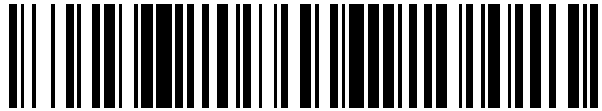


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 558**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 35/20 (2006.01)
A61K 35/56 (2015.01)
A61K 35/64 (2015.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61K 36/47 (2006.01)
A61K 36/899 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2010 E 10751661 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2475382**

54 Título: **Método de tratamiento de la esofagitis eosinofílica**

30 Prioridad:

07.09.2009 EP 09305817

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

24.04.2015

73 Titular/es:

**DBV TECHNOLOGIES (100.0%)
Green Square, Bâtiment D, 80/84 rue des
Meuniers
92220 Bagneux, FR**

72 Inventor/es:

**BENHAMOU, PIERRE-HENRI y
MONDOULET, LUCIE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 534 558 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 tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al tratamiento de la esofagitis eosinofílica (EE). Más específicamente, la invención se refiere a un nuevo método de tratamiento de EE por vía epicutánea. En especial, el método de la invención comprende aplicar a la piel del sujeto un dispositivo de parche para la piel, que comprende una composición, en condiciones que permitan un contacto entre dicha composición y la piel. La presente invención también se refiere a la utilización de un dispositivo de parche para la piel en la producción de una composición para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en un sujeto.

10 Antecedentes de la invención

La esofagitis eosinofílica (EE) se caracteriza por la infiltración del esófago con eosinófilos (1). La EE se ha vuelto cada vez más frecuente en base a los estudios realizados en Estados Unidos, Suiza y Australia (2). Por ejemplo, el aumento de 35 veces desde 2 casos en 1994 a 72 casos en 2003 en el Children's Hospital de Filadelfia (3).

15 Los síntomas de la EE se han descrito como síntomas sugestivos de reflujo gastroesofágico, que no responden a medicamentos para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Otros síntomas de la EE comprenden disfagia especialmente en adultos jóvenes y retraso del crecimiento en niños (4). La evolución natural se desconoce, pero varios estudios sugieren avance potencial de la enfermedad no tratada. Noel *et al.* (5) en un estudio retrospectivo de la edad frente a la dolencia principal encontró dificultades en la alimentación en los niños más pequeños (edad media 2,0 años), vómitos en los niños de más edad (edad media 8,1 años), dolor abdominal en adolescentes (edad media 12,0 años) y disfagia (edad media 13,4 años) y retención de los alimentos (edad promedio 16,8 años) en los adultos. Un posible análisis de estos datos retrospectivos es una evolución gradual y potencial empeoramiento de los síntomas desde dificultades de alimentación en los bebés a estenosis y retención de los alimentos en adultos como una evolución natural de la enfermedad no tratada. En la población adulta, Straumann *et al.* (6) no encontró remisión de la enfermedad en su seguimiento de 11 años de 30 adultos.

25 La causa de la EE está relacionada con la alergia. La mayoría de los pacientes tienen pruebas de hipersensibilidad de alérgenos alimentarios y aeroalérgenos, según se ha definido por las respuestas de la prueba de punción cutánea, los resultados de RAST, o ambos; sin embargo, sólo una minoría tiene antecedentes de anafilaxia alimentaria, lo que indica distintos mecanismos en comparación con la activación clásica de mastocitos/basófilos mediada por IgE. Los mecanismos inmunitarios implicados en EE aún no están claros. Se ha demostrado que IL5 y eotaxina aumentan la migración de eosinófilos a la mucosa intestinal. Por lo tanto, las respuestas inmunitarias en EE se caracterizan por un aumento de la producción de citocinas asociadas a Th2 en respuesta tanto a los alérgenos alimentarios como a los ambientales. EE y la dermatitis atópica (DA) comparten características comunes, incluidas la infiltración de eosinófilos, la desgranulación de eosinófilos y la hiperplasia de células epiteliales escamosas, lo que sugiere que los mecanismos patogénicos comunes pueden ser operativos.

35 EE se define por la aparición de altos niveles de eosinófilos (> 20-24 eosinófilos/campo de gran potencia) en la mucosa esofágica asociados a una extensa hiperplasia epitelial. Los eosinófilos se encuentran tanto en el esófago proximal como en el distal. Además, los tejidos de esófago de pacientes con EE muestran mucosa engrosada con hiperplasia de la capa basal y alargamiento papilar. EE se ha asociado a la dismotilidad esofágica, y la causa de los trastornos motores no está clara, pero la activación y desgranulación de eosinófilos se ha asumido como una causa posible. Los estudios radiológicos y endoscópicos han demostrado muchas conclusiones, como por ejemplo las estenosis, anillos de la mucosa, ulceraciones, pápulas blanquecinas y pólipos.

45 La evaluación de EE incluye una evaluación de la alergia extendida en busca de sensibilización alimentaria y por aeroalérgenos ya sea mediante pruebas de punción cutánea o RAST y la exclusión de la ERGE, así como otras causas de eosinófilos en el esófago. Un estudio reciente ha sugerido que la evaluación de la sensibilización por proteínas de los alimentos mediante pruebas de parche para la piel retardadas aumenta la identificación de alergia a los alimentos en comparación con las pruebas de punción cutánea solas. Es de destacar que la presencia de ERGE no excluye el diagnóstico de EE o alergia a los alimentos, lo que demuestra la importancia de una evaluación de la alergia a los alimentos en estos pacientes.

50 Los alimentos más frecuentes identificados en la población con EE por la utilización de la prueba de punción cutánea y prueba de parche para atopía son la leche, huevos, el trigo, la soja y los cacahuets.

Los aeroalérgenos más frecuentes implicados en la aparición de EE son los pólenes y los ácaros del polvo doméstico (APD).

55 Una prueba de anulación del antígeno específico de alimentos se indica a menudo para pacientes con EE atópica, y si no es satisfactoria o prácticamente difícil (cuando los pacientes están sensibilizados a muchos alérgenos), se propone una dieta consistente en una fórmula elemental. Curiosamente, se ha demostrado que una dieta elemental con frecuencia mejora los síntomas y reduce el número de eosinófilos en las muestras de biopsia de esófago en

pacientes con EE primaria (subtipos alérgica o no alérgica). Los pacientes con dietas elementales requieren con frecuencia la colocación de un tubo de gastrostomía para conseguir la ayuda calórica adecuada. Los glucocorticoides (generales o tópicos) también se han utilizado con resultados satisfactorios. Los esteroides generales se utilizan para los empeoramientos agudos, mientras que los esteroides tópicos se utilizan para proporcionar control a largo plazo. En un estudio abierto no controlado, la fluticasona tópica se ha demostrado que disminuye los niveles de eosinófilos y células CD8+ en el esófago proximal y distal. Sin embargo, se ha informado de que algunos pacientes tratados con fluticasona tópica tenían candidiasis esofágica.

Parece que EE necesita tratamiento prolongado similar al del asma alérgica. Aunque la evolución natural de la EE no se ha seguido ampliamente, no es raro que los niños con EE tengan un padre con unos antecedentes de larga duración de estenosis esofágicas. De hecho, en algunos casos, el examen de extensiones de biopsias esofágicas de dichos padres revela la presencia de larga duración de EE. Por lo tanto, es probable que EE crónica, si no se trata, puede convertirse en cicatrización y disfunción esofágica progresiva. El riesgo de tener esofagitis de Barrett, especialmente en pacientes con coexistencia de EE y GERD, no se ha determinado, pero es sin duda motivo de preocupación. Además, los pacientes con EE tienen un mayor riesgo para el desarrollo de otras formas de enfermedades del aparato digestivo, y por lo tanto se justifica la vigilancia rutinaria de todo el tubo digestivo por endoscopia.

Por lo tanto, la EE es una enfermedad esofágica grave que se produce con mayor frecuencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Se trata actualmente evitando alimentos y con corticoides.

A pesar de los prometedores resultados publicados con la inmunoterapia subcutánea (ITSC), este método ya no se utiliza en la alergia a los alimentos debido al alto nivel de efectos secundarios graves o episodios adversos (EA). Ahora los autores prefieren la vía oral, es decir, inducción de tolerancia oral específica (ITOE) o inmunoterapia oral (ITO), utilizando dosis orales crecientes y horarios variables (desde una semana a por lo menos 1 año o más) o la técnica sublingual (TSL). Estos métodos son prometedores y su eficacia ha sido ya probada. Sin embargo, en EE, la vía oral no se ha probado. Además, podría causar un empeoramiento de la EE debido al contacto de la mucosa esofágica con el alérgeno.

Por consiguiente, hay necesidad de un nuevo método para el tratamiento de EE que es seguro, eficaz y bien tolerado por los pacientes.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un nuevo método de tratamiento de EE. Más específicamente, la invención presenta, por primera vez, que se puede conseguir inmunoterapia eficiente de EE por vía epicutánea. La presente invención demuestra que una aplicación del dispositivo de parche para la piel según la invención provoca una disminución muy sustancial de la infiltración de eosinófilos en el esófago, así como una disminución de los otros patrones histológicos de EE.

En especial, la invención se refiere a un método de tratamiento de la esofagitis eosinofílica como se define en las reivindicaciones.

Más específicamente, la invención se refiere al uso de un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición que comprende un alérgeno que provoca una reacción inmunitaria cutánea, en la producción de una composición para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en un sujeto mediante la aplicación de dicho dispositivo sobre la piel en condiciones que permiten un contacto entre dicha composición y la piel. En una realización preferida de la invención, dicho alérgeno es un alérgeno alimento o respiratorio, más preferiblemente seleccionado de leche, huevo, trigo, soja, cacahuetes, polen y ácaros del polvo doméstico, o una combinación de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a un dispositivo de parche oclusivo para la piel que comprende una composición que comprende un alérgeno que provoca una reacción cutánea, en forma anhidra, adherida al parche por fuerzas electrostáticas, para su utilización en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en un sujeto.

Otra realización específica de la invención se refiere al uso de un dispositivo de parche oclusivo para la piel, como se definió anteriormente, en la producción de una composición para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica.

Otra realización preferida de la invención se refiere a un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición que comprende un alérgeno que provoca una reacción inmunitaria cutánea para su utilización en la prevención o reducción del riesgo de esofagitis eosinofílica en un sujeto alérgico mediante la aplicación epicutánea del dispositivo en la piel de dicho sujeto.

La invención también describe un método para disminuir la infiltración eosinofílica en el esófago o el intestino de un sujeto alérgico, comprendiendo dicho método aplicar a la piel del sujeto un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición que comprende una sustancia que provoca una reacción inmunitaria cutánea, en condiciones que permitan un contacto entre dicha composición y la piel.

La invención también describe un dispositivo de parche oclusivo para la piel que comprende una composición que comprende una combinación de al menos dos alérgenos seleccionados de leche, huevo, trigo, soja, cacahuets, polen y alérgenos de ácaros del polvo doméstico, preferiblemente en forma anhidra y preferiblemente adherida al parche por fuerzas electrostáticas.

5 Descripción de las figuras

La figura 1 es un gráfico que muestra la evolución de las concentraciones de IgE específica en suero de ratón durante el tratamiento epicutáneo. NT: ratones sensibilizados no tratados, EPIT: ratones tratados sensibilizados, C: ratones de referencia. Los valores medios se representan y expresan en $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1} \pm \text{SD}$.

10 La figura 2 es un gráfico que muestra la evolución de las concentraciones de IgG2a específica en suero de ratón durante el tratamiento epicutáneo. NT: ratones sensibilizados no tratados, EPIT: ratones tratados sensibilizados, C: ratones de referencia. Los valores medios se representan y expresan en $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1} \pm \text{SD}$.

La figura 3 es una figura que muestra un campo del esófago de un ratón sensibilizado. La flecha indica los eosinófilos coloreados.

15 La figura 4 es un gráfico que representa la cuantificación de los eosinófilos por grupo (NT, EPIT y C). Los resultados se expresan como media \pm SD de eosinófilos por mm^2 .

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de la EE en un sujeto por inmunoterapia epicutánea.

20 En especial, la invención describe un método de tratamiento de EE en un sujeto, comprendiendo dicho método aplicar a la piel del sujeto un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición que comprende una sustancia que provoca una reacción inmunitaria cutánea, en condiciones que permitan un contacto entre dicha composición y la piel.

25 La invención demuestra ventajosamente que dicho método provoca una disminución sustancial de la infiltración eosinofílica que no se limita al esófago, sino también a otra parte del intestino tales como el yeyuno, el estómago y el colon.

Más específicamente, la invención se refiere a un uso de un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición que comprende un alérgeno que provoca una reacción inmunitaria cutánea, en la producción de una composición para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en un sujeto.

30 En una realización concreta, dicho sujeto padece hipersensibilidad/alergia a alérgeno(s) alimentarios o aero-alérgeno(s). En una realización específica, el sujeto es alérgico a varios alérgenos alimentarios y/o aero-alérgenos.

En una realización preferida de la invención, el sujeto ha provocado EE por una combinación de alimentos y/o alérgenos respiratorios.

En una realización concreta, el alérgeno según la invención es una combinación de la mayoría de los alérgenos frecuentes involucrados en EE.

35 En otra realización de la invención, varios alérgenos (p. ej., al menos dos, tres, cuatro o más) se aplican en la piel mediante uno o más dispositivos de parche, por separado, sucesiva o simultáneamente.

La invención describe también un parche que comprende uno o más alérgenos, seleccionados de entre leche, huevo, trigo, soja, cacahuets, polen y los ácaros del polvo doméstico, preferiblemente una combinación de varios alérgenos.

40 En una realización concreta, la invención se refiere a un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición que comprende un alérgeno que provoca una reacción inmunitaria cutánea, para su uso en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en un sujeto mediante la aplicación de dicho dispositivo sobre la piel en condiciones que permitan un contacto entre dicha composición y la piel.

45 En otra realización concreta, el alérgeno se mantiene en el parche mediante fuerzas electrostáticas, en donde dicho parche se aplica a la piel del sujeto en condiciones que permiten un contacto entre dicha composición y la piel.

Una realización adicional de la presente invención reside en el uso de un dispositivo de parche oclusivo descrito anteriormente, en la producción de una composición para el tratamiento de EE.

50 Otro objeto concreto de la invención se refiere a un dispositivo de parche oclusivo para la piel que comprende una composición que comprende uno o, preferiblemente, una combinación de al menos dos alérgenos seleccionados de entre alérgenos de la leche, huevo, trigo, soja, cacahuets, polen y de ácaros del polvo doméstico, preferiblemente

en forma anhidra y preferiblemente adheridos al parche mediante fuerzas electrostáticas, para su uso en el tratamiento de la EE en un sujeto.

5 Otro objeto concreto de la invención se refiere a un dispositivo de parche oclusivo para la piel que comprende una composición que comprende una combinación de al menos tres alérgenos seleccionados de entre alérgenos de la leche, huevo, trigo, soja, cacahuets, polen y de ácaros del polvo doméstico, preferiblemente en forma anhidra y preferiblemente adheridos al parche mediante fuerzas electrostáticas, para su uso en el tratamiento de la EE en un sujeto.

10 Otro objeto concreto de la invención se refiere a un dispositivo de parche oclusivo para la piel que comprende una composición que comprende una combinación de al menos cuatro alérgenos seleccionado de entre alérgenos de la leche, huevo, trigo, soja, cacahuets, polen y de ácaros del polvo doméstico, preferiblemente en forma anhidra y preferiblemente adheridos al parche a través de fuerzas electrostáticas, para su uso en el tratamiento de la EE en un sujeto.

15 Otro objeto concreto de la invención se refiere a un dispositivo de parche oclusivo para la piel que comprende una composición que comprende una combinación de cinco o más alérgenos seleccionado de entre alérgenos de la leche, huevo, trigo, soja, cacahuets, polen y ácaro del polvo doméstico, preferiblemente en forma anhidra y preferiblemente adheridos al parche mediante fuerzas electrostáticas, para su uso en el tratamiento de la EE en un sujeto.

En una realización concreta, la invención se refiere a un dispositivo de parche oclusivo para la piel que comprende un alérgeno, en forma anhidra, para el tratamiento de EE.

20 La presente invención proporciona un nuevo método de inmunoterapia epicutánea para el tratamiento de EE, que comprende administrar (repetidamente) a dicho sujeto una composición por vía epicutánea mediante un dispositivo de parche para la piel que comprende un soporte, cuya periferia está adaptada para crear con la piel una cámara herméticamente cerrada, en la que el soporte lleva en su cara frente a la piel dentro de la cámara dichas una o más proteínas en una dosis suficiente para disminuir la reactividad de la piel en dicho sujeto después de la aplicación del
25 dispositivo de parche a la piel, retirándose dicha composición del soporte después de la aplicación del dispositivo de parche a la piel y posteriormente administrándose al sujeto por vía epicutánea, conduciendo dicha administración, en la repetición, a una disminución progresiva de una reactividad de la piel.

30 En otro aspecto, la presente invención también se refiere al uso de un dispositivo de parche para la piel que comprende un soporte, cuya periferia está adaptada para crear con la piel con una cámara herméticamente cerrada, en donde el soporte lleva un alérgeno en su cara frente a la piel en su cara frente a la piel dentro de la cámara, en la producción de una composición de alérgenos para el tratamiento de la EE en un sujeto.

En un aspecto concreto, en la presente invención, el soporte lleva una combinación de extractos de proteínas de los siguientes alérgenos: leche, huevo, cacahuets, trigo, soja.

35 En un aspecto concreto, en la presente invención, el soporte lleva una combinación de extractos de proteínas de la leche y el trigo.

La invención se puede usar en cualquier sujeto, por ejemplo animal o humano, y en especial cualquier sujeto humano, incluyendo niños y adultos.

40 El método inmunoterapéutico de la invención conlleva la administración de una composición de alérgenos a un sujeto por vía epicutánea usando determinados dispositivos de parche, lo que conduce a la disminución de la infiltración de eosinófilos en el intestino.

45 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ruta epicutánea" significa la administración de un alérgeno a un sujeto mediante la aplicación de este alérgeno en la piel. La ruta epicutánea no requiere el uso de una aguja, jeringuilla o de cualquier otro medio para perforar o alterar la integridad de la capa superficial de la epidermis. El alérgeno se mantiene en contacto con la piel durante un periodo y en condiciones suficientes para permitir que el alérgeno penetre en el estrato córneo de la epidermis. Tras repetidas y/o prolongadas aplicaciones en la piel, el alérgeno puede activar las células de Langerhans y las células dendríticas de la dermis, llevándolas a migrar a los ganglios linfáticos y activar los inmunocitos.

50 El término "tratamiento" comprende una reducción de la infiltración de eosinófilos de la mucosa intestinal en pacientes, lo que conduce a una desaparición de EE. En una realización concreta, el tratamiento es preventivo y destinado a reducir o evitar la aparición o el desarrollo de la EE en un sujeto, en especial en un sujeto alérgico. Dicho tratamiento preventivo generalmente comprende la aplicación repetida del dispositivo antes de los síntomas de EE, o en una etapa temprana de la misma.

En otra realización, el tratamiento es curativo y está destinado a reducir o inhibir la evolución de la enfermedad o a provocar una regresión de la misma.

En una realización preferida, el alérgeno se selecciona de entre alérgenos alimentarios y alérgenos respiratorios.

En una realización preferida, la composición del alérgeno comprende una o más proteínas.

5 En una realización específica, la composición del alérgeno está en forma líquida, tal como una solución o una dispersión de partículas. En ese caso, la administración epicutánea eficaz está garantizada por la migración del alérgeno desde la fase líquida de la composición de alérgenos a la piel para permitir que el alérgeno penetre en el estrato córneo de la epidermis. En una realización concreta, la migración del alérgeno desde la fase líquida de la composición de alérgenos está garantizada por difusión del alérgeno a través de la condensación formada dentro de la cámara herméticamente cerrada, p. ej., como resultado de la transpiración.

10 En otra realización, la composición de alérgenos está en forma anhidra, en especial, en forma de partículas, obtenida, por ejemplo, por liofilización. El uso de proteínas en especial en forma anhidra es ventajosa. De hecho, dichos alérgenos en partículas pueden estar unidos directamente al soporte del dispositivo, evitando así cualquier interacción química o cualquier reacción que pueda perturbar la inmunogenicidad de estas proteínas. Además, el uso de las partículas permite preservar la sustancia en un embalaje adecuado, de tal manera que ya no hay ninguna necesidad de llevar a cabo una preparación improvisada. En este caso, la administración epicutánea de alérgenos
15 realizada en el soporte del parche puede garantizarse por disolución de estos alérgenos en la condensación formada dentro de la cámara herméticamente cerrada.

La composición de alérgenos puede comprender además componentes adicionales, tales como adyuvantes.

En una realización, la composición usada en la presente invención se formula sin ningún adyuvante.

20 En otra realización, la composición de alérgenos utilizada en la presente invención comprende o se aplica con un adyuvante. Dentro del contexto de esta invención, un adyuvante designa cualquier sustancia que actúa para activar, acelerar, prolongar o aumentar las respuestas inmunitarias específicas de antígenos cuando se utiliza en combinación con antígenos específicos. Compuestos adyuvantes que se pueden utilizar en combinación con los alérgenos de la composición comprenden sales minerales, tales como fosfato de calcio, fosfato de aluminio, e hidróxido de aluminio; ADN o ARN inmunostimuladores, tales como oligonucleótidos CpG; proteínas, tales como
25 anticuerpos o proteínas de unión a los receptores de tipo Toll; saponinas p. ej. QS21; citocinas; derivados de dipéptidos de muramilo; LPS; MPL y derivados, incluidos 3D-MPL; GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos); imiquimod; partículas coloidales; adyuvante completo o incompleto de Freund; adyuvante de Ribi o toxina bacteriana p. ej., la toxina del cólera o enterotoxina (LT). El dispositivo de parche para la piel usado en el método de la invención comprende, preferiblemente, un soporte, cuya periferia está adaptada para crear con la piel una cámara herméticamente cerrada. Este apoyo lleva en su cara frente a la piel dentro de la cámara la composición utilizada para disminuir la reactividad de la piel.
30

Preferiblemente, la periferia del soporte tiene propiedades adhesivas y forma una junta hermética para crear con la piel una cámara herméticamente cerrada.

35 En una realización concreta, los alérgenos de la composición se mantienen en el soporte mediante fuerzas electrostáticas y/o de Van der Waals. Esta realización es especialmente adecuada cuando los alérgenos de composición están en forma sólida o anhidra (p. ej., partículas), aunque también se puede utilizar, indirectamente, cuando los alérgenos están en forma líquida.

40 En el contexto de la presente invención, la expresión "fuerza electrostática" designa en general a cualquier fuerza no covalente que involucra cargas eléctricas. La expresión "fuerzas de Van der Waals" designa fuerzas no covalentes creadas entre la superficie del soporte y el alérgeno sólido, y pueden ser de tres tipos: fuerzas de dipolos permanentes, fuerzas de dipolos inducidos y fuerzas de London-Van der Waals. Las fuerzas electrostáticas y las fuerzas de Van der Waals pueden actuar por separado o juntas.

45 A este respecto, en una realización preferida, el dispositivo de parche comprende un soporte electrostático. Como se emplea en el presente documento, la expresión "soporte electrostático" indica cualquier soporte hecho de un material capaz de acumular cargas electrostáticas y/o la generar fuerzas de Van der Waals, por ejemplo, por fricción, calentamiento o ionización, y de conservar dichas cargas. El soporte electrostático comprende normalmente una superficie con cargas espaciales, que pueden dispersarse uniformemente o no. Las cargas que aparecen a un lado o el otro de la superficie del soporte pueden ser positivas o negativas, dependiendo del material que constituye dicho soporte, y del método utilizado para crear las cargas. En todos los casos, las cargas positivas o negativas
50 distribuidas sobre la superficie del soporte producen fuerzas de atracción en materiales conductores o no conductores, permitiendo así mantener el alérgeno. Las partículas también pueden estar ionizadas, produciendo así el mismo tipo de fuerzas electrostáticas de atracción entre las partículas y el soporte.

55 Ejemplos de materiales adecuados para proporcionar soportes electrostáticos son el vidrio o un polímero seleccionado de entre el grupo que comprende plásticos celulósicos (AC, PC), polietileno (PE), tereftalato de polietileno (PET), cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno, poliestireno, policarbonato, poliacrílicos, en especial, poli (metacrilato de metilo) (PMMA) y fluoropolímeros (por ejemplo PTFE). La lista anterior no es en ningún modo restrictiva.

El dorso del soporte puede estar cubierto con una etiqueta que puede desprenderse justo antes de la aplicación. Esta etiqueta hace que sea posible, por ejemplo, almacenar el alérgeno de la composición en la oscuridad cuando el soporte es al menos parcialmente translúcido.

5 La intensidad de la fuerza entre una superficie y una partícula se puede aumentar o reducir mediante la presencia de una película delgada de agua debido a la presencia de humedad. En general, el parche se hace y se mantiene en un lugar seco. La humedad será lo suficientemente baja para permitir que se conserve el ingrediente activo. La tasa de humedad se puede regular para obtener las máximas fuerzas de adhesión. Como se expuso anteriormente, el uso de un soporte electrostático es especialmente ventajoso cuando el alérgeno está en una forma anhidra, p. ej., en forma de partículas. Además, el experto en la materia puede ajustar el tamaño de partícula para mejorar la eficiencia de las fuerzas electrostáticas y/o de Van der Waals, para mantener las partículas sobre el soporte.

10 En una realización específica, el parche comprende un soporte polímero o polimérico recubierto de metal y las partículas de alérgenos de la composición se mantienen en el soporte esencialmente mediante fuerzas de Van der Waals. Preferiblemente, para mantener las partículas en el soporte mediante fuerzas de Van der Waals, el tamaño medio de las partículas es inferior a 60 micrómetros. En otra realización, los alérgenos se mantienen en el soporte mediante un recubrimiento adhesivo en el soporte. El soporte puede estar completamente cubierto con material adhesivo o sólo en parte. Pueden utilizarse diferentes soportes oclusivos como películas de polietileno o de PET recubiertas con aluminio, o PE, PVC o espumas de PET con una capa de adhesivo (acrílico, silicona, etc.).

15 La sustancia en forma de partículas se puede cargar en el soporte mediante un proceso de secado por pulverización, tal como un proceso de electropulverización como se describe en la solicitud de patente internacional n° WO 2009/095591. Un dispositivo de electropulverización utiliza alto voltaje para dispersar un líquido en el aerosol fino. Los alérgenos disueltos en un disolvente se pulverizan a continuación sobre el soporte del parche donde el disolvente se evapora, dejando alérgenos en forma de partículas. El disolvente puede ser, por ejemplo, agua o etanol, según el tiempo de evaporación deseado. El experto en la materia puede seleccionar otros disolventes. Este tipo de procedimiento para aplicar sustancias en el soporte del parche permite partículas de tamaño nanométrico y monométrico con un reparto regular y uniforme de las partículas en el soporte. Esta técnica se adapta a cualquier tipo de parche tal como un parche con soporte que comprende polímero aislante, polímero dopado o polímero recuperado con capa conductora. Preferiblemente, el soporte comprende un material conductor.

20 En otra realización, la periferia del soporte se cubre con un polímero hidrófilo anhidro, capaz de formar una película adhesiva de hidrogel por contacto con la piel humedecida (como se describe en la solicitud de patente internacional n° WO 2009/050403). En esta realización, la piel tiene que humedecerse antes de la aplicación del parche. Cuando el hidrogel entra en contacto con la piel humedecida, las partículas de polímero absorben el líquido y se vuelven adhesivas, creando de este modo una cámara herméticamente cerrada cuando se aplica el parche sobre la piel. Ejemplos de dichos hidrogeles incluyen polividona, poliacrilato de Na, copolímero de éter metil-vinílico y anhídrido maleico.

30 En otra realización concreta, el alérgeno de la composición líquida se mantiene en el soporte del parche en un depósito de material absorbente. La composición puede consistir en una solución de alérgeno o en una dispersión de los alérgenos, por ejemplo, en glicerina. El material adsorbente se puede hacer, por ejemplo, de acetato de celulosa.

40 El soporte puede ser rígido o flexible, puede o no ser hidrófilo, y puede o no ser translúcido, dependiendo del material constituyente. En el caso del vidrio, el soporte puede hacerse resistente a la rotura por unión de una hoja de plástico al vidrio.

45 En una realización, el soporte del parche contiene una zona transparente que permite observar directamente y controlar la reacción inflamatoria, sin tener que quitar necesariamente el parche. Los materiales transparentes adecuados incluyen película de polietileno, película de poliéster (tereftalato de polietileno), policarbonato y cada película o material biocompatible transparente o traslúcido.

En una realización concreta, la porción del soporte que lleva el alérgeno no está en contacto directo con la piel. En esta realización, la altura de la cámara definida por el soporte, la periferia del soporte y la piel está en el intervalo de 0,1 mm a 1 mm.

55 El método de la invención implica normalmente la aplicación repetida de un dispositivo según la invención al sujeto como se describió anteriormente, que conduce a una disminución progresiva de la reactividad de la piel en el sujeto.

El experto en la materia puede adaptar la dosis específica de alérgeno, así como el número de aplicaciones y la duración del contacto, en función del sujeto, la naturaleza de la preparación de alérgeno, el tipo de dispositivo de parche usado, etc.

La cantidad de alérgenos de la composición en cada parche está normalmente comprendida en el intervalo de 0,1 a 1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de superficie de parche, preferiblemente en el intervalo de 20 a 500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de superficie de parche, más preferiblemente en el intervalo de 20 a 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de superficie de parche. La superficie del parche está comprendida en el intervalo de 1 cm^2 a 10 cm^2 , preferiblemente en el intervalo de 1 cm^2 a 5 cm^2 .

Para la aplicación, los dispositivos de parche pueden aplicarse directamente a la piel, sin ningún pretratamiento, preferiblemente en una parte sin pelo del cuerpo. Alternativamente, la piel puede tratarse antes de la aplicación del dispositivo, para interrumpir el estrato córneo, para eliminar los pelos o simplemente para provocar la hidratación de la piel, en el sitio de contacto con el dispositivo de parche.

- 5 Como se describe en la sección experimental, el método de la invención da como resultado una disminución progresiva de eosinófilos en la mucosa intestinal del sujeto.

La presente invención también se refiere al uso de un dispositivo de parche para la piel como se describió anteriormente, en la producción de una composición para la prevención o el tratamiento de la EE en un sujeto.

Los ejemplos siguientes se ponen para ilustración y no a modo de limitación.

10 Ejemplos

Métodos

Diseño del estudio

- 15 La viabilidad y eficacia de EPIT para tratar la esofagitis eosinofílica (EE) se evaluó en un modelo de ratones sensibilizados al cacahuete. Después de un período de sensibilización, los animales se dividieron en 2 grupos: no tratados (grupo NT) y tratados semanalmente por vía epicutánea usando el sistema de administración epicutánea (SAE) como se ha descrito posteriormente (EPIT), durante un total de 8 semanas. Un grupo de referencia (C) también se constituyó con animales no sensibilizados. Se tomaron muestras de sangre para análisis al principio y al final de los experimentos, junto con los análisis histológicos después de la prueba de provocación oral con alérgenos de cacahuete.

20 Animales y extractos de proteínas

- Ratones BALB/c hembra (n = 30) de cuatro semanas adquiridos de Charles River Laboratories (Francia) se sensibilizaron a proteínas del cacahuete. El uso de ratones BALB/c como modelo murino de sensibilización a proteínas de cacahuete se describió en Adel-Patient *et al.*, 2005. Este modelo debería reproducir la especificidad fina de IgE y los síntomas que se observan en seres humanos alérgicos tras la prueba de provocación. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con las normas de la Comunidad Europea de cuidado de los animales y con el permiso 92-305 de los Servicios Veterinarios franceses.

El extracto de proteína de cacahuete (EPC) utilizado se adquirió en los laboratorios de Greer (EE.UU).

Protocolo de sensibilización

- 30 Veinte ratones BALB/c recibieron 1 mg de EPC homogeneizado mezclado con 10 µg de toxina del cólera (TC) en los días 1, 6, 12, 18, 24, 30 mediante sobrealimentación sondas intragástricas. Se extrajeron sueros del plexo venoso retroorbital el día 43, se centrifugaron y las muestras se almacenaron a -20°C hasta su análisis ulterior. Se extrajo sangre a los ratones no tratados previamente los mismos días (n = 10). Se controló la sensibilización por los parámetros biológicos como se definió anteriormente.

Protocolo de Tratamiento (EPIT)

- 35 El EPIT se llevó a cabo una vez a la semana durante 8 semanas de la siguiente manera:

- 40 Se anestesiaron los ratones por vía intraperitoneal con cetamina y xilacina y se rasuraron con una maquinilla eléctrica y crema de depilación. Al día siguiente, se colocaron en el lomo del ratón dispositivos de parche dérmico con un soporte que comprende un hidrogel formado con una solución que contiene 100 µg de EPC, estando adaptada la periferia de dicho soporte para crear con la piel del ratón una cámara herméticamente cerrada, y se mantuvieron con un vendaje durante 48 horas.

Se tomaron muestras de sangre cada 2 semanas durante EPIT y al final del tratamiento (D98) con el fin de medir la respuesta serológica.

Prueba de provocación de alimento con alérgeno y muestreo del esófago

- 45 Al final del tratamiento, se alimentó a los ratones exclusivamente con la semilla de cacahuete durante 3 días consecutivos. A continuación, se reintrodujo alimento normal y los ratones recibieron 50 mg de polvo de cacahuete por administración intragástrica durante 3 días consecutivos. A continuación, se sacrificaron los ratones y se extrajeron los esófagos y se fijaron en formalina al 10% tamponada neutra, se hicieron inclusiones en parafina y se cortaron en secciones de 5 µm. Se prepararon extensiones y se colorearon con Hemalun Eosina Safran.

Análisis histológicos (eosinófilos en el esófago)

Un anatómo-patólogo certificado por ECVP (Escuela Europea de Patólogos Veterinarios) analizó a ciegas extensiones coloreadas. Se hizo una primera lectura descriptiva para cada extensión, a continuación se cuantificaron los eosinófilos en 6 campos representativos. Los resultados se expresaron como eosinófilos/mm² de área de tejido.

5 Cuantificación de IgE, IgG1, IgG2a específicas

Se extrajeron muestras de sangre de plexo venoso retroorbital antes y durante la inmunoterapia y los plasmas se almacenaron a -30°C hasta los análisis ulteriores.

- 10 Un ELISA cuantitativo, validado utilizando directrices de la FDA 2001, se utilizó para IgE, IgG1 e IgG2a específicas. En resumen, placas de microvaloración se recubrieron con EPC a una concentración de 10 µg/ml. Se dispensaron diluciones en serie de 100 µl de cada suero por pocillo y se incubaron durante 24 horas a 4°C. Se utilizó como trazador un anticuerpo anti-ratón IgG1 o IgG2a marcado con fosfatasa alcalina (Serotec, Inglaterra). Se utilizó reactivo (pNPP) (Sigma, Francia) como sustrato enzimático. Se cuantificaron IgE, IgG1 e IgG2a específicas por comparación con las curvas de respuesta obtenidas con un ensayo de IgE, IgG1 o IgG2a total realizado en condiciones idénticas utilizando una fase sólida recubierta con un anticuerpo anti-IgE, anti-IgG o anti-IgG2a de ratón
- 15 (Serotec, Inglaterra) en lugar de proteínas de cacahuete, que es complementaria a los trazadores. Se obtuvieron patrones de inmunoglobulina de ratón de Serotec.

Análisis estadístico

- 20 Para análisis estadístico se utilizó el programa informático Graph Pad (San Diego, EE.UU.). Se analizaron datos serológicos utilizando análisis de la variancia (ANOVA) y la prueba de Dunnett cuando se comparan los ratones tratados con referencias, o utilizando ANOVA y la prueba de Tukey cuando se comparan todos los grupos entre sí. Para el recuento de eosinófilos, los datos se expresan como media ± SD. Se determinó la significación estadística comparando diferentes grupos de ratones utilizando la prueba de la t.

Resultados

Respuesta serológica

- 25 IgE e IgG1: La sensibilización a cacahuete se caracterizó especialmente por una producción de IgE específica el día 43 como se muestra en la figura 1. Después de EPIT, la IgE específica se redujo significativamente en el grupo PE (0,139 ± 0,01 µg/ml) en comparación con el grupo NT (0,166 ± 0,01 µg/ml) (p <0,05). Además, durante la inmunoterapia, no se observó ninguna modificación de IgG1 específica (datos no mostrados).

- 30 IgG2a: IgG2a específica aumentado significativamente en los ratones tratados después de 8 semanas de EPIT (figura 2) en comparación con los ratones NT (figura 2), respectivamente 14,96 ± 0,60 frente a 4,73 ± 1,75 µg/ml (p <0,05).

- 35 Para confirmar la desviación inmunitaria de un perfil Th2 dominante a un perfil Th2/Th1 equilibrado, se evaluó la relación IgG1/IgG2a para cada grupo. La relación IgG1/IgG2a disminuyó sólo para el grupo de EP (de 0,036 a 0,006) no para el grupo NT (de 0,038 a 0,041), mostrando un refuerzo del perfil Th1 para obtener un perfil Th2/Th1 más equilibrado.

Análisis histológicos: Cuantificación de eosinófilos

- 40 Se provocó esofagitis eosinofílica en ratones NT sensibilizados como se ilustra en la figura 3 donde se pudo observar un importante número de eosinófilos. La infiltración eosinofílica fue significativamente mayor en los ratones NT sensibilizados (136 ± 32 eosinófilos/mm²) en comparación con los ratones de referencia (7 ± 3 eosinófilos/mm²) (p <0,01) (figura 4).

El tratamiento epicutáneo disminuyó significativamente el número de eosinófilos hasta un valor promedio de 50 ± 12 eosinófilos/mm² (p <0,05) (figura 4).

Conclusión

- 45 El tratamiento epicutáneo que conduce a una desviación inmunitaria desde un perfil de Th2 dominante a un perfil de Th2/Th1 reequilibrado parece eficaz para prevenir la esofagitis eosinofílica en un modelo preclínico de ratones sensibilizados a cacahuetes.

Referencias

1. Furuta G.T., Liacouras C.A., Collins M.H., *et al.* *Gastroenterology* 2007; 133:1342-1363.
2. Cherian S., Smith N.M., Forbes D.A. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91:1000-1004.
3. Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E., *et al.* *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3:1198-1206.
- 5 4. Spergel, Jonathan M.; Brown-Whitehorn, *et al.* *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48:30-36.
5. Noel R.J., Putnam P.E., Rothenberg M.E. *N. Engl. J. medicamento.* 2004; 351:940-941.
6. Straumann A., Spichtin H.P., Grize L., *et al.* *Gastroenterology* 2003; 125:1660-1669.
7. Rothenberg M. *J. Clin. allergy Immunol.* 2004; 113:11-28.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición que comprende un alérgeno que provoca una reacción inmunitaria cutánea, en la preparación de una composición para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en un sujeto mediante la aplicación de dicho dispositivo en la piel en condiciones que permiten el contacto entre dicha composición y la piel.
5
2. El uso según la reivindicación 1, en donde la aplicación de dicho dispositivo de parche para la piel a la piel provoca una disminución de la infiltración eosinofílica en el esófago y el intestino del sujeto.
3. El uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho sujeto padece alergia a uno o más alérgenos alimentarios y/o aeroalérgenos.
- 10 4. El uso según la reivindicación 1 a 3, en donde dicho alérgeno es un alérgeno alimentario o respiratorio, o una combinación de los mismos.
5. El uso de la reivindicación 4, en donde el alérgeno se selecciona a partir de leche, huevo, trigo, soja, cacahuetes, polen y ácaros del polvo doméstico.
6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde se aplican más de un alérgeno sobre la piel mediante uno o más dispositivos de parche, por separado, sucesiva o simultáneamente.
15
7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alérgeno está en forma anhidra.
8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho método implica una aplicación repetida del dispositivo de parche para la piel.
9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición contiene además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
20
10. Un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición que comprende un alérgeno que provoca una reacción inmunitaria cutánea, para su uso en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en un sujeto por aplicación epicutánea del dispositivo en la piel de un sujeto con sensibilidad a dicho alérgeno.
11. El dispositivo de parche para su uso según la reivindicación 10, en donde el dispositivo de parche es un dispositivo de parche oclusivo y el alérgeno está en forma anhidra y se adhiere al parche mediante fuerzas electrostáticas.
25
12. El dispositivo de parche según la reivindicación 10 u 11, que comprende uno o más alérgenos, seleccionados de leche, huevos, trigo, soja, cacahuetes, polen y ácaros del polvo doméstico.
13. Un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición que comprende un alérgeno que provoca una reacción inmunitaria cutánea, para su uso en la prevención o la reducción del riesgo de esofagitis eosinofílica en un sujeto alérgico por aplicación epicutánea del dispositivo en la piel de dicho sujeto.
30

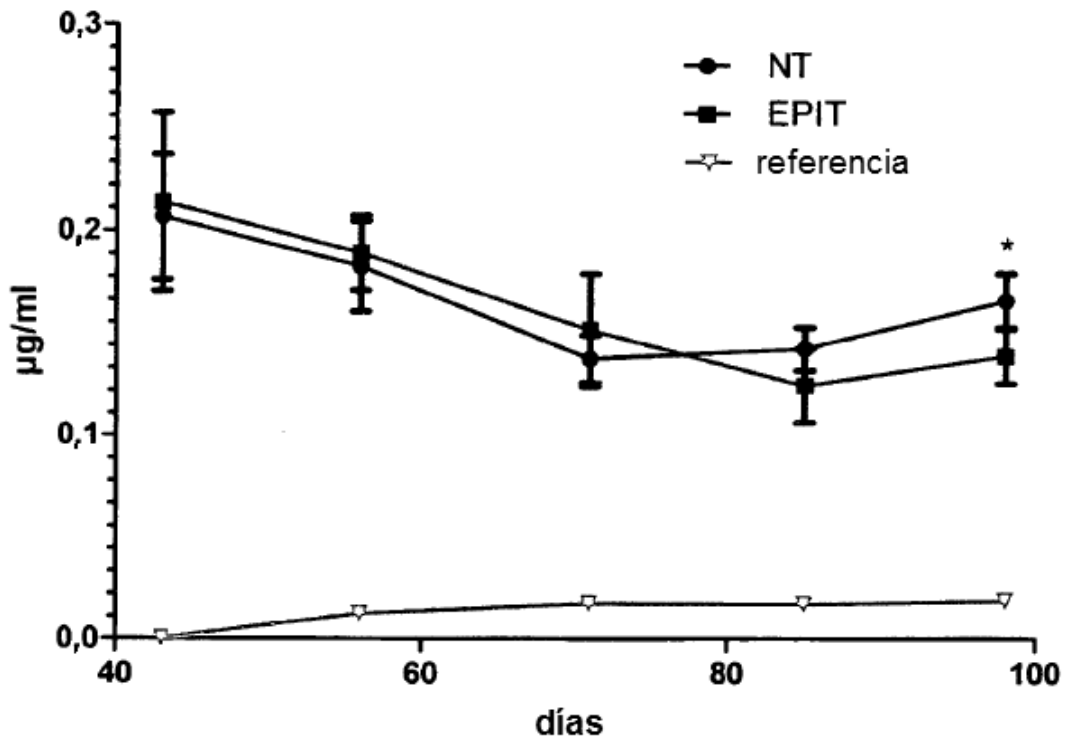


Figura 1

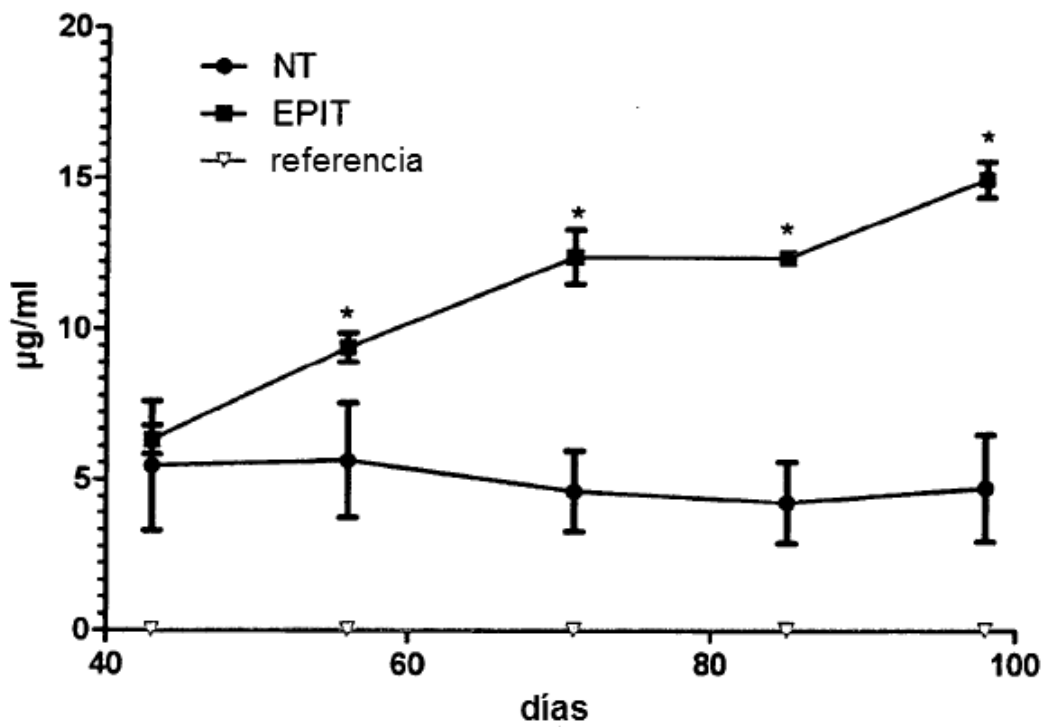


Figura 2

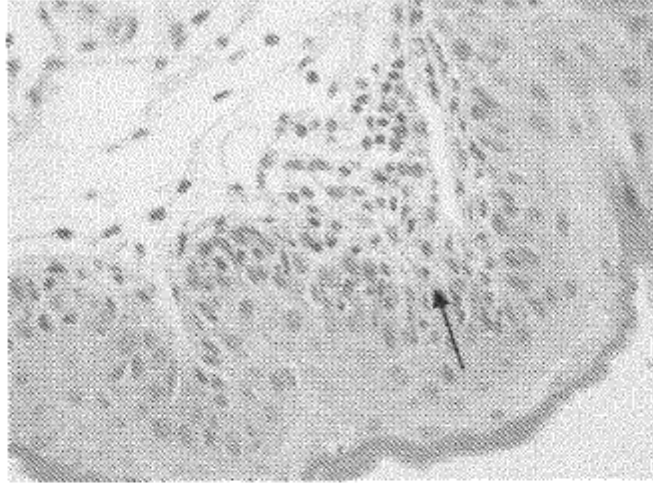


Figura 3

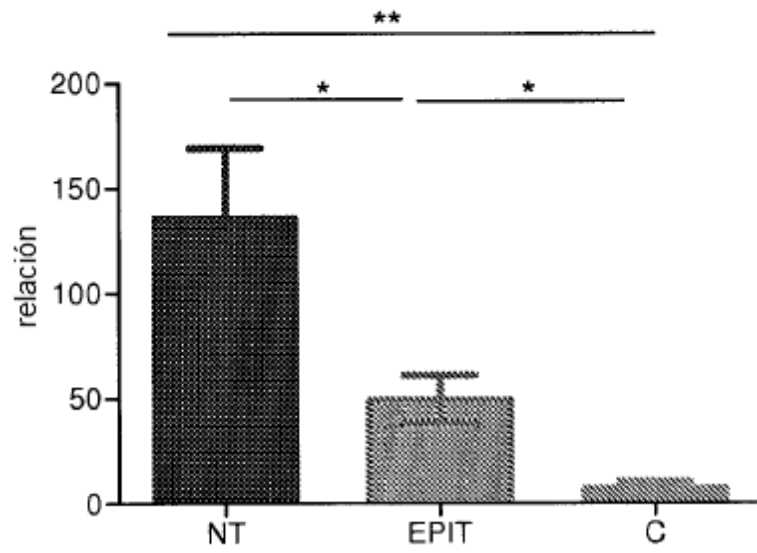


Figura 4