

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 114**

51 Int. Cl.:

A61B 10/00	(2006.01)
A61K 49/00	(2006.01)
B05D 1/04	(2006.01)
B05D 1/24	(2006.01)
B29D 7/01	(2006.01)
A61B 17/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2007 PCT/EP2007/053975**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2007 WO07122226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2007 E 07728431 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2010063**

54 Título: **Parche**

30 Prioridad:
26.04.2006 US 411531

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2019

73 Titular/es:
**DBV TECHNOLOGIES (33.3%)
177/181 avenue Pierre Brossolette
92120 Montrouge, FR;
ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS
(33.3%) y
UNIVERSITE PARIS DESCARTES (33.3%)**

72 Inventor/es:
**DUPONT, CHRISTOPHE;
DUPONT, BERTRAND;
VANNEROM, PIERRE-YVES;
BENHAMOU, PIERRE-HENRI y
RONCO, JORGE**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 710 114 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

Parche

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a la administración o exposición de una sustancia a un individuo utilizando un parche cutáneo, y a los usos del mismo. La invención también se refiere a un aparato para examinar la sensibilidad de pacientes a un alérgeno mediante la aplicación del alérgeno utilizando un parche cutáneo.

Antecedentes de la invención

10 La alergia se diagnostica normalmente utilizando una batería de pruebas, siendo las más frecuentes las pruebas cutáneas. Una alergia se puede diagnosticar examinando la reactividad de la piel en contacto con el alérgeno. Por regla general, un resultado positivo se presenta como una reacción cutánea inflamatoria local, que puede ser moderada en forma de eritema (primer elemento clínico de la reacción inflamatoria), o en forma de una pápula, que también indica la presencia de edema local (otro componente de la reacción inflamatoria).

15 La reactividad de la piel también se puede producir en respuesta a un contacto con un alérgeno que no sea un alérgeno de contacto, como los alérgenos respiratorios o alimentarios. Esta reactividad de la piel se explica por la circulación constante de elementos inmunológicos en la sangre, que permite que los linfocitos sensibilizados por los alérgenos, que han entrado en el organismo a través de las vías respiratorias o el tracto digestivo, se acumulen dentro de la piel.

Actualmente se conocen diversas pruebas cutáneas para detectar el estado de sensibilización de un individuo con respecto a los alérgenos de contacto y los alérgenos respiratorios y alimentarios.

20 Entre éstas, una prueba designada como la "Prueba de Punción" es particularmente conocida. La Prueba de Punción se puede emplear para todos los alérgenos capaces de provocar una reacción inmediata de la piel a los alérgenos alimentarios o respiratorios. Durante esta prueba, sobre la piel se deposita una solución que contiene el alérgeno, y después el alérgeno se pone en contacto con los elementos inmunitarios por medio de un estilete o aguja, que se utiliza para perforar la parte superficial de la dermis que se encuentra junto a la solución. La Prueba de Punción se analiza media hora después de poner el alérgeno en contacto con la dermis. En otras palabras, y como ya se ha mencionado, esta prueba permite detectar una reacción inmediata, que en general depende de la IgE, es decir, que utiliza una reactividad de inmunoglobulina de tipo E. El análisis se realiza comparando la reacción en el sitio de prueba con un sitio de control positivo, tal como un área expuesta a una histamina, y un sitio de control negativo, tal como un área expuesta a solución salina fisiológica o al disolvente utilizado para diluir los alérgenos. Un inconveniente de la Prueba de Punción consiste en que es dolorosa para el paciente debido a la perforación de la dermis con el estilete o la aguja. Otro inconveniente de la Prueba de Punción consiste en que solo es útil para evaluar la reactividad inmediata. La realización de dicha prueba requiere la presencia de personal especializado para actuar con rapidez en caso de reacción anafiláctica. Esta es la razón por la que la Prueba de Punción está siendo rechazada gradualmente.

35 Al parecer, una serie de reacciones alérgicas se producen de forma retardada o semirretardada, por ejemplo dentro de un período de varias horas a varios días. Además se ha observado que un simple contacto entre la piel y un alérgeno puede provocar la aparición de reacciones sistémicas. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que el alérgeno se difunde a través de la piel de tal modo que puede desencadenar reacciones inmediatas al igual que puede desencadenar reacciones retardadas.

40 Por consiguiente, se ha propuesto depositar un alérgeno sobre un soporte configurado para mantenerlo en contacto con la piel durante un período prolongado con el fin de permitir que el alérgeno pase a través de la piel y, por lo tanto, provoque una reacción cutánea. Se han desarrollado dos tipos principales de pruebas, que se conocen genéricamente como "pruebas de parche".

45 Una primera prueba de parche se conoce con el nombre de FINN CHAMBERS® (una marca registrada de Epitest Ltd. de Tuusula, Finlandia). Comprende un soporte adhesivo al que están unidas unas pequeñas cúpulas metálicas de aproximadamente un centímetro de diámetro y de 2 a 3 milímetros de profundidad. En estas cúpulas se introduce una mezcla de alérgenos diluidos depositada sobre una almohadilla de celulosa soportada dentro de la cúpula. La mezcla se prepara de forma extemporánea a partir del producto nativo o de alérgenos en suspensión. La almohadilla de celulosa se coloca en la parte inferior de la cúpula y la cúpula se une a la piel del paciente. La prueba se analiza 50 48 horas después, tras retirar el material, limpiar la piel y esperar un breve período de tiempo, aproximadamente media hora, para permitir que desaparezcan fenómenos locales específicos asociados con la presión del borde de la cúpula sobre la piel o con la presencia del adhesivo.

55 Cuando se usa FINN CHAMBERS®, una reacción positiva combina eritema, edema y una erupción macular en el punto de contacto, que se compara con cualquier reacción causada por un control negativo (soporte de celulosa simplemente humedecido con agua). La interpretación es generalmente fácil, pero la reacción no se puede cuantificar con precisión. FINN CHAMBERS® se puede utilizar para probar numerosas categorías de alérgenos, ya

sean alérgenos de contacto u otros. En particular, la mezcla de alérgeno/celulosa preparada de forma extemporánea puede contener, por ejemplo, alimentos para buscar una alergia alimentaria, polen para buscar una alergia respiratoria o un tinte o un metal para buscar una alergia de contacto.

5 Si bien el método precedente permite utilizar alérgenos de variedad infinita, tiene el inconveniente de ser difícil de usar. Específicamente, se pueden obtener resultados erróneos por ejemplo debido a:

- movimiento de la almohadilla de celulosa cuando se aplica la cúpula;
 - contaminación de la mezcla alérgica, si está presente en cantidades excesivas, con alérgenos de cavidades cercanas;
 - uso de una concentración de alérgeno demasiado baja para provocar una reacción alérgica; y/o
- 10 • falta de estandarización de los resultados de las pruebas debido a la variabilidad en la cantidad de alérgeno empleado de una prueba a otra.

Además, si la prueba se utiliza para detectar varios alérgenos, existe un riesgo de confusión durante la interpretación, ya que los alérgenos utilizados no se pueden localizar con precisión en los soportes adhesivos. Además, este tipo de prueba requiere el uso de alérgenos frescos o en suspensión, que se han de solubilizar o dispersar en un disolvente de manera extemporánea, es decir, justo antes de aplicar la prueba a la piel.

15 Todos los factores anteriores hacen que los resultados obtenidos utilizando FINN CHAMBERS® sean aleatorios, a menos que sean empleados por personal altamente capacitado, lo que limita el uso de estos sistemas a centros especializados. En consecuencia, el uso rutinario de la prueba precedente es limitado, en especial con respecto a los consultorios médicos.

20 Un parche similar al parche FINN CHAMBERS® está disponible bajo el nombre LEUKOTEST® (una marca registrada de Cambridge Biotech Corp. de Worcester, MA). Sin embargo, en este dispositivo, unas cámaras de PVC están incluidas en el soporte adhesivo y no están unidas al soporte adhesivo. Las cámaras contienen almohadillas de celulosa que no se pueden extraer, sino que permanecen unidas a la cúpula. La prueba se prepara de forma extemporánea con alérgenos listos para el uso frescos o en suspensión. Es más fácil de usar que el FINN CHAMBERS®, pero también presenta muchos riesgos de errores de manejo. Se señalan las siguientes desventajas:

- la falta de control de la cantidad de alérgeno introducido en cada cámara;
- la falta de indicaciones referentes a la naturaleza de los alérgenos utilizados en los soportes de plástico; y también
- la necesidad de disponer de los alérgenos en una forma adecuada para su depósito en las almohadillas de celulosa.

30 Otro tipo de parche está disponible bajo el nombre T.R.U.E. TEST® (una marca registrada de Mekos Laboratories de Hillerod, Dinamarca) y está descrito en la patente de EE. UU. Nº 4,836,217 de Fischer. El T.R.U.E. TEST® elimina la presencia de las cúpulas metálicas, que se sustituyen por un gel en el que se incorporan los alérgenos, aplicándose el gel directamente sobre una tira adhesiva. En el gel solo se pueden incorporar alérgenos de contacto. Por lo tanto, si el alérgeno es soluble en el disolvente contenido en el gel, el alérgeno se puede incorporar directamente en el gel. Por otro lado, si el alérgeno es insoluble, es necesario dispersarlo del modo más homogéneo posible directamente en el gel. Los principales inconvenientes de este tipo de parche consisten en que se trata de un sustrato de gel que puede interactuar con el alérgeno. Por lo tanto, no se puede garantizar que los alérgenos se mantendrán en su origen orgánico o estado reactogénico de origen.

40 En el documento US-A-2004/0047902 se describe otro parche cutáneo.

Más particularmente aplicado al caso de los alérgenos, sería deseable proporcionar un parche que permita probar todos los alérgenos y, además, garantizar que los alérgenos orgánicos se mantienen en su estado reactogénico.

También sería deseable proporcionar un parche listo para el uso, es decir, un parche que no requiera una preparación extemporánea del alérgeno antes de la aplicación del parche a un paciente o individuo.

45 Además, sería deseable proporcionar un parche capaz de contener y administrar, en contacto con la piel, una cantidad predeterminada de sustancia biológicamente activa que sea constante de un parche a otro, asegurando así que el tratamiento o la prueba son fiables y reproducibles.

Compendio de la invención

La invención se define en la reivindicación 1.

En vista de lo anterior, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un parche que permita exponer cualquier sustancia biológicamente activa en forma de polvo a la piel de un individuo mamífero o administrarla a través de la misma.

5 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un parche que induzca la transpiración y la humectación de la piel en un área de prueba para mejorar el transporte transcutáneo de un ingrediente activo que se suministra sobre el parche.

Otro objeto de esta invención consiste en proporcionar un parche listo para el uso, es decir, un parche que no requiera una preparación extemporánea de la sustancia biológicamente activa antes de la aplicación del parche a un paciente o individuo.

10 Un objeto más de la presente invención consiste en proporcionar un parche capaz de contener y administrar, en contacto con la piel, una cantidad predeterminada de una sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno) que sea constante de un parche a otro, asegurando así que el tratamiento o la prueba es fiable y reproducible.

Otro objeto de esta invención consiste en proporcionar un parche que permita probar todos los alérgenos y que además garantiza sustancialmente que los alérgenos orgánicos se mantienen en su estado reactogénico.

15 Este y otros objetos de la invención se logran mediante la provisión de un parche que comprende un soporte electrostático al que está unida una sustancia biológicamente activa (en polvo) directa o indirectamente a través de fuerzas electrostáticas, formando dicho parche una cámara cuando se aplica a la piel un individuo, lo que permite una liberación de la sustancia biológicamente activa a través de la humectación.

20 En una realización particular, el parche comprende un soporte electrostático que incluye una superficie que tiene una carga eléctrica y una sustancia biológicamente activa en polvo, estando la sustancia biológicamente activa en polvo adherida a una primera parte del soporte electrostático por medio de fuerzas electrostáticas.

En una realización preferente, el parche comprende un adhesivo o cualquier otro medio adecuado para inmovilizar el parche sobre la piel, que normalmente cubre una segunda parte del soporte electrostático.

25 En una realización particular, la invención radica en un parche que comprende un soporte que tiene propiedades electrostáticas, cuya periferia está revestida con un material adhesivo, estando toda o parte de la superficie no adhesiva del soporte directamente cubierta con al menos una sustancia o ingrediente biológicamente activo en forma de partículas, y estando las partículas adheridas a la superficie no adhesiva del soporte por medio de fuerzas electrostáticas.

Un objeto adicional de esta invención radica en un método de fabricación de un parche cutáneo, que consiste en:

30 preparar un soporte electrostático que tiene una superficie cargada eléctricamente;

preparar una sustancia activa en polvo; y

poner en contacto la sustancia activa en polvo con el soporte electrostático para que la sustancia activa en polvo se acople al soporte electrostático por medio de fuerzas electrostáticas.

35 Tal como se expondrá más abajo, la sustancia o ingrediente biológicamente activo puede ser cualquier sustancia para fines diagnósticos, terapéuticos, cosméticos o preventivos (por ejemplo una vacuna), como un alérgeno, un antígeno, un fármaco, un polipéptido, etc. En una realización preferente, la sustancia biológicamente activa se selecciona entre un alérgeno, un antígeno y un polipéptido (o péptido) biológicamente activo. La sustancia puede estar disponible en forma de polvo o se puede transformar o tratar para convertirla en polvo (por ejemplo mediante liofilización, calentamiento y pulverización, micronización, etc.).

40 Independientemente de la sustancia biológicamente activa utilizada, el parche normalmente se prepara y/o se conserva al vacío. Además, el parche puede tener una etiqueta, opuesta al soporte, que se puede despegar y que está prevista para quitarla antes de aplicar el parche a la piel.

45 Otro objeto de esta invención se refiere al uso de un parche tal como se describe más arriba para examinar el estado de sensibilización de un individuo con respecto a un alérgeno. La invención también se refiere a un método para examinar el estado de sensibilización de un individuo con respecto a un alérgeno, consistiendo dicho método en aplicar un parche tal como se describe más arriba a la piel y detectar la presencia o ausencia de una reacción cutánea.

50 Otro objeto de esta invención también se refiere al uso de un parche tal como se describe más arriba para inducir o estimular una respuesta inmunitaria a un antígeno en un individuo. Más particularmente, la invención se refiere al uso de un parche tal como se describe más arriba para la vacunación epicutánea de un individuo contra un antígeno. La invención también se refiere a un método para inducir o estimular una respuesta inmunitaria a un antígeno en un

individuo, consistiendo dicho método en aplicar un parche tal como se describe más arriba a la piel del individuo, durante un período de tiempo suficiente para permitir la penetración del antígeno en la piel.

Otro objeto de esta invención se refiere al uso de un parche tal como se describe más arriba para administrar un fármaco a un individuo. Más particularmente, la invención se refiere al uso de un parche tal como se describe más arriba para la administración transcutánea de fármacos a un individuo. La invención también se refiere a un método para administrar un fármaco a un individuo, consistiendo el método en aplicar un parche tal como se describe más arriba a la piel durante un período de tiempo suficiente para permitir la administración del fármaco a través de la piel. El fármaco puede ser un fármaco sintético o biológico, como un fármaco pequeño, una proteína o un polipéptido (incluido un péptido). Dicho fármaco puede consistir en un anticuerpo, una hormona, una citoquina, un factor de crecimiento, etc.

La invención permite el uso de cualquier sustancia biológicamente activa en forma de partículas en estado puro o después de transformación, permitiendo así la implicación de toda la sustancia, sea cual sea su consistencia y forma en estado fresco. Además, el uso de alérgenos en forma pura, nativa, entera o fraccionada, es decir, en su estado reactogénico de origen, y sin ninguna adición de gel, disolvente o soporte, permite no solo disponer de un parche que no altera el alérgeno, sino también de un parche que está listo para el uso, aparte de la preparación de la piel antes de su aplicación. La invención también es ventajosa porque no requiere ningún tratamiento de la piel, ni el uso de ningún dispositivo invasivo (agujas, corriente eléctrica, etc.).

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes después de considerar la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que los caracteres de referencia similares se refieren a partes completamente similares, y en los que:

La FIGURA 1 es una vista esquemática de una realización de un parche según la presente invención;

la FIGURA 2 es una vista en sección transversal del parche de FIGURA 1;

la FIGURA 3 es una vista esquemática de una realización alternativa de un parche según la presente invención;

la FIGURA 4 es una vista en sección transversal del parche de FIGURA 3;

la FIGURA 5 es una vista esquemática de otra realización alternativa de un parche de la presente invención;

la FIGURA 6 es una vista en sección transversal del parche de FIGURA 5;

la FIGURA 7 es una vista lateral de un material de película utilizado para crear un soporte electrostático de acuerdo con la presente invención;

la FIGURA 8 es una vista esquemática que ilustra una etapa de un proceso para crear un soporte electrostático de acuerdo con la presente invención; la polaridad de las flechas también puede ser positiva;

la FIGURA 9 es una vista lateral de un soporte electrostático de acuerdo con la presente invención; E con una flecha designa el campo electrostático. Alternativamente, el soporte puede comprender cargas negativas, estando el campo en la otra orientación;

la FIGURA 10 es una vista en sección transversal de un dispositivo de revestimiento mediante dispersión y recogida de polvo sobre el parche;

la FIGURA 11 muestra que un parche de esta invención se puede utilizar para insensibilizar a un individuo humano frente a un alérgeno.

Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a un parche para administrar o exponer una sustancia biológicamente activa a la epidermis o a través de la misma. En particular, el parche se puede configurar para examinar el estado de sensibilización de un individuo con respecto a un alérgeno, para la vacunación epicutánea o para la administración de fármacos. También se proporcionan métodos para fabricar y utilizar el parche de la invención para examinar el estado de sensibilización de un individuo con respecto a un alérgeno, para vacunación o para la administración de fármacos.

Definiciones

Tal como se utilizan en esta memoria descriptiva, las expresiones "sustancia biológicamente activa" e "ingrediente activo" denotan una sustancia para fines diagnósticos, terapéuticos, cosméticos o preventivos (por ejemplo una vacuna). La sustancia puede consistir en un alérgeno, un antígeno, un fármaco, un polipéptido, un ácido nucleico, etc. En una realización preferente, la sustancia biológicamente activa se selecciona entre un alérgeno, un antígeno y un polipéptido (o péptido) biológicamente activo.

Tal como se explicará más abajo, normalmente la sustancia está "en polvo". Sin embargo, en una realización particular, la sustancia activa puede estar alternativamente en forma líquida. En ese caso, el parche se reviste con un polvo neutro a través de fuerzas electrostáticas, lo que permite que el soporte se una a la sustancia en forma líquida.

- 5 La expresión "en polvo", cuando se usa en relación con la sustancia o ingrediente activo, indica que la sustancia se encuentra en estado sólido, normalmente en forma de partículas, que pueden ser partículas individuales o aglomeradas. El experto puede ajustar el tamaño de las partículas.

10 La sustancia puede estar disponible natural o comercialmente en forma de polvo, es decir, en forma de partículas individuales, de modo que no requiere ningún tratamiento o transformación particular, aparte de quizás reducir el tamaño de las partículas, si es necesario.

Alternativamente, la sustancia puede estar disponible en una forma sólida más o menos grande. En este caso puede ser preferible reducir primero la sustancia a partículas individuales, opcionalmente después una transformación para asegurar su conservación sin desnaturalización.

15 En otra alternativa, la sustancia natural puede estar en forma líquida. En esta situación, la sustancia se puede liofilizar para obtener una forma en polvo. La forma en polvo se puede obtener mediante técnicas conocidas tales como, por ejemplo, liofilización (congelación y sublimación al vacío) o calentamiento y pulverización, la elección de estas técnicas, en particular el grado de micronización, se deja a la evaluación de los expertos en la técnica en función de las características fisicoquímicas de la sustancia en cuestión.

20 Para asegurar la conservación del parche en su envase, y en particular para evitar que el aire ambiente modifique la sustancia, normalmente las partículas se someten a un tratamiento particular, como liofilización, pasteurización o ionización, y más particularmente a cualquier tratamiento conocido por los expertos en la técnica.

En el contexto de la presente invención, la expresión "fuerza electrostática" designa en general cualquier fuerza no covalente que implique cargas eléctricas. Más específicamente, este término se refiere a dos tipos de fuerzas, que pueden actuar por separado o juntas:

- 25 - fuerzas coulombianas entre las cargas de espacio de la superficie y las partículas ionizadas,
 - fuerzas de Van der Waals entre las cargas de espacio de la superficie y las partículas, siendo dichas fuerzas de tres tipos:
- fuerzas de dipolos permanentes,
 - fuerzas de dipolos inducidos, y
- 30 · fuerzas de London-Van der Waals.

La intensidad de la fuerza entre una superficie y una partícula se puede aumentar o disminuir mediante la presencia de una película delgada de agua debido a la presencia de humedad. Por regla general, el parche se produce y se conserva en un lugar seco. La humedad debe ser suficientemente baja para permitir que el ingrediente activo se conserve. La tasa de humedad se puede regular para obtener las fuerzas de adhesión máximas.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones "soporte electrostático" y "electreto" denotan cualquier soporte hecho de un material capaz de acumular cargas electrostáticas, por ejemplo, por frotamiento, calentamiento o ionización, y de conservar dichas cargas. El soporte electrostático incluye normalmente una superficie con cargas de espacio, que pueden estar dispersadas uniformemente o no. Las cargas que aparecen en un lado o en el otro de la superficie del soporte pueden ser positivas o negativas, dependiendo del material que constituya dicho soporte y del método utilizado para crear las cargas. En todos los casos, las cargas positivas o negativas distribuidas sobre la superficie del soporte producen fuerzas de atracción sobre materiales conductores o no conductores; en este caso concreto, sobre la sustancia en forma de partículas individuales o aglomeradas. Las partículas también pueden estar ionizadas, produciendo de este modo el mismo tipo de fuerzas de atracción electrostáticas entre las partículas y el soporte.

45 Parche

La invención describe un nuevo parche y usos del mismo para administrar una sustancia a través de la piel de un individuo mamífero o exponerla a la misma. Tal como se ha descrito más arriba, la sustancia está unida directa o indirectamente a una superficie del parche por medio de fuerzas electrostáticas.

50 En una realización particular, la invención se refiere a un parche que comprende un soporte electrostático al que está unida una sustancia biológicamente activa (en polvo) directa o indirectamente a través de fuerzas electrostáticas, formando dicho parche una cámara cuando se aplica a la piel un individuo, lo que permite una liberación de la sustancia biológicamente activa a través de la humectación.

En otra realización particular, la invención se refiere a un parche cutáneo, que comprende:

un soporte electrostático;

una sustancia biológicamente activa (en polvo) unida directa o indirectamente al menos a una parte de una superficie del soporte a través de fuerzas electrostáticas; y

- 5 medios para mantener el parche sobre la piel de un individuo mamífero, formando de este modo una cámara que comprende dicha sustancia biológicamente activa.

En una realización particular, la sustancia biológicamente activa está en polvo, tiene una carga eléctrica opuesta a la carga eléctrica del soporte electrostático, o es eléctricamente neutra, y/o está adherida directamente a la superficie del soporte a través de fuerzas electrostáticas.

- 10 En otra realización particular, la sustancia biológicamente activa es líquida y está unida indirectamente a la superficie del soporte a través de un hidrogel, que está adherido a la superficie del soporte a través de fuerzas electrostáticas.

En otra realización particular, los medios para mantener el parche sobre la piel comprenden un adhesivo, que preferiblemente cubre una segunda parte del soporte electrostático.

- 15 Una de las ventajas del parche de la presente invención consiste en que permite la medición precisa de la masa superficial de la sustancia biológicamente activa que se deposita y que es constante de un lote a otro, como una función:

- en primer lugar, de la elección del soporte y de su capacidad para almacenar cargas eléctricas sobre su superficie;
- del tipo de partículas de sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno); y
- 20 • del flujo de partículas durante la fase de depósito de la sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno) sobre la superficie no adhesiva del soporte.

- 25 En la práctica, como soporte se puede utilizar cualquier material siempre que tenga las cualidades electrostáticas requeridas. En particular, el soporte puede comprender vidrio o un polímero seleccionado entre el grupo que comprende plásticos de celulosa (CA, CP), polietileno (PE), tereftalato de polietileno (PET), cloruros de polivinilo (PVC), polipropilenos, poliestirenos, policarbonatos, poliacrílicos, en particular poli(metacrilato de metilo) (PMMA), fluoropolímeros (PTFE, por ejemplo), etc. Esta lista anterior no es limitativa en modo alguno. El vidrio es particularmente ventajoso cuando se desea un soporte hipoalérgico.

- 30 Por consiguiente, el soporte puede ser rígido o flexible, puede o no ser hidrófilo y puede o no ser traslúcido, dependiendo del material que lo constituya. En el caso del vidrio, el soporte se puede hacer resistente a la rotura mediante la adhesión de una lámina de plástico al vidrio.

En una realización se elige un soporte transparente, haciendo así posible, cuando sea apropiado, observar directamente el aspecto de una reacción, sin tener que retirar necesariamente el parche.

- 35 Para perfeccionar aún más la detección de una reacción inflamatoria, el parche puede tener, en la superficie adhesiva o en la superficie no adhesiva, un dispositivo sensible a las reacciones fisicoquímicas de la piel observadas durante una reacción inflamatoria local inducida, por ejemplo, por una reacción positiva a un alérgeno. Se puede tratar de un indicador de color sensible a las variaciones locales en el pH, por ejemplo. En este caso es posible prever un sistema de lectura que facilite la interpretación, independientemente de la reacción local.

- 40 Para reactivar las fuerzas electrostáticas en la superficie del soporte y de este modo reforzar los enlaces de la sustancia biológicamente activa, en particular del alérgeno, con el soporte justo antes de la aplicación, la parte posterior del soporte se puede cubrir con una etiqueta que se puede despegar justo antes de la aplicación. La etiqueta también permite almacenar la sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno) en la oscuridad cuando el soporte es al menos parcialmente traslúcido.

- 45 Se pueden considerar varias configuraciones del parche. A este respecto, en una realización particular, la primera parte del soporte electrostático a la que se adhiere la sustancia consiste en múltiples tiras (sustancialmente paralelas, por ejemplo, lineales, circulares o elípticas) y la segunda parte que comprende un medio para mantener el parche sobre la piel consiste en múltiples tiras (sustancialmente paralelas, por ejemplo, lineales, circulares o elípticas) interpuestas entre tiras adyacentes de la primera parte (véase, por ejemplo, la FIGURA 5). El soporte electrostático en dicho parche puede ser, por ejemplo, rectangular.

- 50 En otra realización particular, la primera parte del soporte electrostático es circular o elíptica y la segunda parte circunscribe la primera parte. Dicha segunda parte suele ser anular, y dicho soporte electrostático suele tener forma de disco (véase, por ejemplo, FIGURA 3).

En la operación, la administración o exposición a la piel de las sustancias biológicamente activas (por ejemplo moléculas alergénicas) está asegurada por la transpiración segregada por la piel dentro de la cámara, es decir, el área delimitada, y al menos parcialmente ocluida, por el parche y que se carga con sustancias biológicamente activas en contacto con el mismo. Por consiguiente, la eficacia del parche, y por lo tanto su sensibilidad, está muy condicionada por la creación de una fase líquida, en la que la sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno) está en solución o en suspensión, lo que promueve su paso a través de los poros.

Preferiblemente, gracias al parche es posible (1) evitar la evaporación de la transpiración y (2) permitir la circulación de la transpiración. El primer objetivo se logra haciendo que el soporte sea impermeable al agua y utilizando un área adhesiva periférica que forme un cierre hermético. De este modo, el parche delimita un espacio herméticamente cerrado entre la piel y el soporte.

El segundo objetivo, es decir, permitir la circulación de la transpiración, se logra proporcionando una depresión hueca formada en el soporte en la región no revestida con material adhesivo. Esta depresión se obtiene mediante una conformación en condiciones de calor o frío, y permite depositar la sustancia biológicamente activa (por ejemplo el alérgeno) en el hueco, de modo que dicha sustancia biológicamente activa no ejerce presión sobre la piel y no altera la circulación sanguínea en el área en cuestión. La depresión también permite que la sustancia biológicamente activa (por ejemplo el alérgeno) entre en contacto con la capa que se puede despegar, que se retira antes de aplicar el parche a la piel. Ventajosamente, el área definida por el hueco se mantiene al vacío.

El efecto del parche se puede acelerar o ralentizar alterando la configuración del mismo. Por ejemplo, para modificar la cantidad de tiempo requerido para liberar la sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno) del soporte se puede utilizar una reducción o un aumento del volumen de la cámara. Además, una reducción o un aumento de la permeabilidad del soporte pueden modificar la velocidad a la que se produce la transpiración, lo que también afecta a la velocidad a la que se libera la sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno). Además, el tamaño de las partículas de la sustancia biológicamente activa se puede elegir de modo que proporcione un efecto deseado. En particular, para parches terapéuticos que requieren un transporte rápido de la sustancia activa es deseable un parche que tenga una cámara lo más pequeña posible, de modo que la tasa de humedad sea suficientemente alta para provocar una rápida solubilización y transporte transcutáneo de la sustancia activa.

En otras palabras, la sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno), mantenida de modo original y reversible sobre el soporte por medio de fuerzas electrostáticas, se libera por completo en la cavidad cuando la humedad aumenta y se mezcla con la transpiración, que se segrega más fácilmente debido al aumento del calor local y a la hipervascularización resultante del mismo. Por lo tanto se facilita la penetración de la sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno) a través de los poros de la piel, y la hipervascularización también permite la afluencia de elementos inmunológicamente competentes. La lectura, o análisis, de cualquier reacción o tratamiento se puede llevar a cabo después de haber retirado el soporte y de que haya transcurrido un tiempo suficiente para eliminar cualquier eritema inespecífico causado por el material adhesivo.

Para aumentar la eficacia, la sustancia en polvo se distribuye ventajosamente sobre toda la superficie del soporte, en una cantidad que depende de la sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno) empleada. Como ya se ha mencionado, el parche de la presente invención proporciona ventajosamente un dispositivo que tiene una cantidad predeterminada de sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno), administrada por completo, lo que hace posible estandarizar los parches. Por ejemplo, un parche puede comprender partículas de sustancia distribuidas sobre el soporte en una cantidad de entre 0,001 y 1 g/cm².

De acuerdo con una realización particular, el parche presenta, en la misma área, una mezcla de diversas sustancias biológicamente activas (por ejemplo alérgenos).

La invención también se refiere a un *kit* de parches que comprende múltiples parches tal como se describen más arriba, conteniendo cada parche del *kit* una cantidad graduada o constante de sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno), lo que permite aumentar o mantener las dosis durante el curso del tratamiento.

El uso de la sustancia biológicamente activa (por ejemplo un alérgeno) en forma de partículas unidas directamente al soporte, en estado seco, tiene muchas ventajas. En particular, permite evitar cualquier interacción química o cualquier reacción que pueda perturbar la función, la inmunogenicidad o el proceso alérgico, o distorsionar el diagnóstico de los mismos, al poner únicamente las moléculas implicadas en contacto con la piel. Además, el uso de las partículas permite conservar la sustancia en un envase adecuado, de modo que ya no es necesario llevar a cabo una preparación extemporánea. Por último, el contacto de las partículas con la transpiración exudada por la piel permite obtener una solución muy concentrada que promueve la penetración rápida de las moléculas a través de la epidermis.

Tal como se describe más arriba, la invención también se puede utilizar ventajosamente con sustancias activas en forma líquida. En esta situación, el soporte electrostático normalmente se reviste con un polvo neutro, tal como un polímero hidrófilo, también llamado hidrogel, que permite que el soporte se una a la sustancia en forma líquida. Los ejemplos de hidrogeles de este tipo incluyen polivinilpirrolidona, poliacrilato de Na, copolímero de éter metil vinílico y anhídrido maleico. Al disponer un líquido sobre la capa de polímero hidrófilo, las partículas de polímero absorben el

líquido y lo retienen, hinchándose rápidamente y constituyendo un compuesto humedecido. En cuanto el parche está adherido a la piel, el compuesto está en contacto estrecho con la parte de la piel situada debajo del reverso. Existen diversas ventajas en comparación con una prueba de parche clásica, como Finn Chamber:

- 5 - es muy fácil hacer una prueba de parche, ya que el parche está completamente listo para el uso: el médico solo tiene que poner una gota de líquido sobre el reverso y la gota se fija inmediatamente al parche, incluso si el parche está boca abajo;
- la liberación de la sustancia en la piel es excelente.

10 El parche se puede preparar de acuerdo con diversas metodologías conocidas de por sí en la técnica. A este respecto, en una realización particular, la invención se refiere a un método de fabricación de un parche cutáneo, que consiste en:

preparar un soporte electrostático que tiene una superficie cargada eléctricamente;

preparar una sustancia activa en polvo, en donde dicha sustancia es eléctricamente neutra o tiene una carga eléctrica que es opuesta a la carga eléctrica del soporte electrostático;

15 poner en contacto la sustancia activa en polvo con el soporte electrostático para que la sustancia activa en polvo se acople con el soporte electrostático por medio de fuerzas electrostáticas.

En una realización particular, la preparación de un soporte electrostático (electreto) consiste en:

seleccionar una película;

calentar la película;

20 aplicar un campo eléctrico a la película durante un período de tiempo predeterminado para cargar eléctricamente una superficie de la película;

enfriar la película para que la superficie cargada permanezca cargada; y

eliminar el campo eléctrico, transformando así la película en un soporte electrostático que tiene una superficie con carga eléctrica permanente.

25 De acuerdo con realizaciones específicas del método, la película se calienta a aproximadamente 80 °C, y/o el campo eléctrico tiene un potencial de aproximadamente 10 kV; y/o el período de tiempo predeterminado es de aproximadamente 15 minutos; y/o el campo eléctrico se aplica mediante un efecto corona, creándose el efecto corona normalmente mediante múltiples agujas cargadas eléctricamente separadas de la película.

En el método arriba indicado, la sustancia activa en polvo preferiblemente se pone en contacto con el soporte electrostático mediante:

30 circulación de la sustancia activa en polvo dentro de un recipiente; y

exposición de al menos una parte de la superficie cargada del soporte electrostático al polvo en circulación.

Alternativamente, la sustancia activa en polvo se puede poner en contacto con el soporte electrostático soplando la sustancia activa en polvo con aire comprimido hacia la superficie cargada del soporte electrostático.

35 En otra variante, la sustancia activa en polvo se pone en contacto con el soporte electrostático atrayendo la sustancia activa en polvo hacia la superficie cargada del soporte electrostático utilizando un campo eléctrico.

Tal como se ha descrito más arriba, la sustancia activa en polvo se puede preparar creando una forma sólida de una sustancia activa mediante liofilización o calentamiento y pulverización; y

moliendo la forma sólida para crear partículas sólidas con un tamaño predeterminado.

Métodos para probar el estado de sensibilización de un individuo

40 La invención también se refiere al uso del parche arriba descrito para examinar el estado de sensibilización de un individuo con respecto a un alérgeno, que comprende la etapa consistente en aplicar el parche a la piel y luego, opcionalmente después de retirarlo, detectar la presencia o ausencia de una reacción cutánea.

45 En una realización ventajosa, el parche se utiliza para examinar el estado de sensibilización de un individuo con respecto a un alérgeno alimentario contenido en los productos elegidos entre el grupo que comprende leche de vaca, huevo, trigo y cacahuete.

En otra realización, el parche se utiliza para examinar a un individuo sensible al alérgeno contenido en el látex.

El parche de la invención se puede utilizar para el diagnóstico de alergia de contacto, poniendo un alérgeno de contacto seleccionado en contacto con la piel, sin la adición de gel, papel secante o disolvente.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la frase "alérgeno de contacto" se refiere a cualquier alérgeno capaz de provocar una reacción en contacto directo con la piel, sin ninguna reacción a cierta distancia, cuando dicho alérgeno entra en contacto con el cuerpo de un individuo. Este tipo de alérgeno se encuentra en un cierto número de productos naturales o sintéticos que, cuando entran en contacto con la piel de un individuo, provocan una alergia de "contacto" que causa una reacción cutánea local caracterizada por diversos fenómenos, como erupción, picor, aparición de vesículas y eccema. Dichos alérgenos son totalmente conocidos por los expertos en la técnica y están enumerados con precisión en la bibliografía, como en la Patente de EE.UU. N° 4,836,217. Por ejemplo, se conocen 10 alergias de contacto producidas por metales, como el níquel contenido en las correas de los relojes o el cromo contenido en el cemento, alergias a perfumes y a la lanolina contenida en productos cosméticos, alergias a sustancias activas, como neomicina, flavina contenida en determinados productos medicinales, etc.

15 La presente invención no solo se refiere a alergias de contacto, sino también y especialmente a todas las reacciones alérgicas que pueden manifestarse no exclusivamente por una reacción de la piel al contacto con el alérgeno, sino también por un cierto número de síntomas que surgen a cierta distancia del sitio de contacto con el alérgeno, por ejemplo, choque anafiláctico, diarrea, sinusitis, asma, eccema generalizado, urticaria, etc. Esto es aplicable a las alergias a ácaros, pólenes, pelos de animales, diversos alimentos y varias sustancias de origen vegetal o animal. Existen muchos alérgenos implicados; por lo tanto, por ejemplo los ácaros, los pólenes, los pelos o plumas de animales, etc., que a veces se denominan alérgenos "respiratorios", son la causa de manifestaciones respiratorias de tipo rinitis o asma. Del mismo modo, los cacahuets, los huevos, la leche y el trigo, que a veces se denominan 20 alérgenos "alimentarios", son la causa de patologías digestivas, como la diarrea crónica en niños, o de patologías anafilácticas, como el choque anafiláctico, en respuesta, por ejemplo, a la ingestión de cacahuets. La alergia al látex también es totalmente conocida y conduce a síntomas de tipo anafiláctico, lo que hace que el paciente corra un riesgo operatorio potencialmente grave. La mayoría de estos alérgenos están descritos en la Patente Europea 107832.

25 Para el uso en la detección de la sensibilidad a los alérgenos, resulta particularmente ventajoso utilizar un soporte transparente, lo que permite, cuando sea apropiado, observar directamente la aparición de una reacción, sin tener necesariamente que retirar el parche.

30 Además, tal como se ha descrito más arriba, para perfeccionar aún más la detección de la reacción inflamatoria, el parche puede tener, sobre la superficie adhesiva o sobre la superficie no adhesiva, un dispositivo sensible a las reacciones fisicoquímicas de la piel observadas durante la reacción inflamatoria local inducida por una reacción positiva. Se puede tratar de un indicador de color sensible a las variaciones locales en el pH, por ejemplo. En este caso, es posible prever un sistema de lectura que facilite la interpretación, independientemente de la reacción local.

35 Además, en una realización ventajosa, el soporte tiene un dispositivo de marcado de alérgenos que permite al usuario evitar errores de registro durante la aplicación o la retirada del parche. El dispositivo de marcado puede comprender un marcado impreso en la parte posterior del soporte que deja un tatuaje temporal en la superficie de la piel cuando se retira el parche, o si no un disco autoadhesivo que se mantiene sobre la parte adhesiva del soporte y que se separa de ésta cuando se retira el parche.

40 Para posibilitar la provocación de la reacción de la piel, las partículas se distribuyen sobre el soporte en una cantidad que depende del alérgeno empleado. Como ya se ha mencionado, el parche de la presente invención proporciona ventajosamente un dispositivo que tiene una cantidad predeterminada de alérgeno, administrado por completo, lo que hace posible estandarizar los parches. Por ejemplo, un parche para examinar alergias a la leche puede comprender partículas de leche distribuidas sobre el soporte en una cantidad entre 0,001 y 1 g/cm².

45 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el alérgeno se puede emplear en estado fresco. En una primera realización, el alérgeno natural está en forma de polvo, es decir, ya está en forma de partículas individuales, de modo que no necesariamente ha de ser transformado (por ejemplo, harina de trigo), aparte de quizás reducir el tamaño de las partículas del mismo.

50 En otra realización, el alérgeno está en una forma sólida más o menos grande. En este caso, primero es necesario reducir el alérgeno a partículas individuales, opcionalmente después de transformación para garantizar su conservación sin desnaturalización. Este es el caso, por ejemplo, de los cacahuets en el caso de una alergia alimentaria a los cacahuets.

55 En una tercera realización, el alérgeno natural está en forma líquida. Este es el caso, por ejemplo, de la leche, también implicada en algunas alergias alimentarias, que, en este caso, se debe liofilizar o secar al aire para obtener una forma en polvo. En algunos casos, será necesario usar solo una de las fracciones purificadas del alérgeno de prueba. Este es el caso, por ejemplo, de la fracción proteínica del huevo, de la albúmina o de la leche de vaca, o incluso de las proteínas solo de suero lácteo extraído de la leche de vaca.

La invención también se refiere a un *kit* de parches que comprende múltiples parches tal como se describen más arriba, conteniendo cada parche del *kit* una cantidad constante o graduada de alérgeno y/o alérgenos diferentes.

De hecho, el parche de la invención es en particular capaz de examinar el estado de sensibilización con respecto a un alérgeno dado, al igual que con respecto a varios alérgenos a la vez. En este último caso, el soporte presenta varias áreas que tienen propiedades electrostáticas, ventajosamente en forma de huecos, cada una de ellas cubierta con un alérgeno de prueba diferente, estando separada cada área electrostática por un área no electrostática.

De acuerdo con otra realización, el parche muestra, en la misma área, una mezcla de varios alérgenos para examinar el estado de sensibilización de un individuo con respecto a una serie de alérgenos dados. Esto puede resultar ventajoso, por ejemplo, para determinar el estado de sensibilización de un individuo con respecto a una serie de alérgenos alimentarios. En el caso de la combinación de varios alérgenos, bien dispuestos sobre soportes electrostáticos independientes, bien mezclados sobre el mismo soporte, la elección de los alérgenos depende de las listas de alérgenos implicados en las patologías más comunes de acuerdo con los datos de la bibliografía. Esta elección se realiza de modo que se formen combinaciones específicas para cada contexto patológico en cada uno de los grupos de edad más importantes. Además, estas listas de alérgenos se pueden modificar en función de los hábitos alimentarios y de las condiciones ambientales específicas de los lugares en los que se distribuyen los parches. En ciertos casos, los alérgenos se pueden elegir de alguna lista publicada por las autoridades sanitarias.

Por lo tanto, un objeto de esta invención se refiere a un método para examinar el estado de sensibilización de un individuo con respecto a un alérgeno, consistiendo el método en aplicar un parche tal como se describe más arriba a la piel y detectar la presencia o ausencia de una reacción cutánea.

Un objeto de esta invención también se refiere a un método para detectar la respuesta de un individuo con respecto a un alérgeno, consistiendo el método en aplicar un parche tal como se describe más arriba a la piel y detectar la presencia o ausencia de una reacción cutánea.

En una realización particular, la tecnología de parche E también se utiliza para probar el estado de sensibilización con respecto a un alérgeno en forma líquida. De hecho, muchos extractos de alérgenos están en solución y se venden a los médicos en dicha forma. Para permitir el uso de estos extractos con un parche electrostático de esta invención, el soporte electrostático del parche no se reviste directamente con el ingrediente activo, sino con un polvo neutro que preferiblemente consiste en un polímero hidrófilo, también llamado hidrogel. El proceso de revestimiento de dicho polímero es muy similar al de un ingrediente activo: las partículas se muelen y se llevan al electreto con el fin de formar una capa de polvo regular y delgada sobre el mismo. Cuando se pone un líquido sobre la capa de polímero hidrófilo, las partículas de polímero absorben el líquido y lo retienen, hinchándose rápidamente y constituyendo un compuesto humedecido. En cuanto el parche se adhiere a la piel, el compuesto está en contacto estrecho con la parte de la piel situada debajo del reverso.

Métodos de vacunación o insensibilización

Además de su uso para detectar la sensibilidad a un alérgeno, el parche de la invención también se puede utilizar para insensibilizar a un individuo frente a uno o más antígenos dados, o con fines de vacunación. En este caso, el parche se aplica a la piel durante un período de tiempo determinado en función de la cantidad de alérgeno que se ha de administrar. Se pueden utilizar parches que contienen cantidades crecientes o constantes de antígenos. Por lo tanto, ventajosamente se puede prever una liberación programada del antígeno del parche.

Por consiguiente, otro objeto de esta invención también se refiere al uso de un parche tal como se describe más arriba para inducir o estimular o modular una respuesta inmunitaria a un antígeno en un individuo, en particular una respuesta de anticuerpos, inmunidad celular o células reguladoras. La respuesta inmunitaria provocada podría tener el propósito de proteger a individuos contra un patógeno o una enfermedad como el cáncer o la autoinmunidad. La respuesta inmunitaria provocada podría tener el propósito de tratar a individuos contra infecciones crónicas o una enfermedad como el cáncer o la autoinmunidad.

Otro objeto de esta invención se refiere al uso de un parche tal como se describe más arriba para la vacunación epicutánea de un individuo contra un antígeno.

Otro objeto de esta invención se refiere al uso de un parche tal como se describe más arriba para la vacunación epicutánea de un individuo contra un antígeno formulado con un adyuvante.

Otro objeto de esta invención se refiere al uso de un parche tal como se describe más arriba para la administración epicutánea de un compuesto inmunoestimulador (adyuvante) cerca del sitio de la inyección de vacuna subcutánea o intramuscular de un individuo contra un antígeno.

La invención también se refiere a un método para inducir o estimular una respuesta inmunitaria a un antígeno en un individuo, consistiendo el método en aplicar un parche tal como se describe más arriba a la piel del individuo durante un período de tiempo suficiente para administrar una cantidad eficaz de dicho antígeno.

La invención también se refiere a un método para insensibilizar a un individuo frente a uno o más alérgenos, consistiendo el método en aplicar un parche tal como se describe más arriba a la piel del individuo durante un período de tiempo suficiente para administrar cantidades insensibilizadoras del alérgeno.

5 La invención también se refiere a un *kit* de parches que comprende múltiples parches tal como se describen más arriba, conteniendo cada parche del *kit* una cantidad graduada o constante de alérgeno, lo que permite aumentar las dosis de alérgeno durante el curso del tratamiento de insensibilización.

10 La inmunización transcutánea (TCI), aplicación tópica de la formulación de la vacuna sobre la piel, proporciona acceso al sistema inmunitario de la piel, en el que predominan células presentadoras de antígenos densamente distribuidas y potentes (células de Langerhans (LC)), que pueden ser estimuladas para organizar respuestas inmunitarias fuertes y específicas (Babiuk, Baca-Estrada et al. 2000, "Cutaneous vaccination: the skin as an immunologically active tissue and the challenge of antigen delivery." *J Control Release* **66** (2-3): 199-214.). En los últimos años se ha prestado mucha atención al potencial de aprovechamiento de la piel con fines de vacunación. El escepticismo inicial con respecto a la TCI y el descubrimiento de que las moléculas grandes en solución simple podrían de hecho penetrar en la piel han llevado a diferentes laboratorios a abordar otras cuestiones, incluida la inducción de respuestas inmunitarias fuertes, el uso de adyuvantes, la inducción de respuestas inmunitarias sistémicas funcionales, la restricción de tamaño de los antígenos, etc. (Glenn, Scharton-Kersten et al. 1999, "Advances in vaccine delivery: transcutaneous immunisation." *Expert Opin Investig Drugs* **8** (6): 797-805; Kaiserlian and Etchart 1999 "Epicutaneous and transcutaneous immunization using DNA or proteins." *Eur J Dermatol* **9** (3): 169-76; Partidos, Beignon et al. 2003, "Delivering vaccines into the skin without needles and syringes." *Expert Rev Vaccines* **2** (6): 753-61; "Immunity under the skin: potential application for topical delivery of vaccines." *Vaccine* **21** (7-8): 776-80.)

15 El aprovechamiento de los mecanismos de defensa inmunitarios normales con fines de inmunoprotección o inmunomodulación se puede lograr mediante la aplicación de un parche cutáneo de esta invención. En particular, la invención muestra que un parche de esta invención puede ser utilizado para TCI, induciendo así respuestas inmunitarias sistémicas de anticuerpos en un individuo, y que estas respuestas pueden aprovechadas para estrategias de inmunización.

20 Para la TCI, con la presente invención se puede utilizar o administrar cualquier antígeno, como péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, etc. Normalmente, el antígeno es una proteína, o un polipéptido o un péptido que comprende al menos un epítipo. El antígeno puede ser cualquier antígeno de origen natural, que se puede producir mediante metodologías conocidas en la técnica, tales como tecnologías sintéticas o recombinantes. En una realización particular, el antígeno comprende un péptido o una mezcla de distintos péptidos. Además se pueden utilizar formulaciones específicas que comprenden adyuvantes y/o potenciadores de la hidratación de la piel para dicha indicación. La invención se puede utilizar para inducir una respuesta inmunitaria contra diversos tipos de agentes, tales como virus, bacterias, hongos, parásitos, toxinas, autoantígenos, tumores, etc.

35 Métodos de administración de fármacos

El parche de la invención también se puede utilizar para administrar una sustancia biológicamente activa a un individuo, por ejemplo con el fin de obtener una acción terapéutica (producto medicinal), dietética, de diagnóstico (por ejemplo, agente de contraste) o cosmética.

40 De hecho, la invención muestra que las moléculas expuestas a la superficie de la piel usando un parche de esta invención pueden penetrar en la piel y difundirse dentro del organismo. Por consiguiente, el parche de esta invención también se puede utilizar para administrar moléculas activas a través de administración transcutánea.

45 La invención se puede utilizar para administrar cualquier tipo de molécula activa, como fármacos pequeños, proteínas, polipéptidos, péptidos, ácidos nucleicos, etc. En una realización particular, la invención se utiliza para administrar polipéptidos (o péptidos) que tienen actividad biológica, como hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, enzimas, factores de coagulación, etc.

50 Por lo tanto, un objeto de esta invención radica en un método para administrar una molécula biológicamente activa a un individuo, consistiendo el método en aplicar a la piel de un individuo un parche tal como se describe más arriba que contiene dicha molécula, durante un período de tiempo suficiente para permitir la administración. Tal como se utiliza en esta realización, el parche tiene preferiblemente una cámara limitada, para aumentar la eficacia de la administración.

55 Otro objeto de esta invención también se refiere a la utilización de un parche tal como se describe más arriba para administrar un fármaco a un individuo. Más particularmente, la invención se refiere al uso de un parche tal como se describe más arriba para la administración transcutánea de fármacos a un individuo. La invención también se refiere a un método para administrar un fármaco a un individuo, consistiendo el método en aplicar un parche tal como se describe más arriba a la piel.

Con referencia a la FIGURA 1 se describe una realización ilustrativa de un parche construido de acuerdo con los principios de la presente invención. El parche 1 comprende un soporte 2 electrostático hecho, por ejemplo, de polietileno, cuya periferia está revestida con material adhesivo 3. La parte posterior del soporte 2 está cubierta con una etiqueta 4, que se puede despegar. El alérgeno 5 está distribuido en forma pulverulenta o en polvo sobre un área no adhesiva 6 del soporte 2.

Con respecto a la FIGURA 2, el soporte 2 tiene una depresión 7 situada sobre la superficie no adhesiva a la que se adhieren partículas individuales de alérgeno 5. El parche 1 incluye una segunda etiqueta 8 que se puede despegar y que está orientada hacia el soporte 2 y la etiqueta 4. La etiqueta 8 se retira antes de aplicar el parche al área en cuestión.

Con referencia a las FIGURAS 3 y 4 se describe una realización alternativa del parche de la presente invención. El parche 1' incluye un soporte 2 electrostático y un adhesivo 3' que está distribuido en una parte periférica del soporte 2'. El soporte 2' es circular e incluye una depresión 7' circular formada en una parte central del soporte 2' por la ausencia de adhesivo 3', tal como se muestra en la FIGURA 4. El alérgeno 5' en polvo está distribuido sobre la superficie central no adhesiva 6' del soporte 2' y está acoplado con la superficie no adhesiva 6' utilizando fuerzas electrostáticas, tal como se describirá con mayor detalle más abajo. Preferiblemente, el soporte 2' tiene un diámetro de aproximadamente 12 mm y el adhesivo 3' está formado en una capa delgada de tal modo que, cuando el parche 1' está aplicado, el alérgeno 5' está sustancialmente en contacto con la piel. Esta realización circular puede ser especialmente útil para la vacunación o para administrar pequeñas cantidades de un alérgeno.

Con referencia ahora a las FIGURAS 5 y 6 se describe otra realización alternativa del parche de la presente invención. De modo similar a las realizaciones anteriormente descritas, el parche 1'' incluye un soporte 2'' electrostático, un adhesivo 3'' distribuido sobre una parte del soporte 2'', y alérgeno 5'' distribuido sobre tiras de superficie no adhesiva 6'' del soporte 2''. De forma ilustrativa, el soporte 2'' es rectangular y el adhesivo 3'' está distribuido en tiras paralelas que se extienden longitudinalmente a lo largo del soporte 2''. El alérgeno 5'' está distribuido sobre las tiras de superficie no adhesiva 6'' del soporte 2'', interpuestas entre las tiras de adhesivo 3''. Preferiblemente, las tiras de adhesivo 3'' son más estrechas que las tiras de superficie no adhesiva 6''. Dicha configuración puede ser particularmente adecuada para administrar grandes cantidades de alérgeno 5''.

Con respecto a las FIGURAS 7-9 se describe un método para mejorar o crear fuerzas electrostáticas en un soporte electrostático, como los soportes 2, 2' y 2''. En primer lugar se selecciona la película 10 polar o no polar, tal como una película de polietileno de 50 micrómetros de espesor. La película 10 se dispone sobre una placa 12, que está acoplada eléctricamente con toma de tierra 14. La placa 12 se calienta a aproximadamente 80 °C y la película 10 se expone después a un campo eléctrico que tiene un potencial de aproximadamente 10 kV mediante agujas 16 eléctricas puntiagudas que están separadas aproximadamente 10 mm de la película 10, tal como se muestra en FIGURA 8. La temperatura y la tensión se aplican durante aproximadamente 15 minutos y después se enfría la película 10, sin retirar la tensión, transformando así la película 10 en un soporte electrostático adecuado para utilizarlo en la fabricación del parche de la presente invención.

La polaridad de las agujas 16 se elige en función de la polaridad natural de la sustancia activa deseada. Por ejemplo, la leche en polvo tiende a tener una carga positiva y la polaridad de las agujas 16 se elige para cargar negativamente la superficie de la película 10 que se expondrá al polvo.

Cabe señalar que se puede interponer una rejilla entre las agujas 16 y la placa 12 para controlar la intensidad residual del campo eléctrico en la superficie de la película 10. También se ha de señalar que el método puede incluir una etapa de enfriamiento rápido de la película 10 después de aplicar el campo eléctrico y el calor. Se puede utilizar cualquier dispositivo de calentamiento y enfriamiento adecuado, como calentadores eléctricos y/o calentadores y dispositivos de enfriamiento a base de fluidos.

Con referencia a la FIGURA 10 se describe un método preferente para revestir un soporte electrostático, tal como el soporte 2, con una sustancia activa en polvo, tal como el alérgeno 5. El dispositivo 20 de revestimiento incluye un recipiente 22 que aloja una hélice 24 giratoria. El recipiente 22 define una cámara para contener el alérgeno 5 en polvo durante el proceso de revestimiento. En la parte superior del recipiente 22 está situada una abertura 25 circunscrita por una brida 26 de centrado, u otro dispositivo de soporte, que está configurada para soportar y centrar un soporte electrostático en la abertura 25 de modo que la superficie del soporte 2 electrostático destinada a recibir el alérgeno 5 esté orientada hacia el interior del recipiente 22.

La hélice 24 está situada en la parte inferior del recipiente 22 y está configurada para girar dentro del recipiente 22. La hélice 24 se puede hacer girar por cualquier medio adecuado, como un motor eléctrico, de modo que su rotación haga que el aire circule dentro del recipiente 22. El aire que circula dentro del recipiente 22 hace que el alérgeno 5 en polvo, que está triboionizado, circule dentro del recipiente 22 y entre en contacto con el soporte 2 electrostático. En este contacto, el alérgeno 5 se adhiere al soporte 2 electrostático, revistiendo de este modo el soporte electrostático con partículas de polvo cargadas.

Se pueden utilizar métodos de revestimiento del soporte 2 electrostático alternativos. Por ejemplo, el alérgeno 5 en polvo se puede cargar, por ejemplo, mediante el uso de un efecto corona. Después, el polvo cargado se puede

5 acumular y el soporte 2 electrostático se puede colocar en posición adyacente al polvo acumulado. Finalmente, se puede crear un campo electrostático con una carga opuesta a la del alérgeno 5 en polvo detrás del soporte 2 (es decir, el soporte 2 se interpone entre el polvo acumulado y la fuente del campo eléctrico). La carga opuesta del campo eléctrico en comparación con la del polvo hace que el polvo se mueva hacia el campo eléctrico y choque contra el soporte 2.

Otro método alternativo para revestir el soporte 2 puede utilizar técnicas de pintura industrial. En particular, el alérgeno 5 en polvo se sopla, con aire comprimido, por delante de una aguja que tiene un potencial eléctrico de varios miles de voltios hacia el soporte 2. Cuando el alérgeno 5 en polvo pasa por delante de la aguja, se carga mediante un efecto corona y se adhiere al soporte 2 con carga opuesta.

10 La cantidad de alérgeno 5 en polvo que el soporte 2 mantiene electrostáticamente depende de varios factores, incluida la potencia de la carga electrostática creada en el soporte 2. Esto depende a su vez de la distancia entre el soporte 2 y el alérgeno 5, y disminuye rápidamente a medida que aumenta la distancia entre los dos. Como resultado de ello, las cargas más potentes en el soporte 2 permiten que se cargue más sustancia activa sobre el mismo. Además, el tamaño y la forma de las partículas de alérgeno 5 en polvo influyen en la cantidad soportada.

15 Como resultado de ello, es preferible que el proceso para crear alérgeno 5 en polvo esté estrechamente controlado para la repetibilidad en el proceso de revestimiento del soporte electrostático 2.

Ejemplo 1: Sensibilidad a los alérgenos

En este ejemplo, la eficacia de los parches de la invención se compara con la eficacia de los parches del estado anterior de la técnica de tipo FINN CHAMBERS®.

20 A 15 niños se les aplica en la espalda un parche de la invención. Estos niños muestran signos que hacen sospechar una alergia a las proteínas de la leche de vaca (CMA).

El parche tiene dos áreas; una primera área superior que consiste en un soporte adhesivo sobre el que se deposita una tableta compuesta de leche desnatada en polvo sin ningún otro elemento asociado, que corresponde al parche de la invención; consistiendo el área inferior en el soporte adhesivo sobre el que se deposita una cúpula, cuyo fondo se llena con leche desnatada diluida absorbida sobre una almohadilla de celulosa del tipo FINN CHAMBERS®.

25

La lectura de las pruebas se realiza 48 horas después, tras retirar el adhesivo. La presencia de reacción eritematosa o macular indica un resultado positivo.

Resultados

30 Quince (15) niños de cinco (5) semanas a once (11) años y tres (3) meses de edad se sometieron a pruebas de alergia a la leche de vaca utilizando un parche doble. La reacción obtenida se evaluó 48 horas después de la aplicación del parche.

Todos los niños mostraban signos clínicos que sugerían una posible alergia a las proteínas de la leche de vaca RGO, resistente a los medios terapéuticos convencionales (9 casos), eccema (6 casos), vómitos (2 casos), dolor abdominal crónico (2 casos), diarrea crónica (3 casos), manifestaciones de dolor inexplicables (4 casos), sensación general de malestar (1 caso).

35

Las dos pruebas dieron resultados positivos en tres (3) casos y negativos en diez (10) casos, FINN CHAMBERS dio un resultado positivo y el parche un resultado negativo en un (1) caso y, a la inversa, FINN CHAMBERS dio un resultado negativo y el parche un resultado positivo en un (1) caso.

40 Entre estos 15 niños sospechosos de tener una alergia alimentaria a las proteínas de la leche de vaca, el parche de la presente invención demostró ser tan sensible como el método FINN CHAMBERS. En dos casos, los resultados demostraron ser contradictorios, no siendo posible distinguir los dos métodos.

Ejemplo 2: Inmunoterapia específica epicutánea

Este ejemplo tiene el objeto de ejemplificar un método para insensibilizar a individuos con alergias alimentarias mediante la aplicación de parches terapéuticos de esta invención. Un primer intento de insensibilizar a niños por vía epicutánea se llevó a cabo en 2 niños con alergia a la leche de vaca, que se manifestaba por reacciones de tipo inmediato y un nivel elevado de IgE específica de la leche de vaca. Cada tres días, en la superficie de la piel se colocaron pruebas de parche epicutáneo que contenían 0,800 mg de leche en polvo, y la tolerancia a la leche se cuantificó durante procedimientos de provocación estandarizados después de uno y dos meses, lo que permite determinar con precisión a qué nivel acumulado de alimento reacciona el niño. Como se demuestra en la FIGURA 11, ambos casos mostraron una progresión de la cantidad de alimento tolerado, con un aumento de IgE específica de la leche de vaca (importante en un caso y moderado en el otro) al final del primer mes de tratamiento, lo que indica que utilizando un parche de la presente invención se puede lograr la insensibilización con antígeno.

45

50

Aunque más arriba se describen realizaciones ilustrativas preferentes de la presente invención, para un experto en la técnica será evidente que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin apartarse de la invención. En las reivindicaciones adjuntas se pretende cubrir todos los cambios y modificaciones que entran dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un parche (1) cutáneo que comprende:
- 5 un soporte (2) impermeable al agua, teniendo dicho soporte al menos una primera y una segunda parte, estando la primera parte desprovista de medios adhesivos y siendo capaz la misma de acumular y conservar cargas electrostáticas;
- una sustancia (5) biológicamente activa en polvo, estando unida dicha sustancia directamente a la primera parte del soporte a través de fuerzas coulombianas y/o de Van der Waals entre dicha sustancia biológicamente activa y el soporte; y
- 10 un medio (3) para mantener el parche sobre la piel de un individuo mamífero, medio que cubre la segunda parte del soporte y forma un cierre hermético, formando de este modo una cámara entre dicho soporte y dicha piel, cámara que comprende dicha sustancia biológicamente activa; asegurando el volumen y la permeabilidad de la cámara la liberación de la sustancia biológicamente activa a través de la transpiración de la piel dentro de la cámara, caracterizado por que el soporte consiste en tereftalato de polietileno.
2. El parche de la reivindicación 1, en el que la sustancia biológicamente activa tiene una carga eléctrica opuesta a la carga eléctrica del soporte, o es eléctricamente neutra.
3. El parche de la reivindicación 1, en el que el medio para mantener el parche sobre la piel comprende un adhesivo.
4. El parche cutáneo de la reivindicación 1, en el que la primera parte del soporte a la que se adhiere la sustancia consiste en múltiples tiras lineales, circulares o elípticas y la segunda parte del soporte que comprende el adhesivo consiste en múltiples tiras lineales, circulares o elípticas interpuestas entre tiras adyacentes de la primera parte.
- 20 5. El parche cutáneo de la reivindicación 4, en el que el soporte es rectangular.
6. El parche cutáneo de la reivindicación 1, en el que la primera parte del soporte a la que se adhiere la sustancia es circular y la segunda parte del soporte que comprende el adhesivo circunscribe la primera parte.
7. El parche cutáneo de la reivindicación 6, en el que la segunda parte es anular.
8. El parche cutáneo de la reivindicación 7, en el que el soporte tiene forma de disco.
- 25 9. El parche cutáneo de la reivindicación 1, que además comprende una etiqueta acoplada de forma separable con el adhesivo en un lado del adhesivo opuesto al soporte.
10. El parche cutáneo de la reivindicación 1, en el que la sustancia activa se selecciona entre un alérgeno, un antígeno y un polipéptido biológicamente activo.
- 30 11. Un método de fabricación de un parche (1) cutáneo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que consiste en:
- preparar un soporte (2) que tiene una superficie cargada eléctricamente mediante un método que consiste en:
- seleccionar un soporte (2) capaz de acumular cargas electrostáticas, consistiendo dicho soporte en tereftalato de polietileno;
 - calentar el soporte;
 - 35 - aplicar un campo eléctrico al soporte durante un período de tiempo predeterminado para cargar eléctricamente una superficie del soporte;
 - enfriar el soporte de tal modo que la superficie cargada permanece cargada; y
 - retirar el campo eléctrico, transformando de este modo el soporte en un soporte que tiene una superficie cargada eléctricamente;
- 40 preparar una sustancia (5) activa en polvo, sustancia que es eléctricamente neutra o tiene una carga eléctrica; y
- poner en contacto la sustancia activa en polvo con el soporte electrostático de tal modo que la sustancia activa en polvo se acopla con el soporte por medio de fuerzas coulombianas y/o de Van der Waals.
12. El método de la reivindicación 11, en el que el campo eléctrico se aplica mediante un efecto corona.
- 45 13. El método de la reivindicación 11, en el que la puesta en contacto de la sustancia activa en polvo con el soporte consiste en:

hacer circular la sustancia activa en polvo dentro de un recipiente; y

exponer al menos una parte de la superficie cargada del soporte al polvo en circulación.

14. El método de la reivindicación 11, en el que la puesta en contacto de la sustancia activa en polvo con el soporte consiste en soplar la sustancia activa en polvo hacia la superficie cargada del soporte con aire comprimido.

5 15. El método de la reivindicación 11, en el que la puesta en contacto de la sustancia activa en polvo con el soporte consiste en atraer la sustancia activa en polvo hacia la superficie cargada del soporte utilizando un campo eléctrico.

16. El método de la reivindicación 11, en el que la preparación de la sustancia activa en polvo consiste en:

crear una forma sólida de una sustancia activa mediante liofilización o calentamiento y pulverización; y

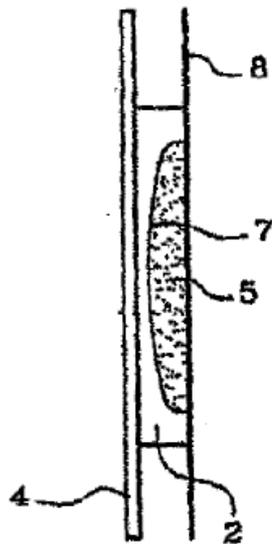
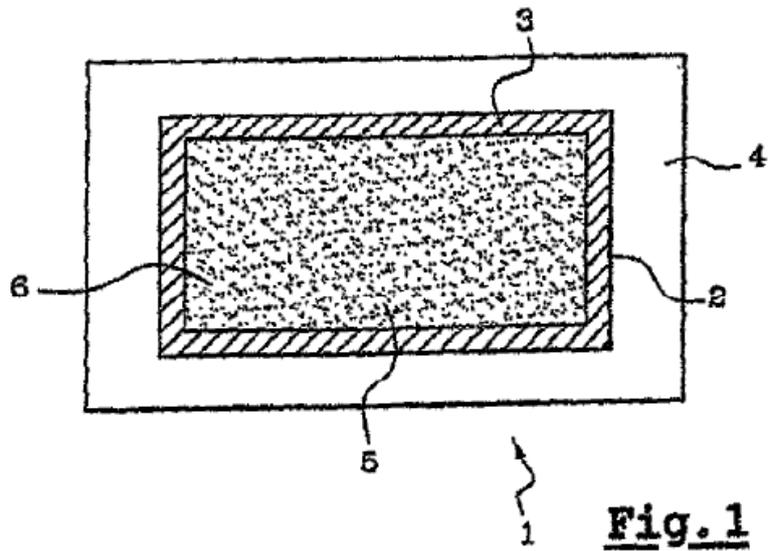
moler la forma sólida para crear partículas sólidas con un tamaño predeterminado y controlado.

10 17. El parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en un método de examen o prueba del estado de sensibilización de un individuo con respecto a un alérgeno, que consiste en aplicar el parche a la piel del individuo, comprendiendo dicho parche dicho alérgeno como sustancia biológicamente activa, y detectar la presencia o ausencia de una reacción cutánea.

15 18. El parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en un método de inducción o estimulación de una respuesta inmunitaria a un antígeno en un individuo, que consiste en aplicar el parche a la piel del individuo, comprendiendo dicho parche dicho antígeno o un epítopo del mismo como sustancia biológicamente activa sin ningún adyuvante añadido, y consistiendo dicho antígeno preferiblemente en un polipéptido o una proteína.

20 19. El parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en un método de administración de un fármaco a un individuo, que consiste en aplicar un parche a la piel del individuo, comprendiendo dicho parche dicho fármaco como sustancia biológicamente activa.

20. El parche para uso de la reivindicación 19, en el que el fármaco es un polipéptido o una proteína.



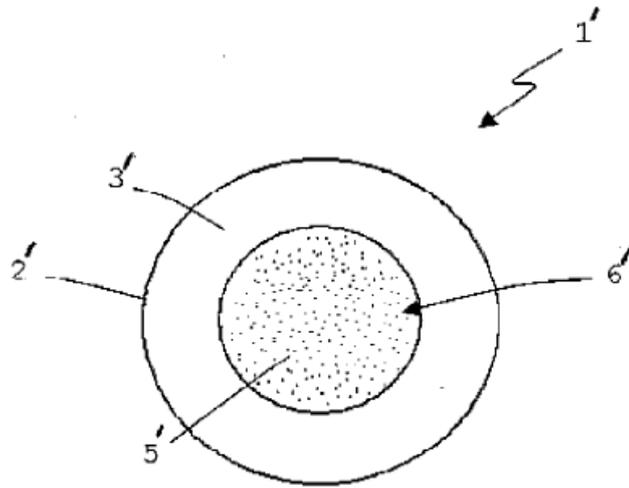


Fig. 3

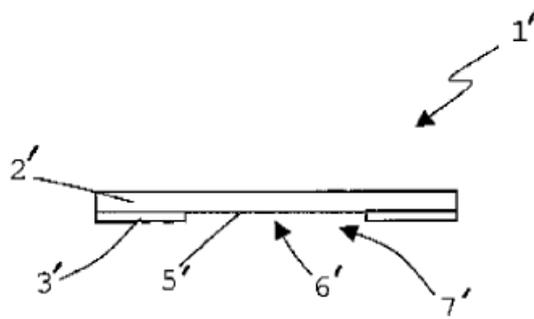


Fig. 4

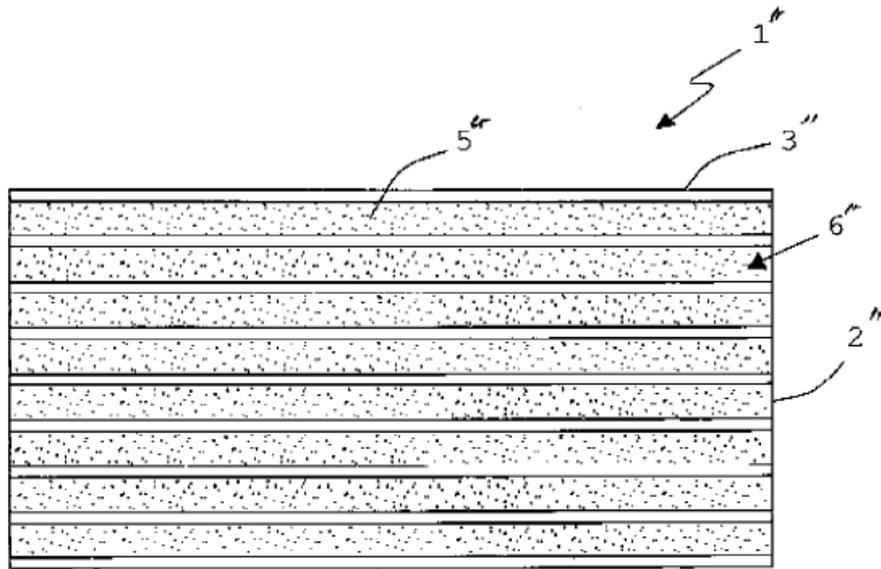


Fig. 5

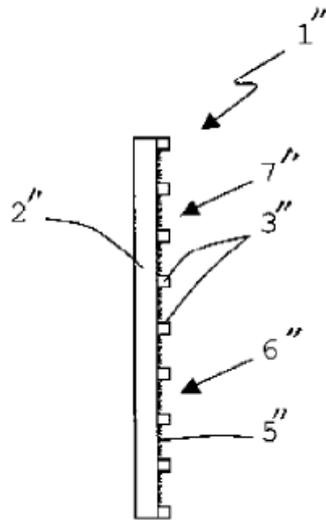


Fig. 6

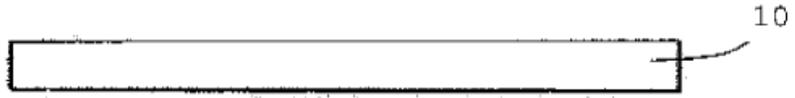


Fig. 7

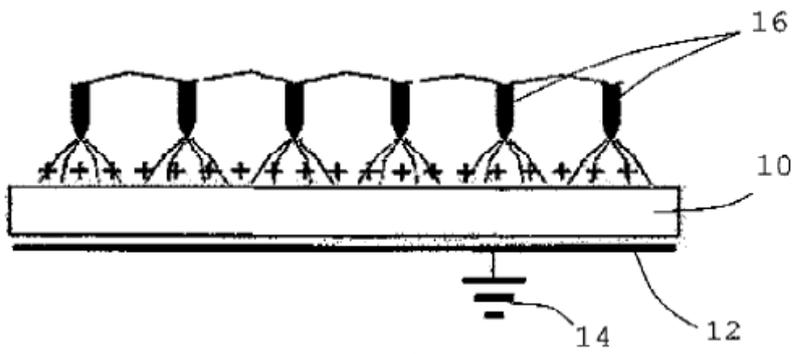


Fig. 8

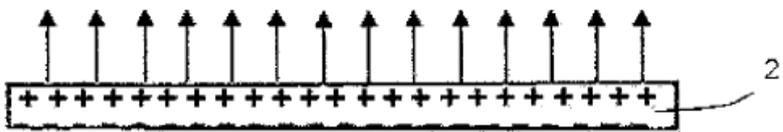


Fig. 9

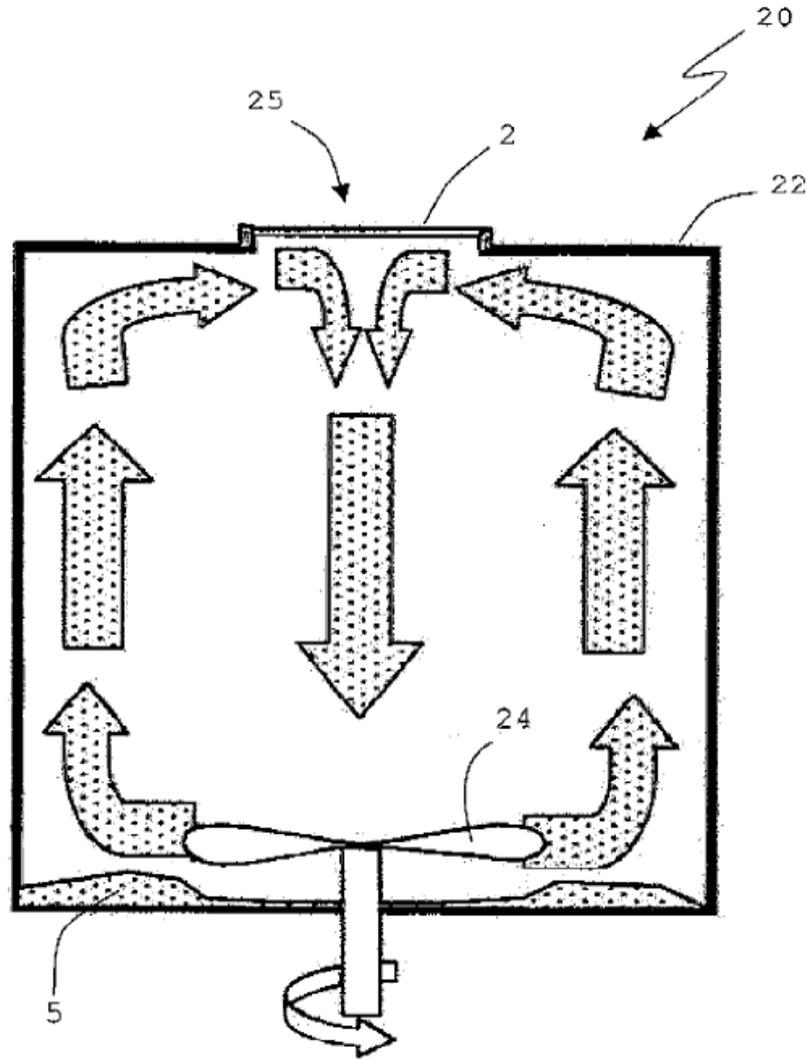
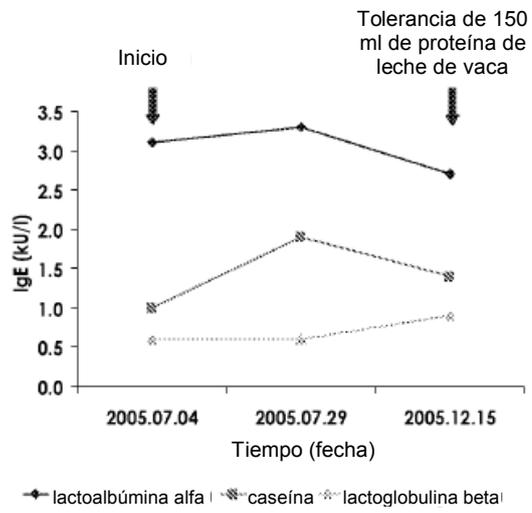
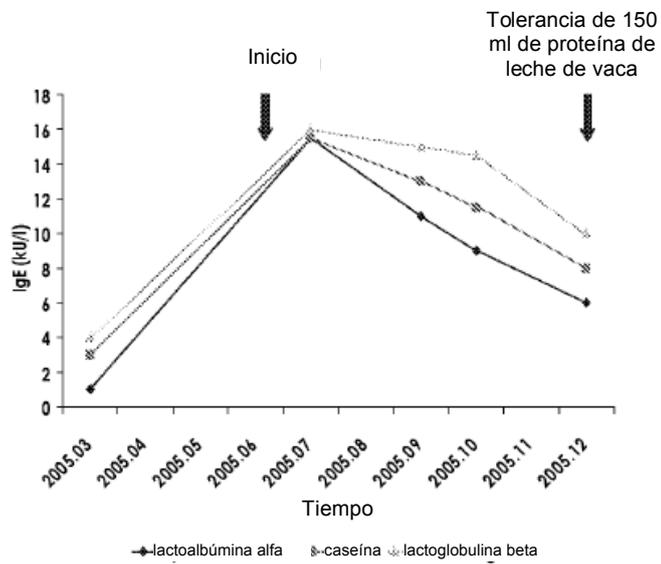


Fig. 10



Caso 1



Caso 2

Figura 11