

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 550**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 39/35</b>	(2006.01)
<b>A61K 39/36</b>	(2006.01)
<b>A61K 39/39</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 37/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 39/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2010 PCT/EP2010/058663**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10146171**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2010 E 10725740 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2442828**

54 Título: **Nueva manera de administrar alérgeno en inmunoterapia específica con alérgenos**

30 Prioridad:

**19.06.2009 EP 09163261**

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

**24.03.2017**

73 Titular/es:

**ALK-ABELLÓ S.A. (50.0%)**  
**C/ Miguel Fleta 19**  
**28037 Madrid, ES y**  
**SASTRE DOMÍNGUEZ, JOAQUÍN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SASTRE DOMÍNGUEZ, JOAQUÍN y**  
**RICO NIETO, PILAR**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 606 550 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

Nueva manera de administrar alérgeno en inmunoterapia específica con alérgenos

5 **Campo técnico**

**[0001]** La presente invención pertenece al campo técnico de la desensibilización de un individuo alérgico a un alérgeno que causa una respuesta inmune alérgica mediada por la IgE en el individuo.

10 **Antecedentes**

**[0002]** La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA), también conocida como vacunación antialérgica específica (VAE), es un programa de vacunación usado en el tratamiento de individuos que padecen una enfermedad alérgica mediada por la IgE. Mediante dicha vacuna, el objetivo es reducir de manera permanente la sensibilidad del individuo hacia el alérgeno causante de la enfermedad alérgica.

**[0003]** En principio, se pueden aplicar diferentes vías de administración para la administración del alérgeno al individuo, pero, hasta la fecha, solo la vía de inyección subcutánea y la vía de administración sublingual han demostrado ser tanto clínicamente seguras como clínicamente eficaces.

20

**[0004]** La inmunoterapia específica subcutánea con alérgenos (ITSC) se considera suficientemente segura, pero siempre está presente la posibilidad de que se produzca una reacción adversa. Hay varios tipos de reacciones adversas que se producen con la ITSC, tanto locales como sistémicas. Aunque estas reacciones son poco frecuentes, pueden ser mortales. Las reacciones locales se producen en la zona de inyección, y se pueden dividir en las reacciones que se producen antes (reacciones inmediatas) y después de los 30 min posteriores a una inyección (reacciones tardías). Por lo general, están mediadas por la IgE, y las reacciones tardías pueden iniciarse varias horas más tarde con edema local, eritema (enrojecimiento), picor y dolor. Las reacciones locales mayores pueden estar asociadas con la reacción del complejo de IgG (Arthrus), que se manifiesta por dolor, sensibilidad y endurecimiento. Las reacciones sistémicas tienen una baja incidencia y sus manifestaciones pueden incluir: urticaria, angioedema, aumento de los síntomas respiratorios (nasales o pulmonares), aumento de los síntomas oculares e hipotensión.

**[0005]** Debido a estos problemas de seguridad con la administración subcutánea del alérgeno, el programa de vacunación se inicia mediante una fase de dosificación creciente, en la que se administran dosis crecientes del alérgeno en intervalos de, por lo general, 3 a 7 días entre cada administración hasta que se alcanza la dosis de tratamiento (dosis de mantenimiento), que se considera la dosis eficaz y tolerable en la mejora de los síntomas asociados con la exposición posterior al alérgeno causante (Bousquet *et al.*, 1998). En cada administración subcutánea, es necesario que el paciente se encuentre bajo la observancia de personal médico cualificado, debido al riesgo de padecer reacciones adversas al tratamiento. Por lo general, las inyecciones en la fase de dosificación creciente (fase de acumulación) se administran en forma de inyecciones individuales semanal o bisemanalmente durante un período de 3 a 6 meses, por lo general, de aproximadamente 4 meses. Una vez que se ha alcanzado la dosis terapéuticamente eficaz (dosis de mantenimiento), la vacuna contra el alérgeno puede administrarse con menor frecuencia, tal como mensualmente, cada seis semanas o, finalmente, dos veces al mes. La vacunación mensual a bimensual suele continuarse durante 3 a 5 años. Este proceso reduce la respuesta alérgica que, de lo contrario, se desencadenaría por la exposición al alérgeno.

**[0006]** A pesar de las claras ventajas de la ITA, no es un principio de tratamiento ampliamente usado para combatir las enfermedades alérgicas mediadas por la IgE, en tanto en cuanto solo un pequeño porcentaje de pacientes alérgicos se somete a este tratamiento. Las molestias son una de las principales razones de la interrupción del ITA. En particular, la adhesión al alérgeno administrado por vía subcutánea en el tratamiento de ITA es problemática debido a las limitaciones de tiempo, a las reacciones adversas y a las molestias.

**[0007]** Las estrategias para mejorar la seguridad, la eficacia y la observancia de la ITSC siguen siendo objeto de varios estudios. Por ejemplo, los esfuerzos se han centrado en la incorporación de fases de dosificación creciente (acumulación) más rápidas para alcanzar la dosis de mantenimiento mediante el uso de un menor número de inyecciones y, por lo tanto, en un período de tiempo más corto, tal como mediante la aplicación en pautas bien rápida o en grupos (Cox L. 2008). Con las pautas de dosificación rápida, se administran múltiples inyecciones diariamente o con una interrupción de unos cuantos días, en las que se alcanza una dosis de mantenimiento después de 1 o varios días. Sin embargo, hay desventajas en las pautas de inmunoterapia aceleradas debido al riesgo potencialmente superior de las reacciones sistémicas, y a la necesidad de aumentar el tiempo y los recursos de personal en la instalación médica (Cox L. 2008) y no se alcanza una dosis de mantenimiento tan alta como en la ITSC convencional. La dosificación en grupos consiste en 2 o más inyecciones al día, pero las visitas normalmente son 1 o 2 días a la semana. La dosis de mantenimiento con la dosificación en grupos, por lo general, no se logra tan rápidamente como con la rápida, pero en comparación con las pautas convencionales, no parece haber un aumento de la incidencia de las reacciones sistémicas.

**[0008]** Las pautas de inmunoterapia aceleradas ofrecen la ventaja de lograr los beneficios clínicos de la ITA antes, a la vez que requieren menos tiempo del paciente, debido a una reducción del número de visitas a un centro médico durante la fase de dosificación creciente. Los cambios en parámetros objetivos asociados con la inmunoterapia eficaz también se observan antes con las pautas aceleradas. La desventaja de las pautas de inmunoterapia aceleradas son que pueden estar asociadas con un mayor riesgo, en particular, con los aeroalérgenos en los que la inmunoterapia acelerada se suele asociar con una mayor incidencia de reacciones adversas.

**[0009]** Otra metodología de disminución de las reacciones adversas asociadas con la ITSC es el uso de alérgenos modificados, tales como extractos de alérgenos modificados con glutaraldehído. Estas vacunas mantienen o aumentan el reconocimiento de los anticuerpos IgG, al tiempo que reducen significativamente la reactividad de la IgE, lo que permite el acortamiento de la fase de acumulación, así como la administración de dosis de mantenimiento más altas que con los alérgenos no modificados (Casanovas M. *et al.* 2006). Los alérgenos modificados se pueden administrar como cuatro inyecciones antes de cada estación con una reducción significativa de los síntomas y de la necesidad de medicación.

**[0010]** Sin embargo, todavía es muy deseable reducir las reacciones adversas y aumentar la observancia del tratamiento por parte del paciente mediante la reducción del número de visitas a un centro médico durante la fase de dosificación creciente y, preferentemente, también durante la fase de mantenimiento, manteniendo a la vez la eficacia relevante clínica establecida de la ITSC.

### Sumario de la invención

**[0011]** Los presentes inventores han encontrado que, sorprendentemente, es posible reducir significativamente el número de dosis de la fase de dosificación creciente de la ITSC, sin dejar de lograr un buen perfil de seguridad en comparación con el tratamiento de ITSC convencional, siempre que la vacuna antialérgica se administre, preferentemente de forma continua, a un caudal significativamente inferior al tejido subcutáneo de un individuo que la necesite y durante un período de tiempo más largo que el utilizado normalmente con inyecciones en bolo subcutáneas. La administración lenta del alérgeno se puede realizar ventajosamente por medio de una bomba de infusión.

**[0012]** Sin limitarse a una teoría en particular, los inventores hacen hincapié en que la distribución lenta de la vacuna antialérgica al tejido subcutáneo previene la activación potente del complejo de inflammasoma y confiere una liberación sostenida del alérgeno al tejido, que, a su vez, puede inducir respuestas de tolerancia al alérgeno.

**[0013]** Se debe tener en cuenta que, cuando se administra una composición de alérgeno, se sabe que las primeras dosis inducen una potente respuesta alérgica mediada por los linfocitos Th2, mientras que tras la aparición de las respuestas reguladoras, hay un cambio en las respuestas de los linfocitos Th1, cuando la ITSC continúa durante un período prolongado de tiempo. La activación potente de la inflammasoma en las primeras dosis representará, por tanto, un mayor riesgo para la aparición de reacciones adversas (activación de los linfocitos Th2). Se cree que mediante la administración de la composición alérgica con un caudal bajo durante un período más largo que el que se aplica normalmente con la inyección subcutánea (inyección en bolo), la activación de la inflammasoma se puede reducir al mínimo. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que la composición alérgica se difunde lentamente en los tejidos circundantes, reduciendo así los daños tisulares, y reduciendo al mínimo la activación de la inflammasoma y creando un depósito de alérgenos que, mediante la estimulación continua del sistema inmune, inducirá una respuesta de linfocitos Th3. Una respuesta inmune mediada por los linfocitos Th3 se considera el tipo deseable de respuesta inmune en la ITSC con el objetivo de lograr una reducción clínicamente relevante de los síntomas alérgicos (Nouri-Aria KT *et al.* 2008). Una vez establecido el salto a un perfil de linfocitos Th1, se puede aplicar la inmunoterapia convencional, tal como por inyección subcutánea directa, sin el riesgo de reacciones adversas.

**[0014]** Además, los inventores también han encontrado que el cambio de la administración de la vacuna antialérgica mediante la administración con bomba de infusión a inyección en bolo subcutáneo es posible sin ningún problema de seguridad. Es decir, los presentes inventores han reconocido una mejor manera de realizar la ITSC que incluye la administración mediante infusión subcutánea de la composición alérgica en la fase de dosificación creciente, mientras que la composición alérgica se puede seguir administrando de la manera actual, en inyecciones en bolo subcutáneo.

**[0015]** Por ejemplo, ha sido posible reducir el número de administraciones en la fase de dosificación creciente de aproximadamente 7 a 15 administraciones en total hasta aproximadamente 2 a 4 administraciones en total mediante el uso de la nueva manera de administrar la composición alérgica, dando lugar así a una duración significativamente inferior de la fase de dosificación creciente que permite que la fase de dosificación creciente se complete en un período de tiempo de 2 a 4 semanas.

**[0016]** El número de administraciones puede depender hasta cierto punto de la formulación particular de la composición alérgica, así como de su contenido de alérgenos. Sin embargo, se observó que era posible reducir el

número de administraciones hasta solamente 2-3 para todas las diversas composiciones de alérgenos ensayadas, lo que indica que este nuevo concepto de ITSC se ha de reconocer como un concepto general para reducir el número de administraciones en las fases de dosificación crecientes para todos los tipos de vacunas antialérgicas normalmente aplicadas en la ITSC.

5

**[0017]** Las bombas de infusión se han usado ampliamente para la administración subcutánea de diferentes fármacos y durante varios años. La bomba de jeringa portátil fue inventada por Wright en 1979 para administrar desferrioxamina a los pacientes con talasemia. El mismo año, Russell sugirió su uso para infusiones en la enfermedad maligna terminal. La infusión subcutánea continua de fármacos mediante una pequeña bomba portátil (a

10

veces denominada "impulsor de jeringa") es un avance importante en el cuidado terminal, en particular, para el control de los síntomas, incluso en el hogar. Se ha usado en el alivio de la inmunodeficiencia por terapia de reemplazo de IgG (Gardulf A. *et al.*, 2001). Ventajosamente, el paciente puede permanecer totalmente ambulatorio, y la bomba es pequeña, portátil y funciona a pilas.

**[0018]** La terapia de infusión subcutánea continua de insulina también se ha usado en el tratamiento de la alergia cutánea a la insulina, en la que se desarrollan ronchas en la piel con picor en la zona de la inyección de la insulina como una respuesta inmunológica a la insulina inyectada (Nagai *et al.*, 1997). Algunos pacientes, además de la respuesta alérgica local también desarrollan reacciones sistémicas, tales como el choque anafiláctico, tras las inyecciones en bolo de insulina. Por ejemplo, se aplicó la terapia de infusión subcutánea continua de insulina para el

20

25

30

35

tratamiento de un paciente diabético con síntomas cutáneos, así como sistémicos, en una respuesta inmune alérgica tras la inyección en bolo de insulina mediante el uso de una velocidad basal inicial y aumentando lentamente la dosis de insulina, tal como 0,01 U/h el primer día, 0,02 U/h el segundo día, 0,05 U/h el tercer día, duplicando luego la dosis todos los días hasta 0,8 U/h tras 7 días, y finalmente 1 U/h el octavo día y 1,3 U/h el noveno día (Castera *et al.*, 2005). Como concluyeron los autores, no se mostró la desensibilización real indicada por el ensayo cutáneo

40

negativo a la insulina de sensibilización y la reducción de los anticuerpos IgE específicos a la insulina de sensibilización, sino que el efecto se debió más bien a la inducción de la tolerancia (Castera *et al.*, 2005). Además, se trató con insulina otro paciente diabético con síntomas alérgicos tras el tratamiento con insulina usando infusión subcutánea continua a través de una bomba de acumulación de forma gradual hasta la dosis necesaria de tratamiento de la diabetes. Se concluyó que este tratamiento redujo los síntomas locales y sistémicos en la alergia

45

50

inducida por la insulina, pero que los síntomas sugieren una hipersensibilidad de tipo III, que no responde a la desensibilización (Moyes V. *et al.*, 2005). Así pues, el principio de uso de la infusión subcutánea continua se ha usado en la administración de insulina a pacientes diabéticos que presentan una reacción alérgica hacia la insulina inyectada por vía subcutánea con el fin de administrar la dosis requerida para el tratamiento de la diabetes y, al mismo tiempo inducir una mejor tolerancia a la insulina.

**[0019]** Ni en el campo de la inmunoterapia específica con alérgenos ni en el campo de la terapia de vacunación, se ha informado de experiencia previa alguna con esta forma de administración de una composición alérgica.

**[0020]** Ventajosamente, el nuevo modo de administrar la composición alérgica en la ITSC tiene el efecto de que, en comparación con la ITSC convencional, es posible:

- aumentar la observancia del tratamiento por parte del paciente en tanto en cuanto el número de dosis/administraciones de dosis individuales necesario para alcanzar la fase de mantenimiento se reduce, lo que, a su vez, permite la reducción significativa del número de visitas del paciente a un centro médico;

- aumentar el perfil de seguridad de la ITSC en tanto en cuanto se reduce el número de respuestas inmediatas y retardadas asociadas con la inmunoterapia con alérgenos;

- reducir los errores en la administración de la ITSC en tanto en cuanto se requiere un menor número de viales con diferentes dosis de vacuna antialérgica, tal como un solo vial o dos viales con diferentes concentraciones de alérgeno en lugar de toda una serie de viales con dosis crecientes de la composición alérgica, reduciendo así el riesgo de que el personal médico aplique un vial erróneo.

**[0021]** Por consiguiente, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición alérgica que comprende un alérgeno de inhalación o un alérgeno de veneno asociado con una alergia mediada con la IgE, formulada para que sea adecuada para la administración subcutánea, para su uso en inmunoterapia específica subcutánea con alérgenos, que comprende una fase de dosificación creciente y una fase de mantenimiento, y se administra una dosis de la composición alérgica en la fase de dosificación creciente a un individuo que la necesita mediante el uso de infusión subcutánea usando un flujo continuo a un caudal no superior a 0,05 ml/min durante un período en el intervalo de 5 a 180 minutos, teniendo la dosificación creciente una duración de 2 a 6 semanas y siendo el número de administraciones de las dosis individuales de la fase de dosificación creciente de 2 a 4.

**[0022]** El caudal que no supera los 0,05 ml/min se puede proporcionar mediante una bomba de infusión que funciona a un caudal no superior a 0,05 ml/min.

65

**Descripción detallada**

*En el presente documento, se usan las siguientes definiciones:*

- 5 **[0023]** La expresión "composición alérgica" pretende definir cualquier composición que contenga uno o más alérgenos individuales, incluyendo alérgenos aislados de una fuente alérgica biológica o alérgenos producidos de forma recombinante, así como variantes hipoalérgicas de los mismos. La composición alérgica se puede presentar en forma de "lista para su uso" o puede requerir la disolución o la dilución antes de su administración.
- 10 **[0024]** La expresión "vacuna antialérgica" se refiere a una composición alérgica final lista para ser administrada a un individuo que la necesita.
- [0025]** La expresión "inmunoterapia específica subcutánea con alérgenos (abreviada como ITSC)" se refiere a la desensibilización de un individuo alérgico que tiene una enfermedad alérgica mediada por la IgE, en la que se administran uno o más de los alérgenos a los que el individuo está sensibilizado en repetidas ocasiones como
- 15 inyecciones en bolo individuales por vía subcutánea durante un período de varios meses/años con el objetivo de lograr una reducción clínicamente relevante de la puntuación de los síntomas alérgicos. Por lo general, el tratamiento se inicia con una fase de dosificación creciente, seguida de una fase de mantenimiento.
- 20 **[0026]** La expresión "fase de dosificación creciente" significa un período de tratamiento durante el que las dosis de la composición alérgica se administran en dosis gradualmente crecientes para alcanzar un nivel de dosis completa, que luego se usa en la siguiente fase de mantenimiento. La fase de dosificación creciente finaliza cuando se alcanza dicho nivel de dosis completa, es decir, inmediatamente después de la administración de la primera dosis completa.
- 25 **[0027]** La expresión "fase de mantenimiento" significa un período de tratamiento de continuación de la fase de dosificación creciente y durante el que se administra una dosis completa de la composición alérgica, comenzando la fase de mantenimiento inmediatamente después de la administración de la primera dosis completa.
- 30 **[0028]** La expresión "tratar o tratamiento" significa curar parcial o completamente, aliviar los síntomas o inhibir las causas de los síntomas.
- [0029]** La expresión "enfermedad alérgica mediada por la IgE" designa el tipo de alergia que se caracteriza por la presencia de anticuerpos específicos del alérgeno de la clase IgE en circulación y en la superficie de los mastocitos
- 35 y basófilos. Por lo general, normalmente se observa una inflamación pronunciada de la mucosa del órgano diana. Los síntomas clínicos importantes de la alergia mediada por la IgE incluyen secreción nasal, picor, drenaje, ronchas (urticaria), eczema, hinchazón de la cara, vómitos, diarrea, respiración ruidosa o sibilancias, y se manifiesta en enfermedades como el asma alérgica, fiebre del heno, rinitis alérgica, eczema alérgico y trastornos gastrointestinales alérgicos. La alergia es específica en el sentido de que un individuo está sensibilizado a uno o varios alérgenos en
- 40 particular de una fuente alérgica, mientras que el individuo no muestra necesariamente una reacción alérgica a otros alérgenos de la misma fuente alérgica o a alérgenos de otro tipo de fuente alérgica asociada con la alergia mediada por la IgE.
- [0030]** La expresión "administrar lentamente o administración lenta de una composición alérgica" se entiende,
- 45 en el presente documento, que denota que la composición alérgica se administra al tejido subcutáneo con un caudal significativamente inferior, tal como al menos de 5 a 10 veces inferior al aplicado normalmente con una inyección en bolo subcutánea convencional, en la que una cantidad de 0,1 a 0,5 ml de la composición alérgica normalmente se administra durante unos cuantos segundos hasta un máximo de 30 segundos. Este caudal aplicado de manera convencional corresponde aproximadamente a un actual de aproximadamente 0,4 ml a 1 ml/min. Se ha
- 50 de entender que, en el presente contexto, la administración lenta de la composición alérgica al tejido subcutáneo no incluye formulaciones transdérmicas o transcutáneas de la composición alérgica.
- [0031]** Las expresiones "suministrar lentamente o suministro lento", en el presente documento, pretenden incluir que la composición alérgica se suministra al tejido subcutáneo con un caudal significativamente inferior, tal como
- 55 al menos de 5 a 10 veces inferior, al que se aplica normalmente con la inyección en bolo subcutánea convencional, en la que normalmente se administra una cantidad de 0,1 a 0,5 ml de la composición alérgica durante unos cuantos segundos hasta un máximo de 30 segundos. Este caudal aplicado convencional corresponde aproximadamente a un caudal de aproximadamente 0,4 ml a 1 ml/min. Se ha de entender que, en el presente contexto, el suministro lento de la composición alérgica al tejido subcutáneo no incluye formulaciones
- 60 transdérmicas ni transcutáneas de la composición alérgica.
- [0032]** Las expresiones "administración de la composición alérgica" y "suministro de la composición alérgica" son, en el presente contexto, en cierta medida, expresiones intercambiables. El término "administración" normalmente se refiere a todo tipo de situaciones en las que la composición alérgica pretende alcanzar
- 65 directamente el sitio de administración (en el presente documento, el tejido subcutáneo) y en las que la

administración es realizada principalmente por una persona, una persona y un dispositivo en común, o por un dispositivo operado de forma independiente. El término "suministro" en el contexto actual, simplemente se refiere a las situaciones concretas en las que un dispositivo operado de forma independiente (sin necesidad de la supervisión de personal) hace posible que la composición alérgica alcance directamente el sitio de administración (en el presente documento, el tejido subcutáneo).

**[0033]** La expresión "infusión subcutánea", en el presente contexto, pretende designar la administración/el suministro de la composición alérgica, en forma fluida, directamente en los tejidos subcutáneos, normalmente a través de un dispositivo de suministro electrónico, para suministrar la composición alérgica durante un período esencialmente superior al usado con la inyección subcutánea de la composición alérgica en la ITSC convencional. El flujo es preferentemente continuo.

**[0034]** La expresión "bomba de infusión" pretende designar un dispositivo que se usa para suministrar cantidades de fármacos durante períodos de tiempo más largos. También se denominan comúnmente bombas de jeringa, pero pueden incluir dispositivos equivalentes que también sean adecuados para la administración de cantidades de fármacos al tejido subcutáneo durante un período de tiempo, tal como un dispositivo de bomba de parche (descrito en la solicitud de patente internacional WO 09015389).

**[0035]** La expresión "individuo que la/lo necesita" se refiere a cualquier ser humano u otros mamíferos, incluyendo, por ejemplo, animales de granja tales como ganado vacuno, ovejas, cerdos, cabras y caballos, mamíferos domésticos tales como perros y gatos. La expresión no denota una edad en particular. Por lo tanto, se pretenden englobar tanto los adultos como los individuos recién nacidos. Se ha de entender que el individuo que lo necesita pertenece a un ser humano u otro mamífero que tiene síntomas de alergia mediada por la IgE o ha resultado estar sensibilizado hacia un alérgeno que suele causar alergia mediada por la IgE mediante la detección de anticuerpos IgE específicos hacia este alérgeno en su suero o ha dado positivo en un ensayo de pinchazo cutáneo hacia un alérgeno.

**[0036]** La expresión "kit de partes" se refiere a cualquier conjunto o colección de artículos que tienen un fin específico, en este caso, el de inmunizar a un ser humano o animal. En el presente contexto, se refiere a un conjunto envasado de materiales que incluye viales de composición alérgica y un dispositivo para su uso en la administración/suministro lento de la composición alérgica al tejido subcutáneo y, opcionalmente, instrucciones o direcciones. Puede estar en una o más partes, con las partes del kit divididas en parte en zonas diferenciadas del envase. Puede haber uno o más envases que contengan o constituyan cualquier kit de partes en particular.

**[0037]** El término "adyuvante" se refiere a una sustancia que potencia la respuesta inmune hacia un antígeno. Dependiendo de la naturaleza del adyuvante, puede potenciar bien la respuesta inmune mediada por células, la respuesta inmune humoral o una mezcla de las dos.

**[0038]** El término "prevención" significa cualquier tipo de tratamiento profiláctico.

**[0039]** El término "alérgeno" en el presente contexto se entiende que incluye cualquier compuesto proteico capaz de provocar una respuesta inmune alérgica mediada por la IgE.

**[0040]** Como se ha mencionado, la principal ventaja de la presente invención se refiere a la baja incidencia de las reacciones adversas inmediatas y retardadas asociadas con la administración de una composición alérgica al tejido subcutáneo en el tratamiento ITSC, en particular, durante la fase de dosificación creciente de la ITSC. Como se muestra en el presente documento, este efecto se consigue mediante la infusión subcutánea de la composición alérgica, lo que implica que la composición alérgica se suministra de manera continua al tejido subcutáneo, tal como mediante el uso de una bomba de infusión para suministrar de manera continua la composición alérgica lentamente al tejido subcutáneo.

**[0041]** Por lo tanto, la invención proporciona, en un primer aspecto, una composición alérgica para su uso como se define en las reivindicaciones.

**[0042]** Como se ha mencionado, la administración lenta del alérgeno se realiza al menos en la fase de dosificación creciente, pero también se puede aplicar en la fase de mantenimiento si se desea.

**[0043]** Por otro lado, la administración del alérgeno se realiza mediante inyección en bolo subcutánea en la fase de mantenimiento.

**[0044]** Se considera que la infusión subcutánea o la bomba de infusión no deben aplicarse con un caudal superior a 0,05 ml/min, tal como superior a 0,02 ml/min, 0,015 ml/min o incluso 0,01 ml/min. En circunstancias prácticas, puede que no sea posible aplicar un caudal inferior a aproximadamente 0,0002 ml/min. Sin embargo, en lo posible, no hay obstáculos para el uso de un caudal incluso inferior.

**[0045]** Por lo tanto, en la praxis, la composición alérgica se administra/suministra al tejido subcutáneo de un individuo que la necesita mediante el uso de infusión subcutánea, tal como mediante una bomba de infusión, aplicada a un caudal en el intervalo de 0,0002 ml/min a 0,05 ml/min, tal como en el intervalo de 0,0005 ml/min a 0,05 ml/min. Los caudales típicos estarán en el intervalo de 0,002 a 0,05 ml/min.

5

**[0046]** Por ejemplo, dichos caudales se pueden alcanzar mediante la administración/el suministro de los siguientes volúmenes de alérgeno dentro del período de tiempo determinado:

- de 0,1 a 0,5 ml de composición alérgica administrados/suministrados en un período de 10 a 60 minutos (que se aplica a un caudal en el intervalo de 0,002 a 0,05 ml/min);
- de 0,3 a 0,8 ml de composición alérgica administrados/suministrados en un período de 15 a 90 minutos (que se aplica a un caudal en el intervalo de 0,002 a 0,05 ml/min);
- de 0,5 a 1,5 ml de composición alérgica administrados/suministrados en un período de 30 a 90 minutos (que se aplica a un caudal en el intervalo de 0,006 a 0,05 ml/min); o
- de 1 a 2,5 ml de composición alérgica administrados/suministrados en un período de 45 a 180 minutos (que se aplica a un caudal en el intervalo de 0,008 a 0,05 ml/min).

20

**[0047]** Lo más preferentemente, la composición alérgica se administra/suministra de manera continua al tejido subcutáneo, lo que pretende incluir que la composición alérgica se suministra al tejido subcutáneo durante todo el período de administración/suministro sin la intención de interrumpir el suministro durante este período de tiempo. Sin embargo, se pueden producir interrupciones menores debido al diseño de la bomba, tal como debido a la fluctuación natural en el flujo debido a los pulsos. No obstante, si se encuentra más conveniente, la composición alérgica también se puede administrar de forma discontinua, lo que pretende incluir que la composición alérgica se administre al tejido subcutáneo con uno o más períodos de no administración/no suministro durante todo el período de administración/suministro. Preferentemente, el período de no administración es más corto que el período de administración. Preferentemente, el caudal se mantiene constante durante la administración/el suministro continuo, pero se aceptarán fluctuaciones menores en el caudal.

25

30

**[0048]** Por lo tanto, cuando las fluctuaciones menores en el caudal son deseables o evitables, el caudal no se debe aplicar con un caudal medio superior a 0,05 ml/min, tal como superior a un caudal medio de 0,02 ml/min, 0,015 ml/min o incluso de 0,01 ml/min. En la práctica, puede no ser posible aplicar un caudal medio inferior a aproximadamente 0,0002 ml/min, sin embargo, en lo posible, no hay obstáculo para el uso de un caudal aún inferior.

35

**[0049]** Asimismo, en la práctica, la composición alérgica se administra/suministra al tejido subcutáneo de un individuo que lo necesita mediante el uso de infusión subcutánea, tal como mediante una bomba de infusión, aplicada a un caudal medio en el intervalo de 0,0002 ml/min a 0,05 ml/min, como en el intervalo de 0,0005 ml/min a 0,05 ml/min. Los caudales medios típicos estarán en el intervalo de 0,002 a 0,05 ml/min.

40

**[0050]** La dosis de la composición alérgica que se va a administrar será determinada por el médico de acuerdo con la práctica actualmente aplicada con la ITSC. Hasta cierto punto, hay, al menos con respecto a los extractos de alérgenos, un problema con la exploración de las dosis para la inmunoterapia, porque no existe un método de normalización aceptado a nivel internacional. Existe una serie de diferentes unidades de concentración de extracto es decir, de biopotencia. Los métodos empleados y las unidades usadas normalmente miden el contenido de alérgenos y la actividad biológica. Los ejemplos de las mismas son las unidades SQ (unidades de calidad estandarizada), BAU (unidades biológicas de alérgenos), BU (unidades biológicas), UM (unidad de masa), UI (unidades internacionales) e IR (índice de reactividad). Por lo tanto, si se usan extractos de orígenes distintos de los desvelados en el presente documento, se tienen que estandarizar frente al extracto desvelado en el presente documento con el fin de determinar su potencia en unidades SQ o cualquiera de las unidades anteriormente mencionadas. La materia objeto se trata en "Allergenic extracts", H. Ipsen *et al*, 1993 y Lowenstein H., 1980.

45

50

**[0051]** La biopotencia, es decir, la actividad alérgica *in vivo*, de un extracto dado depende de una serie de factores, siendo el más importante el contenido de los principales alérgenos en el extracto, que varía con la composición del material de origen biológico. Por lo tanto, en la actualidad, el contenido de alérgeno principal (microgramos) de la composición alérgica sigue siendo el único parámetro internacional para usar cuando se comparan composiciones alérgicas de diferentes fabricantes. En la Tabla 1 de Nelson H. S., 2007, se pueden encontrar sugerencias para las dosis viables de diversos alérgenos.

60

**[0052]** Por lo general, la cantidad de composición alérgica que se va a administrar/suministrar al tejido subcutáneo está en el intervalo de 0,1 ml a 2,5 ml, aunque no están contraindicados volúmenes superiores. Se puede entender que, en su caso, la composición alérgica se diluirá con diluyentes adecuados antes de administrarse, por lo que se administran volúmenes superiores al tejido subcutáneo, tales como de 5 ml o incluso superiores, tales como 10 o 20 ml.

65

**[0053]** Por lo tanto, en realizaciones interesantes de la invención, se administrará/suministrará una cantidad de composición alérgica en el intervalo de 0,1 ml a 10 ml, tal como de 0,1 ml a 5 ml, tal como de 0,1 ml a 2,5 ml al tejido subcutáneo, por lo general, dentro de un plazo no superior a 180 minutos, tal como no superior a 90 minutos, tal como no superior a 75 minutos, tal como no superior a 60 minutos.

5

**[0054]** Por ejemplo, una cantidad de 0,2 ml de la composición alérgica puede administrarse/suministrarse en un período de 5 a 30 min (el caudal o el caudal medio está en el intervalo de aproximadamente 0,013 a 0,007 ml/min); una cantidad de 0,5 ml de la composición alérgica puede administrarse/suministrarse en un período de 15 a 60 min (el caudal o caudal medio está en el intervalo de aproximadamente 0,011 a 0,008 ml/min); una cantidad de 1,0 ml de la composición alérgica puede administrarse/suministrarse en un período de 20 a 90 min (el caudal o caudal medio está en el intervalo de 0,05 a 0,011 ml/min); una cantidad de 1,5 ml de la composición alérgica puede administrarse/suministrarse en un período de 30 a 90 min (el caudal o caudal medio está en el intervalo de 0,017 a 0,005 ml/min), una cantidad de 2,0 ml de la composición alérgica puede administrarse/suministrarse en un período de 45 a 90 min (el caudal o caudal medio está en el intervalo de 0,022 a 0,044 ml/min) o una cantidad de 4,0 ml de la composición alérgica puede administrarse/suministrarse en un período de 90 a 180 min (el caudal o caudal medio está en el intervalo de 0,022 a 0,044 ml/min).

**[0055]** De ello se desprende que la duración de la administración/del suministro se puede mantener dentro de un período en el intervalo de 5 a 180 minutos, tal como preferentemente en el intervalo de 10 a 180 minutos, tal como de 10 a 90 minutos, más preferentemente en el intervalo de 15 a 90 minutos, incluso más preferentemente en el intervalo de 15 a 70 minutos. Dado que el suministro lento de una composición alérgica ha hecho que sea posible reducir la duración de la fase de dosificación creciente en la ITSC, manteniendo aún así un buen perfil de seguridad, en algunas realizaciones de la invención, se considera importante administrar/suministrar la composición alérgica al tejido subcutáneo durante un período aún más largo, tal como en un período en el intervalo de 20 a 180 minutos o incluso más preferentemente en el intervalo de 30 a 180 minutos. Por lo general, la administración/el suministro se realiza en un período en el intervalo de 20 a 90 minutos, tal como más normalmente en el intervalo de 30 a 90 minutos, tal como incluso más normalmente en el intervalo de 30 a 60 minutos.

**[0056]** La administración/el suministro lento de una composición alérgica al tejido subcutáneo puede realizarse mediante cualquier medio adecuado para este fin. En una realización, la cantidad de composición alérgica se suministra al tejido subcutáneo por medio de una bomba de infusión, tal como, en particular, una bomba de infusión diseñada para el suministro de una cantidad de la composición alérgica en un período en el intervalo de 5 a 180 minutos y/o diseñada para el suministro de una composición alérgica al tejido subcutáneo con un caudal en el intervalo de 0,002 ml/min a 0,05 ml/min, tal como de 0,002 ml/min a 0,02 ml/min, o más específicamente con un caudal medio en el intervalo de 0,002 ml/min a 0,05 ml/min, tal como de 0,002 ml/min a 0,02 ml/min,.

**[0057]** De ello se desprende que la invención, en un segundo aspecto, proporciona un kit de partes que comprende uno o más viales, comprendiendo cada uno una composición alérgica adecuada formulada para la administración subcutánea y una bomba de infusión o cualquier otro dispositivo adecuado diseñado para el suministro de una cantidad suficiente de composición alérgica al tejido subcutáneo mediante un caudal en el intervalo de 0,002 ml/min a 0,05 ml/min, tal como uno diseñado para el suministro de una cantidad en el intervalo de 0,1 ml a 5 ml de la composición alérgica mediante un caudal en el intervalo de 0,002 ml/min a 0,05 ml/min. A medida que la presente invención ha hecho posible el uso de un menor número de dosis diferentes de la composición alérgica, se deduce que solo se requiere aproximadamente un máximo de 4 viales diferentes con diferentes dosis de la composición alérgica para completar la fase de dosificación creciente. Preferentemente, solo se requieren de 2 a 3 viales. Se puede usar un kit de partes en la ITSC.

**[0058]** Los ejemplos típicos de bombas de infusión adecuadas para este fin son los que permiten preseleccionar parámetros tales como, al menos, el caudal, el volumen que se va a suministrar y/o la duración del suministro. Dentro de estas clases, algunas bombas están diseñadas para ser portátiles; otras están diseñadas para su uso en un hospital. Por ejemplo, una bomba de infusión para el uso en la presente invención es, pero sin limitación, una bomba de jeringa portátil, tal como una bomba de jeringa portátil de pequeño volumen. Los sistemas de bomba de infusión que se conocen actualmente han incluido diferentes grados de capacidad de programación y/o de automatización. Los ejemplos de sistemas de bomba de infusión que son programables y/o tienen un cierto grado de automatización incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 4.670.007 (Wheeldon *et al.*); 4.978.335 (Arthur, III); 4.976.151 (Morshita); 4.856.339 (Williams); 5.256.157 (Samiotes, *et al.*); 5.756.327 (Sasanfar, *et al.*); 5.683.367 (Jordan, *et al.*); 6.269.340 (Ford, *et al.*); 6.854.620 (Rambetay) y 6.659.980 (Moberg, *et al.*), así como las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0019607 (Moubayed *et al.*) y 2004/0172283 (Vanderveen *et al.*).

60

**[0059]** Es más conveniente que la bomba de infusión pueda ser desechable, tal como el dispositivo de bomba de parche que se describe en la solicitud de patente internacional WO09015389.

**[0060]** La bomba de infusión funciona de manera continua, por lo general, con pequeños pulsos de infusión, dependiendo del diseño de la bomba, con la velocidad de estos pulsos en función del caudal de infusión

programado. Como alternativa, la bomba de infusión puede funcionar en el modo de infusión intermitente, con períodos de suministro de composición alérgica alternados con períodos sin suministro de la composición alérgica, o períodos de suministro de composición alérgica con un caudal alto que se alterna con un caudal de suministro bajo. Los horarios son programables.

5

**[0061]** Como se ha mencionado, la presente invención ha hecho posible el uso de un menor número de dosis y administraciones de dosis individuales en la fase de dosificación creciente, por lo que se reduce significativamente la duración de la fase de dosificación creciente. En particular, el número de dosis aplicadas normalmente en la ITSC convencional se ha reducido de aproximadamente 7 a 15 administraciones de dosis individuales a aproximadamente 10 2 a 4 administraciones de dosis individuales, dependiendo de la formulación de la composición alérgica. Por lo tanto, ventajosamente, la duración de la fase de dosificación creciente se reduce de aproximadamente 7 a 16 semanas a menos de un mes. Además, se ha demostrado que se podría acortar significativamente la fase de dosificación creciente para diversas composiciones alérgicas formuladas farmacéuticas. Por lo tanto, la presente invención ha hecho posible reducir, en general, la duración de la fase de dosificación creciente hasta 15 aproximadamente 2 a 4 semanas, independientemente de la naturaleza de la composición alérgica.

**[0062]** Como es bien sabido, el tratamiento de ITSC se realiza de acuerdo con determinadas pautas de tratamiento con respeto a las dosis, al número de dosis de la fase de dosificación creciente, al número de dosis de la fase de mantenimiento, al inicio del tratamiento (por ejemplo, fuera o dentro de la estación del polen), a la frecuencia de dosificación en la fase de dosificación creciente (por ejemplo, los intervalos entre administraciones), a la frecuencia de dosificación en la fase de mantenimiento (por ejemplo, intervalos entre administraciones) y a la duración del tratamiento, tal como la duración de la fase de dosificación creciente y de la fase de mantenimiento.

**[0063]** Por lo general, la administración por infusión subcutánea permite una menor duración de la fase de dosificación creciente, tal como la duración de 2 a 6 semanas, más normalmente de 2 a 4 semanas o incluso más normalmente de 2 a 3 semanas. La frecuencia de la administración de una cantidad de composición alérgica en la fase de dosificación creciente normalmente es de una vez cada dos semanas, una vez a la semana (semanal), pero también puede ser más frecuente, tal como diariamente, tal como una vez al día; cada dos días; o cada tres días. En la fase de mantenimiento, la frecuencia de la administración de una cantidad de alérgeno normalmente es mensual, 30 tal como cada cuatro semanas, pero se pueden aplicar períodos más largos entre las administraciones del alérgeno, tal como 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas o incluso 12 semanas entre las administraciones.

**[0064]** Como se ha mencionado, el número de administraciones de las dosis individuales de la composición alérgica en la fase de dosificación creciente es de 1 a 4 administraciones, más convenientemente, de 2 a 3 35 administraciones con intervalos semanales, por lo general, entre las administraciones.

**[0065]** Por lo general, la duración de la fase de mantenimiento es de 12 meses a 48 meses, preferentemente de 24 meses a 42 meses, más preferentemente de 30 meses a 40 meses y lo más preferentemente de 34 meses a 38 meses.

40

**[0066]** Cuando la ITSC es para el tratamiento de la alergia mediada por la IgE causada por alérgenos estacionales, como los alérgenos de polen, la práctica habitual es iniciar la fase de dosificación creciente mucho antes del inicio de la temporada del alérgeno, tal como al menos 10 semanas antes. Sin embargo, debido al perfil de seguridad mejorado proporcionado por la presente invención, se espera poderse iniciar la fase de dosificación 45 creciente justo antes de la temporada del alérgeno y prolongarse en la temporada del alérgeno o poderse iniciar la fase de dosificación creciente al inicio de la temporada del alérgeno o incluso una vez comenzada la temporada.

**[0067]** Los ejemplos típicos de las pautas de tratamiento para su uso en la ITSC son, pero sin limitación, los siguientes.

50

**[0068]** La Pauta 1, que comprende una fase de dosificación creciente, seguida de una fase de mantenimiento, en la que la fase de dosificación creciente incluye una sola administración de una composición alérgica al tejido subcutáneo a un caudal medio en el intervalo de 0,002 a 0,05 durante un período de 15 a 60 minutos en la semana 0 (inicio de la fase de dosificación creciente), la semana 1, la semana 3 y la fase de mantenimiento incluyen la 55 administración de una sola composición alérgica mediante inyección subcutánea con una frecuencia de 4 semanas entre las administraciones.

**[0069]** La Pauta 2, que comprende una fase de dosificación creciente, seguida de una fase de mantenimiento, en la que la fase de dosificación creciente incluye una sola administración de una composición alérgica al tejido subcutáneo a un caudal medio en el intervalo de 0,002 a 0,05 durante un período de 15 a 60 minutos en la semana 60 0 (inicio de la fase de dosificación creciente), semana 1, semana 2 y semana 4 y la fase de mantenimiento incluyen la administración de una sola composición alérgica mediante inyección subcutánea con una frecuencia de 4 semanas entre las administraciones.

65

*Alérgenos de la composición alérgica*

**[0070]** La composición alérgica comprende un alérgeno de inhalación asociado con la alergia mediada por la IgE o alérgenos de veneno asociados con alergia mediada por la IgE.

5

**[0071]** Los ejemplos típicos de los alérgenos de inhalación son los alérgenos de polen de árboles, hierbas, maleza y césped, tales como, en concreto, los alérgenos de polen de ambrosía, abedul, cedro o gramíneas. Los alérgenos de polen importantes de árboles, céspedes y hierbas son aquellos que proceden de los órdenes taxonómicos de *Fagales*, *Oleales*, *Pinales* y *platanaceae* incluyendo, por ejemplo, abedul (*Betula*), aliso (*Alnus*), avellano (*Corylus*), carpe (*Carpinus*) y olivo (*Olea*), cedro (*Cryptomeria* y *Juniperus*), plátano (*Platanus*), el orden de *Poales* incluyendo, por ejemplo, césped de los géneros *Lolium*, *Phleum*, *Poa*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Holcus*, *Phalaris*, *Secale* y *Sorghum*, los órdenes de *Asterales* y *Urticales* incluyendo, por ejemplo, hierbas de los géneros *Ambrosia*, *Artemisia* y *Parietaria*.

10

15 **[0072]** Otros ejemplos típicos de alérgenos de inhalación son los de los ácaros del polvo domésticos del género *Dermatophagoides* y *Euroglyphus*, ácaros de almacenamiento, por ejemplo, *Lepidoglyphus*, *Glycyphagus*, *Tyrophagus* y del género *Blomia* (por ejemplo, *Blomia tropicalis* y/o *Blomia freemani*), los de cucarachas, mosquitos y pulgas, por ejemplo, *Blatella*, *Periplaneta*, *Chironomus* y *Ctenocephalides*.

20

**[0073]** Otros ejemplos típicos más de los alérgenos de inhalación son la caspa de los animales y los alérgenos del pelo de gato, perro, caballo, rata y ratones. Otros ejemplos de alérgenos de inhalación son, por ejemplo, hongos tales como los originarios de los géneros *Alternaria* y *Cladosporium*.

25

**[0074]** Los ejemplos típicos de los alérgenos de insectos son los alérgenos del veneno de los insectos, por ejemplo, alérgenos de veneno de *hymenoptera*. Los alérgenos de veneno incluyen los procedentes de insectos que pican o muerden, tales como los del orden taxonómico de *Hymenoptera* incluyendo las abejas (superfamilia *Apidae*), las avispas (superfamilia *Vespidea*) y hormigas (superfamilia *Formicoidea*).

30

**[0075]** En una realización particular de la invención, el alérgeno o una combinación de alérgenos se puede seleccionar de la siguiente lista de alérgenos. Cuando el alérgeno es un alérgeno de inhalación, dicho alérgeno se selecciona del grupo que consiste en:

- un alérgeno de polen de árbol, tal como un árbol seleccionado del grupo que consiste en *Betula*, *Alnus*, *Corylus*, *Carpinus*, *Olea*, *Cryptomeria*, *Juniperus* y *Platanus*;
- 35 - un alérgeno de polen de una hierba, tal como una hierba seleccionada del grupo que consiste en *Ambrosia*, *Artemisia* y *Parietaria*;
- un alérgeno de polen de maleza;
- un alérgeno de polen de un césped, tal como un césped seleccionado del grupo que consiste en *Lolium*, *Phleum*, *Poa*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Holcus*, *Phalaris*, *Secale* y *Sorghum*;
- 40 - un alérgeno de la caspa de un animal tal como de un gato, un perro o un caballo;
- un ácaro del polvo doméstico del género *Dermatophagoides*, un ácaro del polvo doméstico del género *Euroglyphus* y un ácaro de almacenamiento del género *Blomia* y
- un hongo;

45

y cuando el alérgeno es un alérgeno de veneno, dicho alérgeno de veneno es un alérgeno de *hymenoptera*.

**[0076]** En realizaciones de la invención preferidas en la actualidad, el alérgeno es alérgeno de polen de abedul, alérgeno de la caspa o del pelo de gato, alérgeno de polen de cedro, alérgeno de ácaros del polvo, alérgeno de polen de césped, alérgeno de veneno de *hymenoptera* o alérgeno de polen de ambrosía.

50

**[0077]** La composición alérgica puede comprender un extracto de fuentes de alérgenos naturales como el polen, la caspa, el pelo o venenos, un alérgeno purificado, un alérgeno modificado, un alérgeno recombinante o un mutante de un alérgeno recombinante o mezclas de los mismos. Un extracto puede contener de manera natural una o más isoformas del mismo alérgeno, mientras que un alérgeno recombinante normalmente solo representa una isoforma de un alérgeno. La composición alérgica puede comprender alérgenos de baja unión a la IgE de acuerdo con los documentos WO 99/47680, WO 02/40676 o WO 03/096869 A2.

55

*Formulación de la composición alérgica*

60

**[0078]** La composición alérgica de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier formulación adecuada para ser administrada mediante la nueva manera de administración subcutánea. Por lo general, esto incluye un líquido que incluye una solución, una suspensión, una dispersión, un líquido gelificado. Como alternativa, la composición alérgica es una emulsión o un polvo resoluble, granulado o liofilizado, que se puede disolver para formar un líquido antes de su administración.

65

**[0079]** La composición alergénica puede comprender además cualquier adyuvante y otros excipientes adecuados para dicho tipo de formulación. Dichos excipientes son bien conocidos por el experto en la materia, e incluyen disolventes, emulsionantes, agentes humectantes, plastificantes, sustancias colorantes, cargas, conservantes, agentes de ajuste de la viscosidad, agentes tampón, agentes de ajuste del pH, agentes de ajuste de la isotonicidad, sustancias mucoadhesivas, y similares. Los ejemplos de estrategias de formulación son bien conocidos por el experto en la materia.

**[0080]** El adyuvante puede ser cualquier adyuvante convencional, incluyendo sales de metales que contienen oxígeno, por ejemplo, hidróxido de aluminio, enterotoxina termolábil (LT), toxina del cólera (CT), subunidad B de la toxina del cólera (CTB), liposomas polimerizados, toxinas mutantes, por ejemplo, LTK63 y LTR72, microcápsulas, interleucinas (por ejemplo, IL-1 BETA, IL-2, IL-7, IL-12, INFGAMMA), GM-CSF, derivados de MDF, oligonucleótidos CpG, LPS, MPL, fosfofacenos, Adju-Phos®, glucano, formulación de antígeno, liposomas, DDE, DHEA, DMPC, DMPG, Complejo de DOC/Alum, adyuvante incompleto de Freund, ISCOM®, adyuvante oral de LT, dipéptido muramilo, monofosforil lípido A, tripéptido muramilo y fosfatidiletanolamina.

**[0081]** De acuerdo con una determinada realización de la invención, el adyuvante es sales metálicas que contienen oxígeno, por ejemplo, hidróxido de aluminio, que normalmente forma un gel. La concentración de hidróxido de aluminio en la formulación es preferentemente de 0,035 a 1.000 mg/ml, más preferentemente de 0,10 a 100 mg/ml, más preferentemente de 0,25 a 10 mg/ml y lo más preferentemente 0,5 a 5 mg/ml. Sin embargo, la formulación de la invención también puede tener la forma de una formulación de gel o de tipo gel muy concentrada.

**[0082]** Se cree que la actividad adyuvante del hidróxido de aluminio incluye la activación del inflammasoma, en la que básicamente una señal de peligro masiva inducida por el daño tisular local causado por el hidróxido de aluminio en la zona de inyección provoca la activación del sistema inmunológico (Ennio De Gregorio *et al.*, 2008).

**[0083]** Preferentemente, el catión de metal de la sal metálica que contiene oxígeno se selecciona del grupo que consiste en Al, K, Ca, Mg, Zn, Ba, Na, Li, B, Be, Fe, Si, Co, Cu, Ni, Ag, Au y Cr, preferentemente aluminio.

**[0084]** El anión del compuesto que contiene oxígeno puede ser cualquier anión que contenga oxígeno, incluyendo un anión orgánico o inorgánico, o una combinación de aniones orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de sales metálicas que contienen oxígeno adecuadas son, por ejemplo, aquellas en las que el anión se selecciona del grupo que consiste en sulfatos, hidróxidos, fosfatos, nitratos, yodatos, bromatos, carbonatos, hidratos, acetatos, citratos, oxalatos y tartratos, así como formas mixtas de los mismos. Las sales metálicas que contienen oxígeno comprenden además complejos de coordinación. Por ejemplo, en "The Handbook of Chemistry and Physics" 56 Ed., Apartado B, capítulo 7 (1975), se da una definición de los complejos de coordinación.

**[0085]** En el presente contexto, la expresión "formas mixtas" pretende incluir combinaciones de los diversos aniones, así como combinaciones con, por ejemplo, cloruros y sulfuros.

**[0086]** Los ejemplos de sales metálicas que contienen oxígeno de acuerdo con la invención son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, sulfato de aluminio, acetato de aluminio, sulfato de potasio y aluminio, fosfato de calcio, tartrato de calcio, Maalox (mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio), hidróxido de berilio, hidróxido de cinc, carbonato de cinc, sulfato de cinc y sulfato de bario.

**[0087]** Los más preferidos son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, acetato de aluminio, fosfato de calcio, tartrato de calcio y sulfato de cinc.

**[0088]** La pi de la sal metálica que contiene oxígeno normalmente está en el intervalo de 2 a 11. La pi para las proteínas de alérgenos normalmente está en el intervalo de 4 a 9. Preferentemente, el alérgeno y la sal metálica que contiene oxígeno se seleccionan de modo que la pi del alérgeno sea inferior a la pi de la sal metálica que contiene oxígeno.

**[0089]** Cuando se usa, por ejemplo, hidróxido de aluminio como sal de metal que contiene oxígeno, la concentración de hidróxido de aluminio en la formulación es preferentemente de 0,035 a 1.000 mg/ml, más preferentemente, de 0,10 a 100 mg/ml, más preferentemente de 0,25 a 10 mg/ml, y lo más preferentemente de 0,5 a 5 mg/ml. Para el resto de sales metálicas que contienen oxígeno, la concentración de la sal de metal es preferentemente de 0,035 a 1.000 mg/ml, más preferentemente de 0,35 a 100 mg/ml, más preferentemente de 0,7 a 50 mg/ml, y lo más preferentemente de 1,0 a 20 mg/ml. La concentración de alérgeno en la formulación es preferentemente de 0,01 a 100 mg/ml, más preferentemente de 0,1 a 10 mg/ml. La proporción de sal metálica que contiene oxígeno con respecto al alérgeno es preferentemente de 0,1 a 100, más preferentemente de 1 a 20. El grado de alérgeno adsorbido a la sal de metal que contiene oxígeno normalmente es del 5 al 99 %, más preferentemente del 10 al 99 % de la cantidad añadida. La adsorción del alérgeno a la sal metálica que contiene oxígeno depende del sistema tampón y de las condiciones de reacción, incluyendo la temperatura y el tiempo de reacción, en los que tiene lugar la adsorción.

65

**[0090]** Se cree que la sustancia biológicamente activa se adsorbe (o se acopla) a la sal metálica que contiene oxígeno, y que esta adsorción contribuye a la eficacia de la vacuna. Varios factores pueden ser importantes o influir en la adsorción entre la sustancia activa y la sal metálica que contiene oxígeno (véase, por ejemplo, P. M. Callahan *et al.*, 1991). Estos factores incluyen el pH, la duración de la reacción de adsorción, las condiciones de la mezcla, las concentraciones de los diversos componentes de las vacunas, los recipientes, la temperatura, el almacenamiento, el tampón y los excipientes. Además, se ha encontrado que la adsorción de la sustancia activa puede estar influida por la carga neta/global de la sal metálica y la carga de la sustancia activa, las cuales dependen del pH. Una característica adicional que se cree de importancia es la solubilidad de las sales metálicas que contienen oxígeno.

## 10 Lista de referencias

### [0091]

- 15 Bousquet J, Lockey R, Malling H. J., Alvarez-Cuesta E. "Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases". Organización Mundial de la Salud. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*; 53(44):1-42, 1998.
- 20 Callahan P. M. *et al.*, "Vaccine Design. The Subunit and Adjuvant Approach, Pharmaceutical Research" Vol. 8, n.º 7, 851-858, 1991.
- Casanovas M., Martin R., Jimenez C., Caballero R., Fernandez-Caldas E. "Safety of an ultra-rush immunotherapy build-up schedule with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts". *Int Arch Allergy Immunol.* 139(2):153-8, 2006.
- 25 Castera V., Dutour-Meyer A., Koeppel M. C., Petisjean C., Darmon P.; "systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: succesfull treatment by continuous subcutaneous subcutaneous lispro infusión". *Diabetes Metab* 2005; 31; 391-400.
- 30 Cox L. "Advantages and disadvantages of accelerated immunotherapy schedules". *J Allergy Clin Immunol.* 122(2):432-4, 2008.
- Gardulf A., Andersson E., Lindquist M., Hansen S., Gustafson R. "Rapid subcutaneous IgG replacement therapy at home for pregnant immunodeficient women". *Journal of Clinical Immunology*; 21(2):150-154, 2001.
- 35 Gregorio E. D., Tritto E., Rappuoli R. "Alum adjuvanticity: Unraveling a century old mystery". (*Eur. J. Immunol.* 38: 2068-2071, 2008.
- Ipsen H. *et al.*, Capítulo 20 en "Allergy, principle and practise" (Ed. S. Manning) 1993, Mosby-Year Book, St. Louis.
- 40 Kinchi M. S., Poulsen L. K. "Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study". *Allergy* 59; 45-53, 2004.
- 45 Lowenstein H. *Arb Paul Ehrlich Inst* 75:122, 1980.
- Moyes V., Driver R., Mirikian R., Chowdhury T: "Insulin allergy in a patient with type 2 diabetes treated continuous subcutaneous insulin infusión", *Clinical and Experimental allergy*, 35; 1410-1418, sumario, pág. 1417, 2005.
- 50 Nagai T., Nagai Y., Tomizawa T. y Mori M. "Immediate-type human insulin allergy successfully treated by continuous subcutaneous insulin infusión". *Internal Medicine*, 36, 575-578, 1997.
- Nelson H. S. "Allergen immunotherapy: where is it now?", *J Allergy Clim Immunol*, pág. 769-771, 2007.
- 55 Nouri-Aria K. T., Durham S. R. "Regulatory T cells and allergic disease". *Inflamm Allergy Drug Targets*, 7(4), 237-52, 2008.
- Quirino, T.; Lemoli, E. "Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study", *Clinical & Experimental Allergy*, Vol 26, n.º 11, pág. 1253-1261, 1996.

## 60 Ejemplos

### Ejemplo 1

**[0092]** La invención se ilustra mediante los siguientes experimentos que, sorprendentemente, demuestran que la incidencia de las reacciones adversas, como las reacciones inmediatas y retardadas, no es potenciada por la

reducción de la duración de la fase de dosificación creciente ni por la reducción del número de dosis necesario para alcanzar la dosis de mantenimiento en comparación con la ITSC convencional.

**[0093]** De acuerdo con un protocolo clínico, en el presente experimento, se incluye un número de pacientes alérgicos a al menos un alérgeno seleccionado entre diferentes especies, tales como el polen (césped, césped + olivo, ciprés), venenos (de abeja o de avispa), pelo y caspa (gato, perro) y hongos (*Alternaria*).

**[0094]** Varias formulaciones de composiciones alergénicas (comercializadas con los nombres Alutard®, Pangramin® y Pharmalgen®) que comprenden al menos un alérgeno seleccionado entre diferentes especies, tal como el polen (césped, césped + olivo, ciprés), venenos (de abeja o de avispa), pelo y caspa (gato, perro) y hongos (*Alternaria*).

**[0095]** Se administra una cantidad preseleccionada de la composición alergénica al tejido subcutáneo del paciente a través de una bomba de infusión (en este caso INFUSA®T1) que suministra la composición alergénica en un tiempo programado, por ejemplo, 30 minutos para suministrar 0,5 ml de composición alergénica y 45 minutos para suministrar 1 ml de composición alergénica. Tras la administración, los pacientes permanecen bajo supervisión médica durante 30 minutos. Las pautas de tratamiento específicas se detallan a continuación. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento establecida, se cambia la administración de cada composición alergénica a la convencional, es decir, a la inyección subcutánea convencional sin el uso de bomba de infusión. Si se presenta alguna reacción adversa a cualquier dosis, se registrará y se recopilará.

**[0096]** Se usaron las siguientes pautas de tratamiento:

Pauta 1				
Semana	Fase	Cantidad de la composición alergénica (ml)	% de dosis de mantenimiento	Manera de administración
0	Dosificación creciente	0,5	62,5	Bomba de infusión (30 min)
1	Dosificación creciente	1	125	Bomba de infusión (45 min)
3	Dosificación creciente	1	125	Bomba de infusión (45 min)
7	Mantenimiento	0,8	100	SIN bomba de infusión
11	Mantenimiento	0,8	100	SIN bomba de infusión

Pauta 2				
Semana	Fase	Cantidad de la composición alergénica (ml)	% de dosis de mantenimiento	Manera de administración
0	Dosificación creciente	1	10	Bomba de infusión (45 min)
1	Dosificación creciente	0,5	50	Bomba de infusión (30 min)
2	Dosificación creciente	1	100	Bomba de infusión (45 min)
4	Dosificación creciente	1	100	Bomba de infusión (45 min)
8	Mantenimiento	1	100	SIN bomba de infusión

Pauta 2				
Semana	Fase	Cantidad de la composición alérgica (ml)	% de dosis de mantenimiento	Manera de administración
12	Mantenimiento	1	100	SIN bomba de infusión

Pauta 3				
Semana	Fase	Cantidad de la composición alérgica (ml)	% de dosis de mantenimiento	Manera de administración
0	Dosificación creciente	0,5	5	Bomba de infusión (30 min)
1	Dosificación creciente	0,5	50	Bomba de infusión (30 min)
2	Dosificación creciente	1	100	Bomba de infusión (45 min)
4	Dosificación creciente	1	100	Bomba de infusión (45 min)
8	Mantenimiento	1	100	SIN bomba de infusión
12	Mantenimiento	1	100	SIN bomba de infusión

### Resultados

- 5 **[0097]** Se encontró que para las diversas composiciones alérgicas ensayadas, fue posible reducir el número de administraciones en la fase de dosificación creciente. Fue posible acortar significativamente las pautas de tratamiento convencionales para alcanzar la dosis de mantenimiento, manteniendo a la vez al menos el mismo perfil de seguridad que tiene el tratamiento convencional. Se demostró además que se podía cambiar de la administración mediante bomba de infusión a inyección subcutánea directa sin ningún problema de seguridad.
- 10 **[0098]** Los siguientes números de dosis resultaron ser necesarios para alcanzar la dosis de mantenimiento establecida mediante el uso de la nueva manera de administrar una composición alérgica:

Composición alérgica	n.º de dosis necesario para alcanzar la dosis de mantenimiento establecida en el tratamiento convencional	n.º de dosis necesario para alcanzar la dosis de mantenimiento establecida con la <i>bomba de infusión</i>
Alutard®	15	3
Pangramin® Plus	7	2
Pangramin® Depot	13	2
Pharmalgen®	12	3

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición alérgica que comprende un alérgeno de inhalación o un alérgeno de veneno asociado con una alergia mediada por la IgE, formulada para que sea adecuada para la administración subcutánea, para su uso en inmunoterapia específica subcutánea con alérgenos que comprende una fase de dosificación creciente y una fase de mantenimiento, y en la que se administra una dosis de la composición alérgica en la fase de dosificación creciente a un individuo que la necesita mediante el uso de infusión subcutánea usando un flujo continuo a un caudal que supera los 0,05 ml/min en un período en el intervalo de 5 a 180 minutos, y en la que la dosificación creciente tiene una duración de 2 a 6 semanas y el número de administraciones de las dosis individuales en la fase de administración creciente es de 2 a 4.
2. La composición alérgica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la infusión subcutánea se proporciona mediante una bomba de infusión que funciona a un caudal que no supera los 0,05 ml/min.
3. La composición alérgica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la frecuencia de administración de la composición alérgica en la fase de dosificación creciente es de una vez cada dos semanas o de una vez a la semana.
4. La composición alérgica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición alérgica se administra al tejido subcutáneo en un período en el intervalo de 10 a 90 minutos.
5. La composición alérgica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición alérgica se administra al tejido subcutáneo en un período en el intervalo de 15 a 70 minutos.
6. La composición alérgica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que se administran de 0,1 a 0,5 ml de la composición alérgica en un período de 10 a 60 minutos.
7. La composición alérgica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que se administran de 0,3 a 0,8 ml de la composición alérgica en un período de 15 a 90 minutos
8. La composición alérgica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que se administran de 0,5 a 1,5 ml de la composición alérgica en un período de 30 a 90 minutos
9. La composición alérgica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que, cuando el alérgeno es un alérgeno de inhalación, dicho alérgeno de inhalación se selecciona del grupo que consiste en:
- un alérgeno de polen de árbol, tal como un árbol seleccionado del grupo que consiste en *Betula*, *Alnus*, *Corylus*, *Carpinus*, *Olea*, *Cryptomeria*, *Juniperus* y *Platanus*;
  - un alérgeno de polen de una hierba, tal como una hierba seleccionada del grupo que consiste en *Ambrosia*, *Artemisia* y *Parietaria*;
  - un alérgeno de polen de maleza;
  - un alérgeno de polen de un césped, tal como un césped seleccionado del grupo que consiste en *Lolium*, *Phleum*, *Poa*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Holcus*, *Phalaris*, *Secale* y *Sorghum*;
  - un alérgeno de la caspa de un animal tal como de un gato, un perro o un caballo;
  - un ácaro del polvo doméstico del género *Dermatophagoides*, un ácaro del polvo doméstico del género *Euroglyphus* y un ácaro de almacenamiento del género *Blomia* y
  - un hongo;
- y donde, cuando el alérgeno es un alérgeno de veneno, dicho alérgeno de veneno es un alérgeno de *hymenoptera*.
10. La composición alérgica para su uso en inmunoterapia específica subcutánea con alérgenos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la composición alérgica comprende un extracto de un alérgeno natural, un alérgeno purificado, un alérgeno modificado o un alérgeno recombinante.