante el tratamiento.
- 45 16.- Alérgeno para su utilización según la reivindicación 15, caracterizado porque está bajo forma seca.
- 17.- Alérgeno para su utilización según la reivindicación 15 ó 16, caracterizado porque el alérgeno se aplica sobre la piel intacta del sujeto.
- 50 18.- Alérgeno para su utilización según la reivindicación 15 ó 16, caracterizado porque el alérgeno se aplica después del tratamiento abrasivo de la piel.

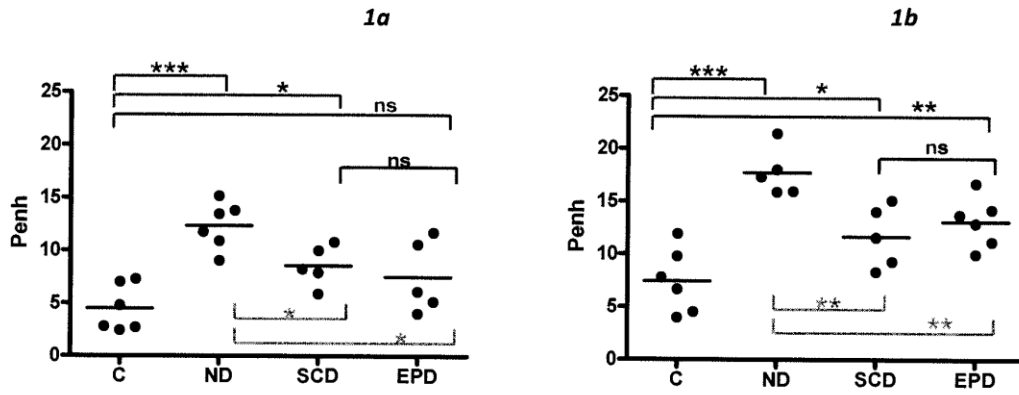


Figura 1

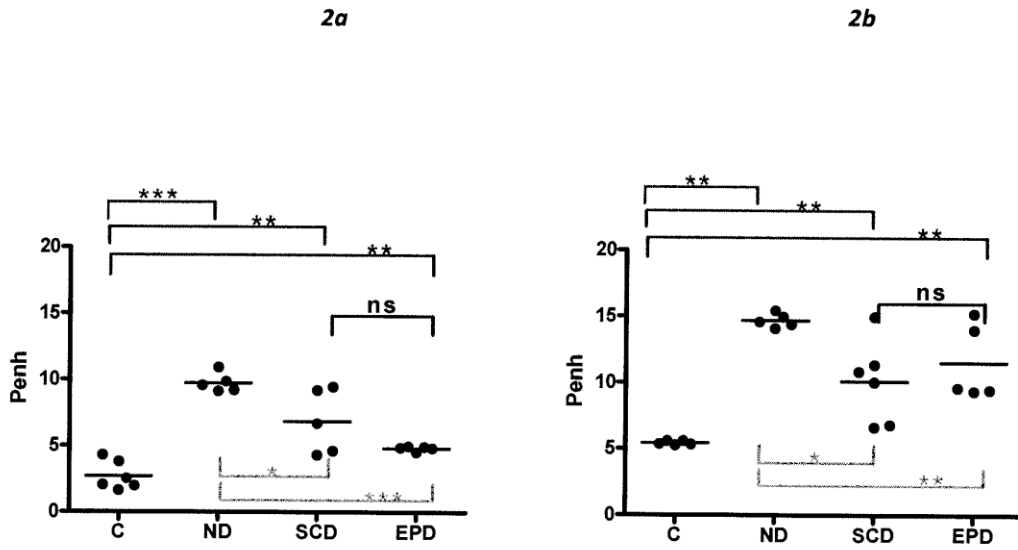


Figura 2

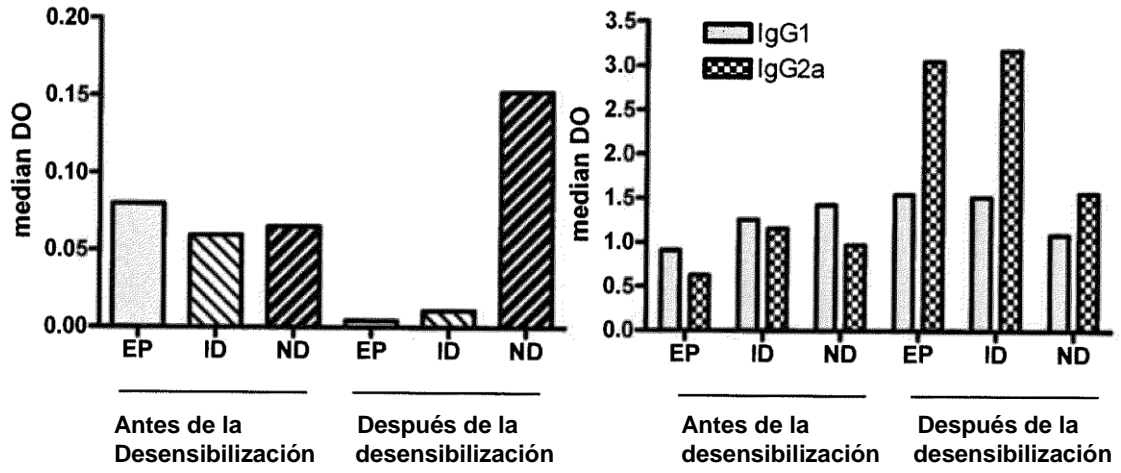


Figura 3

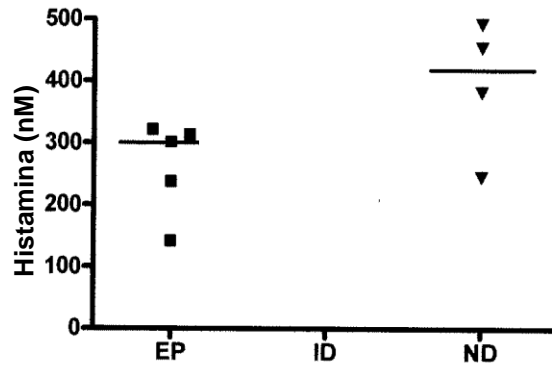


Figura 4

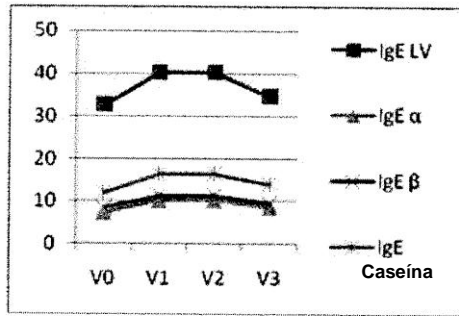


Figura 5

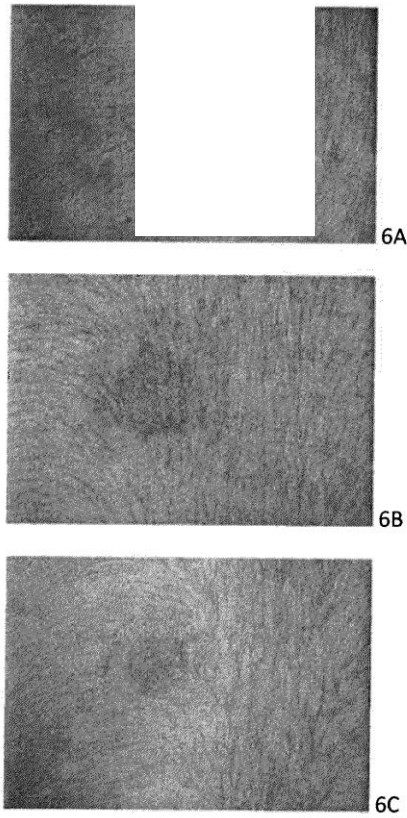


Figura 6

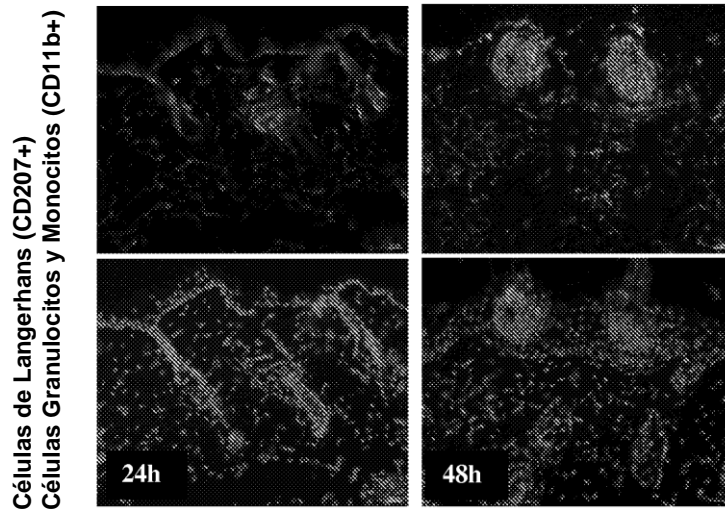


Figura 7A

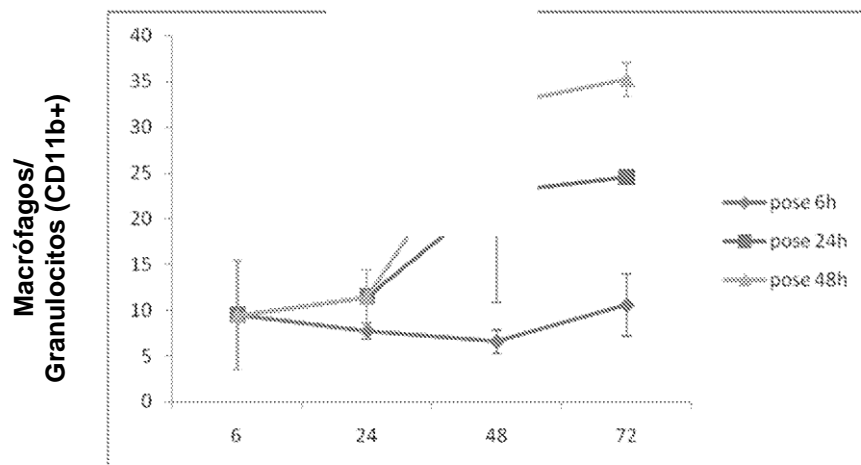


Figura 7B

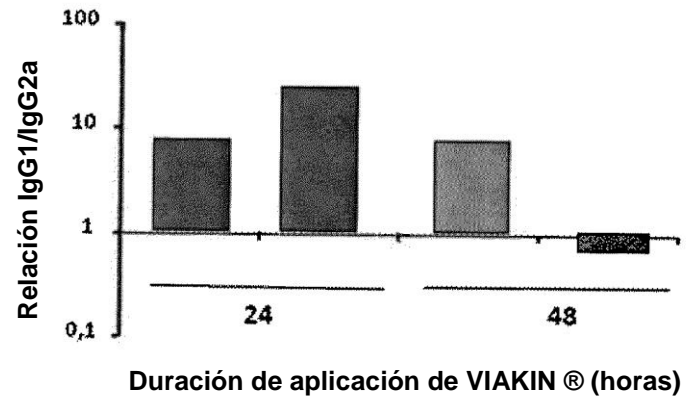


Figura 8