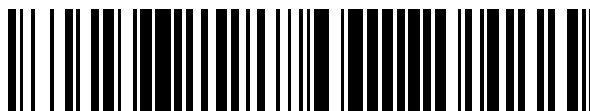


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 927**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2010** **PCT/EP2010/053219**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010** **WO10103116**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010** **E 10708983 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018** **EP 2405904**

54 Título: **Método para tratar el eccema**

30 Prioridad:

13.03.2009 EP 09155180

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

08.05.2019

73 Titular/es:

DBV TECHNOLOGIES (100.0%)
177/181 avenue Pierre Brossolette
92120 Montrouge, FR

72 Inventor/es:

BENHAMOU, PIERRE-HENRI;
DUPONT, CHRISTOPHE;
MONDOULET, LUCIE y
DIOSZEGHY, VINCENT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 711 927 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para tratar el eccema

Campo de la invención

5 Las referencias en la descripción a un tratamiento o a un método de tratamiento se refieren a las composiciones y parches de la presente invención para uso en un método de tratamiento.

10 La presente invención se refiere al tratamiento del eccema. Más específicamente, la invención se refiere a un nuevo método para tratar el eccema a través de la ruta epicutánea. En particular, el método de la invención comprende aplicar a un área no eccematosa de la piel de un sujeto que lo necesite, un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición, en condiciones que permiten un contacto entre dicha composición y la piel. La presente invención también se refiere al dispositivo de parche para la piel.

Antecedentes de la invención

15 El eccema es una forma de dermatitis o inflamación de la epidermis. El término eccema se aplica ampliamente a una variedad de afecciones cutáneas persistentes. Los términos "eccema" y "dermatitis" se usan indistintamente en la presente solicitud. Estos incluyen sequedad y erupciones cutáneas recurrentes que se caracterizan por uno o más de estos síntomas: enrojecimiento, edema cutáneo (hinchazón), picazón y sequedad, costras, descamación, formación de ampollas, agrietamiento, supuración o sangrado. La erupción que pica es particularmente notable en cabeza y 20 cuero cabelludo, cuello, dentro de los codos, detrás de rodillas, y nalgas. Hay varios tipos de trastornos eccematosos, por ejemplo, eccema atópico, eccema asteatótico, eccema de contacto, eccema alérgico de contacto, eccema seborreico, eccema numular, eccema dishidrótico, dermatitis herpetiforme, dermatitis por estancamiento y neurodermatitis.

25 La dermatitis atópica (eccema atópico, EA) es una enfermedad cutánea inflamatoria, recidivante crónica, no contagiosa y pruriginosa. El eccema atópico es una enfermedad alérgica que se cree que tiene un componente hereditario. La piel de un paciente con dermatitis atópica reacciona de manera anormal y fácil a irritantes, alimentos y alérgenos ambientales y se vuelve roja, escamosa y con mucha picazón. También se vuelve vulnerable a las infecciones superficiales causadas por bacterias. La piel en las superficies de flexión de las articulaciones (por ejemplo, las partes 30 internas de los codos y las rodillas) son las regiones más comúnmente afectadas en las personas.

30 Se pueden dar en el mismo paciente alergia alimentaria y el eccema atópico (EA) y ahora se acepta que alimentos, como leche de vaca, cacahuetes o huevos de gallina, pueden provocar directamente EA. En general, los alérgenos inhalados como el polen son de mayor importancia en niños mayores, adolescentes y adultos. Los adolescentes y adultos también pueden reaccionar a alimentos, pero reacciones a alérgenos alimentarios "clásicos", como huevos de gallina y leche de vaca, no son tan comunes como en la infancia.

Histológicamente, se distinguen tres fases:

- 35 – Fase aguda: el eccema agudo se caracteriza por espongiosis, un edema principalmente intercelular entre los queratinocitos epidérmicos que conduce a micro o macrovesículas. Se acompaña regularmente por infiltración de leucocitos, principalmente linfocitos, en la epidermis y la dermis superior;
- Fase subaguda: la espongiosis se reduce y las vesículas ya no están presentes. La infiltración de leucocitos, en su mayoría linfocitos, disminuye. La epidermis se espesa y se puede desarrollar paraqueratosis (retención de núcleos de queratinocitos en el estrato córneo);
- 40 – Fase crónica: inflamación y espongiosis pueden ser leves o completamente ausentes. El engrosamiento de la epidermis es más pronunciado que en la fase subaguda, ya que se da acantosis (engrosamiento del estrato espinoso), hiperqueratosis (engrosamiento del estrato córneo) y paraqueratosis (disfunción de la queratinización).

Además, se observan eosinófilos en todas las etapas del proceso del eccema en diversas concentraciones en los tejidos, dependiendo de la causa del eccema.

45 La dermatitis atópica a menudo ocurre junto con otras enfermedades atópicas como alergia al polen, asma y conjuntivitis. Es una enfermedad familiar y crónica y sus síntomas pueden aumentar o desaparecer con el tiempo. La dermatitis atópica en niños mayores y adultos a menudo se confunde con psoriasis. La dermatitis atópica afecta a los humanos, especialmente a niños pequeños; también es una enfermedad claramente descrita en perros domésticos.

50 Aunque no existe cura para el eccema atópico, y sus causas no se conocen bien, se puede tratar muy eficazmente a corto plazo a través de una combinación de prevención (aprender qué provoca las reacciones alérgicas) y terapia con medicamentos.

Desde principios del siglo veinte, muchos trastornos inflamatorios de la mucosa se han vuelto muy comunes; el eccema atópico (EA) es un ejemplo clásico de dicha enfermedad. Ahora afecta a 10-20% de niños y a 1-3% de adultos en los países industrializados, y su prevalencia solo en los Estados Unidos casi se ha triplicado en los últimos treinta a cuarenta años.

- 5 Aunque es una enfermedad tan común, se sabe relativamente poco acerca de las causas subyacentes del eccema atópico (Klücken et al., 2003). Si bien EA se asocia con asma alérgica y rinitis alérgica, no se ha establecido la conexión entre las enfermedades. Los estudios de gemelos han demostrado consistentemente que la enfermedad tiene una tasa más alta de concordancia en idénticos en comparación con hermanos gemelos, lo que también indica que la genética desempeña un papel en su desarrollo. Sin embargo, la tasa de concordancia entre gemelos idénticos está lejos de 100%, y la frecuencia cambiante de la enfermedad a lo largo del tiempo apunta a los factores ambientales (nutrición o higiene, por ejemplo) que también desempeñan un papel en la susceptibilidad a la enfermedad.

- 10 Dado que no existe una cura para el eccema atópico, el tratamiento debe consistir principalmente en descubrir los desencadenantes de reacciones alérgicas y aprender a evitarlas. Werfel et al. propusieron inmunoterapia específica en pacientes con dermatitis atópica y sensibilización alérgica a los ácaros del polvo (Allergy 2006, 61, 202-205). El alérgeno se inyectó por vía subcutánea.

- 15 Originalmente polémica, la asociación de la alergia a los alimentos con la dermatitis atópica ahora se ha demostrado claramente. Muchos alérgenos alimentarios comunes pueden desencadenar una reacción alérgica, como leche, nueces, queso, tomates, trigo, levadura, soja y maíz. Muchos de estos alérgenos son ingredientes comunes en los productos de las tiendas de comestibles (especialmente el jarabe de maíz, que es un sustituto del azúcar). Las tiendas especializadas en alimentos saludables a menudo llevan productos que no contienen alérgenos comunes. Si un niño evita estos alérgenos en una etapa temprana, la frecuencia de las reacciones a estos en el futuro disminuye significativamente. La lactancia materna es la mejor manera de evitar estos problemas, pero si no está disponible, se prefieren las fórmulas hidrolizadas a la leche de vaca (Van Odijk et al., 2003).

- 20 Dado que el polvo es un alérgeno e irritante muy común, los adultos con eccema atópico probablemente deberían evitar fumar, así como la inhalación de polvo en general. La caspa de la piel de perros y gatos también puede desencadenar una respuesta inflamatoria. Es un error común pensar que simplemente retirar un animal de una habitación evitará que se dé una reacción alérgica. Una habitación debe estar completamente libre de caspa de animales para prevenir una reacción alérgica. La ira, estrés y la falta de sueño también son factores que se sabe que agravan el eccema. Se sabe que el calor excesivo (especialmente con humedad) y la frialdad provocan brotes, así como cambios bruscos y extremos de temperatura.

- 25 Una prueba de "rasguño" de alergia, dada por un alergista, a menudo puede identificar los desencadenantes de reacciones alérgicas. Una vez que se descubren las causas de las reacciones alérgicas, los alérgenos deben eliminarse de la dieta, estilo de vida y/o medio ambiente. Si el eccema es severo, puede tomar mucho tiempo para que el sistema inmunológico del cuerpo comience a calmarse después de que se retiren los agentes irritantes.

- 30 El tratamiento primario consiste en la prevención, que incluye evitar o minimizar el contacto con (o la ingesta de) alérgenos conocidos. Una vez que se ha establecido, se pueden utilizar tratamientos tópicos. Los tratamientos tópicos se centran en reducir tanto la sequedad como la inflamación de la piel.

- 35 Para combatir la sequedad severa asociada con el eccema, se debe usar diariamente un humectante aprobado por un dermatólogo de alta calidad. Los humectantes no deben tener ningún ingrediente que pueda agravar aún más la condición. La mayoría de los jabones comerciales lavan todos los aceites producidos por la piel que normalmente sirven para evitar el secado. El uso de un sustituto de jabón como la crema acuosa ayuda a mantener la piel hidratada. Por lo general, se puede comprar un limpiador sin jabón en una farmacia local. Las duchas deben ser cortas y a una temperatura templada/moderada.

- 40 Si los humectantes por sí solos no ayudan y el eccema es grave, se pueden aplicar pomadas de corticosteroides tópicos, cremas o inyecciones. Los corticosteroides se han considerado tradicionalmente como el método más eficaz para tratar el eccema grave. Las desventajas de usar cremas esteroides incluyen estrías y adelgazamiento de la piel. Las cremas esteroides de mayor potencia no deben usarse en la cara u otras áreas donde la piel es naturalmente delgada; generalmente se prescribe un esteroide de menor potencia para las áreas sensibles. Si el eccema es especialmente grave, se puede aplicar prednisona o una inyección de cortisona o triamcinolona.

- 45 Si las complicaciones incluyen infecciones (a menudo de *Staphylococcus aureus*), se pueden emplear antibióticos.

- 50 Los inmunosupresores tacrolimus y pimecrolimus se pueden usar como una preparación tópica en el tratamiento de dermatitis atópica grave en lugar de o además de cremas esteroides tradicionales. Puede haber efectos secundarios desagradables en algunos pacientes, tales como escozor intenso o ardor, que en su mayoría mejoran después de la primera semana de tratamiento (Jasek et al., 2007).

- 55 Una forma más novedosa de tratamiento implica la exposición a luz ultravioleta de banda ancha o estrecha. Se ha encontrado que la exposición a radiación UV tiene un efecto inmunomodulador localizado en tejidos afectados, y se

puede usar para disminuir la gravedad y la frecuencia de las erupciones (Beattie et al., 2005). En particular, Meduri et al. han sugerido que el uso de UVA 1 es más eficaz en el tratamiento de brotes agudos, mientras que el UVB de banda estrecha es más eficaz en los escenarios de manejo a largo plazo (Meduri et al., 2007). Sin embargo, la radiación UV también se ha relacionado con varios tipos de cáncer de piel y, por lo tanto, el tratamiento con UV no está exento de riesgos (Jans et al., 2006).

Si se emplea terapia de luz ultravioleta, la exposición inicial no debe durar más de 5-10 minutos, dependiendo del tipo de piel. La terapia UV solo debe ser moderada y se debe tener especial cuidado para evitar las quemaduras solares (las quemaduras solares solo agravarán el eccema).

En consecuencia, existe la necesidad de un método de inmunoterapia para el tratamiento del eccema que sea seguro, eficaz y bien tolerado por los pacientes.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un nuevo método para tratar el eccema. Más específicamente, la invención muestra, por primera vez, que la inmunoterapia eficaz del eccema se puede lograr a través de la vía epicutánea. En particular, el método de la invención comprende aplicar a un área no eccematosa de la piel de un sujeto que lo necesite un dispositivo de parche para la piel como se define en las reivindicaciones bajo condiciones que permiten un contacto entre dicha sustancia y la piel. La presente invención muestra que una aplicación del dispositivo de parche para la piel según la invención provoca una disminución muy significativa de la reactividad de la piel del sujeto, que no se limita al área de aplicación del dispositivo.

Un objeto de esta invención reside así en un método para tratar el eccema en un sujeto, comprendiendo dicho método aplicar a un área no eccematosa de la piel del sujeto un dispositivo de parche para la piel que comprende una sustancia que causa una reacción inflamatoria cutánea, bajo condiciones que permiten un contacto entre dicha composición y la piel.

Un objeto adicional de esta invención se refiere a un dispositivo oclusivo de parche para la piel que comprende (una composición que comprende) una sustancia que causa una reacción inflamatoria cutánea, en forma seca, que se adhiere al parche a través de fuerzas electrostáticas, para uso en el tratamiento del eccema en un sujeto.

La invención también se refiere al uso de un dispositivo de parche para la piel que comprende una sustancia que provoca una reacción inflamatoria cutánea, en forma seca, que se adhiere al parche mediante fuerzas electrostáticas, en la fabricación de una composición para el tratamiento del eccema.

Un objeto adicional de esta invención es un método para tratar el eccema en un sujeto, el método comprende aplicar uno o varios alérgenos, en forma seca, a una o varias áreas no eccematosas de la piel del sujeto y mantener el alérgeno en contacto con la piel bajo condiciones suficientes para causar una disminución de la reactividad de la piel del sujeto.

Un objeto adicional de esta invención es un método para disminuir la reactividad de la piel de un sujeto que tiene eccema, comprendiendo el método la aplicación de uno o varios alérgenos, en forma seca, a una o varias áreas no eccematosas de la piel del sujeto y mantener el alérgeno en contacto con la piel en condiciones suficientes para causar una disminución de la reactividad de la piel del sujeto.

La invención se puede usar en cualquier sujeto mamífero, particularmente en sujetos humanos.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una reacción eccematosa después de una aplicación de PPE en ratones sensibilizados (izquierda); y una falta de reactividad después de 3 semanas de tratamiento con EPIT con Viaskin® (derecha).

La figura 2 muestra la persistencia de una reacción cutánea a la prueba de parche de atopia en cobayas sensibilizadas no tratadas después de 3 meses de tratamiento (izquierda); falta de reactividad en animales tratados por EPIT (derecha).

La figura 3 muestra que después de la aplicación de OVA, los macrófagos y los eosinófilos han aumentado en ratones sensibilizados (rojo) y no se ha influenciado en ratones tratados con EPIT (verde).

La figura 4 muestra la evolución de la reactividad de la piel durante el tratamiento de ratones sensibilizados a proteínas de cacahuete. A: reactividad de la piel después de la primera aplicación de cacahuete - Viaskin®, B: reactividad de la piel después de la última aplicación de cacahuete - Viaskin®, C: monitoreo de la reactividad de la piel durante 8 semanas de tratamiento (con una aplicación de 48 h-Viaskin® por semana).

La figura 5 muestra una evolución de la reactividad de la piel de un sujeto humano durante el tratamiento (paciente n°3-3, grupo tratado) el día 30 (izquierda) y el día 90 (derecha). El punto verde indica el último lugar en el que se ha eliminado el dispositivo. A: al comienzo del tratamiento, se ha observado un alto nivel de reactividad en la piel con

grandes reacciones inflamatorias en todos los lugares. B: después de 3 meses de tratamiento, las reacciones son ampliamente atenuadas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un método para tratar el eccema en un sujeto usando administración epicutánea.

- 5 En particular, el método de la invención se refiere a un método para tratar el eccema en un sujeto, dicho método comprende aplicar a un área no eccematosa de la piel del sujeto un dispositivo de parche para la piel que comprende una composición que comprende una sustancia que provoca una reacción inflamatoria cutánea en condiciones que permiten un contacto entre dicha composición y la piel.

- 10 En un aspecto específico de la invención, la aplicación de dicho dispositivo de parche para la piel que comprende dicha sustancia/alérgeno a la piel provoca una disminución de la reactividad de la piel del sujeto.

En otra realización de la invención, la sustancia produce una reacción inflamatoria cutánea con eosinófilos.

La invención muestra ventajosamente que dicho método provoca una disminución significativa de la reactividad de la piel del sujeto en una zona que no está limitada a la zona local de aplicación del dispositivo.

- 15 La invención se puede usar para tratar varios tipos de eccema, que incluyen, sin limitación, eccema atópico, eccema asteatótico, eccema de contacto, eccema de contacto alérgico, eccema seborreico, eccema numular, eccema dishidrotico, dermatitis herpetiforme, dermatitis por estasis y neurodermatitis. En una realización preferida de la invención, dicho eccema es eczema atópico.

La sustancia según la invención es un alérgeno, a saber, un alérgeno leche, cacahuete, grano de polen o ácaro del polvo.

- 20 En una realización particular, el método implica una aplicación repetida del dispositivo de parche para la piel. En otra realización particular, el método implica la aplicación de al menos 2 parches durante un período de 1 mes o más.

En otra realización, la composición contiene además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un objeto particular de esta invención se refiere a un dispositivo oclusivo de parche para la piel que comprende un alérgeno, en forma seca, para tratar el eccema.

- 25 En una realización particular adicional, el alérgeno se mantiene en el parche mediante fuerzas electrostáticas, en donde dicho parche se aplica al área no eccematosa de la piel del sujeto en condiciones que permiten un contacto entre dicha composición y la piel.

Una realización adicional de la presente invención reside en un uso de un dispositivo de parche oclusivo descrito anteriormente, en la fabricación de una composición para tratar el eccema.

- 30 La presente invención proporciona un nuevo método de inmunoterapia epicutánea para tratar el eccema, que comprende administrar repetidamente a dicho sujeto una composición por vía epicutánea mediante un dispositivo de parche para la piel que comprende un apósito, la periferia de dicho apósito se adapta para crear con la piel una cámara herméticamente cerrada, en la que el apósito se apoya en el lado que mira hacia la piel dentro de la cámara dicha una o más proteínas en una dosis suficiente para disminuir la reactividad de la piel en dicho sujeto seguido de aplicación del dispositivo de parche a la piel, retirando dicha composición del apósito después de la aplicación del dispositivo de parche a la piel y, posteriormente, aplicado al sujeto a través de la vía epicutánea, dicha administración llevó, tras la repetición, a una disminución progresiva de una reactividad cutánea.

- 35 En otro aspecto, la presente invención también se refiere al uso de un dispositivo de parche para la piel que comprende un apósito, estando adaptada la periferia de dicho apósito para crear con la piel una cámara herméticamente cerrada, en la que el apósito se apoya en su lado orientado hacia la piel dentro de la cámara un alérgeno, en la fabricación de una composición para tratar el eccema en un sujeto.

La invención se puede usar en cualquier sujeto, por ejemplo un sujeto animal o humano, y particularmente en cualquier sujeto humano, incluyendo niños y adultos. Preferiblemente, el sujeto tiene un eccema atópico.

- 40 El método inmunoterapéutico de la invención implica la administración de una composición de alérgeno a un sujeto a través de la vía epicutánea usando dispositivos de parche particulares, que lleva a disminuir la reactividad de la piel.

- 45 Tal como se utiliza en esta especificación, el término "vía epicutánea" significa la administración de un alérgeno a un sujeto mediante la aplicación de este alérgeno en la piel. La vía epicutánea no requiere el uso de una aguja, jeringa o cualquier otro medio para perforar o alterar la integridad de la capa superficial de la epidermis. El alérgeno se mantiene en contacto con la piel durante un período de tiempo y en condiciones suficientes para permitir que el alérgeno penetre en el estrato córneo de la epidermis.
- 50

El término "tratamiento" incluye una reducción de la reactividad de la piel en pacientes, lo que conduce a una desaparición del eccema.

El alérgeno o una combinación de alérgenos se seleccionan entre los alérgenos alimentarios, los alérgenos de contacto y los alérgenos respiratorios, a saber, leche (de vaca), cacahuetes, huevos (de gallina), ácaro del polvo doméstico y polen.

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

La composición alergénica está en forma seca, en particular en una forma particulada, obtenida, por ejemplo, por liofilización. El uso de proteínas en particular en forma seca es ventajoso. De hecho, dichos alérgenos en partículas pueden estar directamente unidos al apósito del dispositivo, evitando así cualquier interacción química o cualquier reacción que pueda perturbar la inmunogenicidad de estas proteínas. Además, el uso de las partículas permite conservar la sustancia en un envase adecuado, de modo que ya no hay necesidad de llevar a cabo una preparación extemporánea. En este caso, la administración epicutánea de alérgenos retenidos en el apósito del parche se puede garantizar por disolución de estos alérgenos en la condensación formada dentro de la cámara herméticamente cerrada.

La composición utilizada en la presente invención está formulada sin ningún adyuvante.

Dentro del contexto de esta invención, un adyuvante designa cualquier sustancia que actúe para activar, acelerar, prolongar o mejorar las respuestas inmunes específicas de antígeno cuando se usa en combinación con antígeno específico. Los compuestos adyuvantes incluyen sales minerales, tales como fosfato de calcio, fosfato de aluminio e hidróxido de aluminio; ADN o ARN inmunoestimulador, tales como oligonucleótidos CpG; proteínas, tales como anticuerpos o proteínas de unión a receptores de tipo Toll; saponinas por ej. QS21; citocinas; derivados del dipéptido muramilo; LPS; MPL y derivados que incluye 3D-MPL; GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos); imiquimod; partículas coloidales; adyuvante completo o incompleto de Freund; adyuvante de Ribi o toxinas de bacterias, por ejemplo toxina o enterotoxina de cólera (LT).

El dispositivo de parche para la piel usado en el método de la invención comprende preferiblemente un apósito, estando adaptada la periferia de dicho apósito para crear con la piel una cámara herméticamente cerrada. Este apósito lleva en su lado hacia la piel dentro de la cámara la composición usada para disminuir la reactividad de la piel.

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

En una realización particular, los alérgenos de la composición se mantienen en el apósito por medio de fuerzas electrostáticas y/o de Van der Waals. Esta realización es particularmente adecuada cuando los alérgenos de la composición están en forma sólida o seca (por ejemplo, partículas).

En el contexto de la presente invención, el término "fuerza electrostática" generalmente indica cualquier fuerza no covalente que implica cargas eléctricas. El término fuerzas de Van der Waals designa fuerzas no covalentes creadas entre la superficie del apósito y el alérgeno sólido, y puede ser de tres tipos: fuerzas de dipolos permanentes, fuerzas de dipolos inducidas y fuerzas de London-Van der Waals. Las fuerzas electrostáticas y las fuerzas de Van der Waals pueden actuar por separado o juntas.

A este respecto, en una realización preferida, el dispositivo de parche comprende un apósito electrostático. Como se usa en este documento, la expresión "apósito electrostático" denota cualquier apósito hecho de un material capaz de acumular cargas electrostáticas y/o generar fuerzas de Van der Waals, por ejemplo, frotando, calentando o ionizando, y conservando tales cargas. El apósito electrostático incluye típicamente una superficie con cargas espaciales, que se pueden dispersar uniformemente o no. Las cargas que aparecen en un lado o en el otro de la superficie del apósito pueden ser positivas o negativas, dependiendo del material que constituye dicho respaldo, y en el método utilizado para crear las cargas. En todos los casos, las cargas positivas o negativas distribuidas sobre la superficie del apósito causan fuerzas de atracción en los materiales conductores o no conductores, lo que permite mantener el alérgeno. Las partículas también pueden estar ionizadas, causando así el mismo tipo de fuerzas electrostáticas de atracción entre las partículas y el apósito.

Ejemplos de materiales adecuados para proporcionar apósitos electrostáticos son vidrio o un polímero elegido del grupo que comprende plásticos de celulosa (CA, CP), polietileno (PE), tereftalato de polietileno (PET), cloruros de polivinilo (PVCs), polipropilenos, poliestirenos, policarbonatos, poliacrílicos, en particular poli (metil metacrilato) (PMMA) y fluoropolímeros (PTFE, por ejemplo). La lista anterior no es de ninguna manera limitante.

La parte posterior del apósito se puede cubrir con una etiqueta que puede despegarse justo antes de la aplicación. Esta etiqueta hace posible, por ejemplo, almacenar el alérgeno de la composición en la oscuridad cuando el apósito es al menos parcialmente translúcido.

La intensidad de la fuerza entre una superficie y una partícula se puede aumentar o disminuir por la presencia de una película de agua delgada debido a la presencia de humedad. En general, el parche se hace y se guarda en un lugar

seco. La humedad debe ser lo suficientemente baja como para permitir que el ingrediente activo se conserve. La tasa de humedad se puede regular para obtener las fuerzas de adhesión máximas. Como se discutió anteriormente, el uso de un apósito electrostático es particularmente ventajoso cuando el alérgeno está en forma seca, por ejemplo, en forma de partículas. Además, el experto en la materia puede ajustar el tamaño de partícula para mejorar la eficiencia de las fuerzas electrostáticas y/o de Van der Waals, para mantener las partículas en el apósito.

En una realización específica, el parche comprende un apósito polimérico o de metal o polimérico recubierto de metal y las partículas de los alérgenos de la composición se mantienen en el apósito esencialmente por medio de fuerzas de Van der Waals. Preferiblemente, para mantener las partículas en el apósito por las fuerzas de Van der Waals, el tamaño promedio de las partículas es inferior a 60 micrómetros. En otra realización, los alérgenos se mantienen en el apósito por medio de un revestimiento adhesivo en el apósito. El apósito se puede cubrir completamente con material adhesivo o solo en parte. Se pueden utilizar diferentes apósitos oclusivos, como polietileno o películas de PET recubiertas con aluminio, o PE, PVC o PET con una capa adhesiva (acrílico, silicona, etc.).

Ejemplos preferidos de dispositivos de parche para uso en la presente invención se describen en W002/071950 o EEUU 7.635.488 (Viaskin).

Otros ejemplos se describen en WOO2009/095591, que también describe un proceso de secado por pulverización para cargar la sustancia en forma de partículas en el apósito de un dispositivo de parche. Un dispositivo de electropulverización utiliza alto voltaje para dispersar un líquido en el aerosol fino. Los alérgenos disueltos en un disolvente después se pulverizan en el apósito del parche donde el disolvente se evapora, dejando los alérgenos en forma de partículas. El disolvente puede ser, por ejemplo, agua o etanol, de acuerdo con el tiempo de evaporación deseado. Otros disolventes pueden ser elegidos por el experto. Este tipo de proceso para aplicar sustancias en el apósito de parches permite nano-dimensionado y partículas mono tamaño con una distribución regular y uniforme de partículas en el apósito. Esta técnica se adapta a cualquier tipo de parche, tal como un parche con apósito que comprende polímero aislante, polímero dopado o polímero recuperado con capa conductora. Preferiblemente, el apósito comprende un material conductor.

En otra realización, la periferia del apósito está cubierta con un polímero hidrofílico seco, capaz de formar una película de hidrogel adhesiva por contacto con la piel humedecida (como se describe en WO2009/050403). En esta realización, la piel se tiene que humedecer antes de la aplicación del parche. Cuando el hidrogel entra en contacto con la piel humedecida, las partículas de polímero absorben el líquido y se convierten en adhesivo, creando así una cámara herméticamente cerrada cuando el parche se aplica sobre la piel. Ejemplos de tales hidrogeles incluyen polivinilpirrolidona, poliácido de Na, éter de copolímero metil vinil y anhídrido maleico.

El apósito puede ser rígido o flexible, puede ser o no hidrófilo, y puede ser o no translúcido, dependiendo del material constituyente. En el caso del vidrio, el soporte se puede hacer resistente a la rotura al adherir una lámina de plástico al vidrio.

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

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

El método de la invención implica típicamente la aplicación repetida de un dispositivo según la invención al sujeto como se describe anteriormente, que lleva a una disminución progresiva de la reactividad de la piel en el sujeto.

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

En general, el método comprende la aplicación de al menos dos dispositivos de parche como se describe anteriormente, preferiblemente al menos 3, 5, 10 o 15, durante un período de tiempo comprendido entre una semana y meses/años. El tratamiento se puede interrumpir en cualquier momento, por ejemplo, una vez que se haya tratado un eccema.

La cantidad de alérgenos de la composición en cada parche está típicamente en el intervalo de 0,1 a 1.000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de superficie de parche, preferiblemente en el intervalo de 20 a 500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de superficie de parche, más preferiblemente en el intervalo de 20 a 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de superficie de parche. La superficie del parche está en el intervalo de 1 cm^2 a 10 cm^2 , preferiblemente en el intervalo de 1 cm^2 a 5 cm^2 .

Para la aplicación, los dispositivos de parche se pueden aplicar directamente a la piel, sin ningún tratamiento previo, preferiblemente en una parte del cuerpo sin pelo. Alternativamente, la piel se puede tratar antes de la aplicación del

dispositivo, para interrumpir el estrato córneo, para eliminar los pelos o simplemente para causar la hidratación de la piel, en el lugar de contacto con el dispositivo de parche.

Como se describe en la sección experimental, el método de la invención da como resultado una disminución progresiva de la reactividad de la piel del sujeto.

- 5 El paciente que tiene un eccema debido a varios alérgenos se puede tratar mediante la aplicación epicutánea de varios parches para la piel, cada uno de los cuales contiene una composición alérgica específica, y/o mediante la aplicación de un dispositivo que comprende una combinación de estos alérgenos. En esto respecto, en una realización particular, para tratar el eccema en un paciente alérgico a cacahuete y al ácaro del polvo doméstico (HDM), se pueden aplicar 2 dispositivos por vía epicutánea, uno que contiene una composición de alérgeno de cacahuete y el otro que contiene una composición de alérgeno de HDM. Cuando se usan varios parches que comprenden distintos alérgenos, se pueden aplicar simultáneamente o secuencialmente, o ambos. Por lo general, se aplican en condiciones que permiten un contacto con la piel durante un período de tiempo común.

La presente invención también se refiere al uso de un dispositivo de parche para la piel como se describe anteriormente, en la fabricación de una composición para tratar el eccema en un sujeto.

- 15 Los siguientes ejemplos se dan para fines de ilustración y no a modo de limitación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

- 20 En un experimento en cobayas sensibilizadas a proteínas de cacahuete, la aplicación de 48 h en la parte posterior del animal de 100 µg de extractos de proteína de cacahuete (PPE) es responsable de las lesiones cutáneas de la primera aplicación de PPE. Estas lesiones (figura 1) son típicamente lesiones de eccema local con edema, eritema y vesículas. Histológicamente, existe una amplia inflamación con macrófagos y linfocitos. También se notan los eosinófilos. Durante el curso del tratamiento, el nivel de reactividad local disminuye progresivamente y desapareció por completo, después de 3 semanas de tratamiento. La reactividad de la piel al PPE disminuyó dramáticamente en los tejidos subcutáneos.

- 25 Además, después de 3 meses de tratamiento, la prueba de parche de atopia con proteínas de leche de vaca, aplicado en otra área de la piel (estómago) no provocó ninguna reacción mientras, en animales sensibilizados no tratados, se ha observado una reacción eccematosa local (figura 2).

Ejemplo 2

- 30 Este fenómeno de reacción eccematosa local también se ha encontrado en un modelo de ratones Balb/c sensibilizados a ovoalbúmina (OVA) (figura 3). En este ensayo, dos grupos de ratones sensibilizados (uno tratado con la aplicación semanal de Viaskin con OVA, uno sensibilizado y no tratado) se compararon con un grupo de control de ratones no tratados y no sensibilizados. Después de 8 semanas, se aplicó una prueba de parche de atopia con OVA conjugado a fluorocromo en la espalda durante 48 h. Cuando se estudia la epidermis y la dermis, la concentración de macrófagos de los eosinófilos la fijación del OVA marcado disminuyó drásticamente en los animales tratados en comparación con los sensibilizados pero no tratados. Por lo tanto, en este experimento los cambios histológicos están de acuerdo con los hallazgos clínicos. Por lo tanto, los ratones sensibilizados con OVA tratados por EPIT disminuyen toda la reactividad a OVA durante la prueba de parche.

Ejemplo 3

- 40 En un estudio piloto realizado en niños alérgicos a leche de vaca, se observó la disminución de la reactividad de la piel a la leche durante las pruebas de parches. En este ensayo, se incluyeron 16 niños. Todos ellos sufrían de una alergia grave a la leche de vaca con un alto nivel de IgE específico en el suero. El tratamiento consistió en la aplicación durante 48 horas de 1 dispositivo EPIT (Viaskin® DBV Technologies SA, Pépinière Paris Santé Cochin, París, Francia), 3 veces por semana, en la parte posterior, durante toda la duración del estudio (es decir, 3 meses).

- 45 El dispositivo, equipado con 1 mg de leche de vaca, se colocó en la parte posterior del niño, sin ninguna preparación específica de la piel, en 6 lugares definidos previamente en el área interescapular, siguiendo un orden en el sentido de las agujas del reloj. Se mantuvieron durante 48 horas antes de ser eliminados por los padres. Una vez aplicado sobre la piel, el dispositivo que contiene la leche desencadena una reacción eccematosa local, en forma de enrojecimiento visible desde la 3ª hora posterior a la aplicación a través de la membrana de plástico transparente, seguida por el inicio de una reacción inflamatoria local. En el curso del tratamiento, la reactividad de la piel disminuyó progresivamente en algunos niños, como se destaca en la figura 4.

50 Conclusión

La ruta epicutánea muestra una forma potente y original de tratar eczema. La inmunoterapia epicutánea condujo a una disminución de la reactividad de la piel de los niños tratados.

Estos datos confirman por primera vez que:

- la inmunoterapia epicutánea específica por el método Viaskin es capaz de minimizar las lesiones cutáneas de eccema provocadas localmente por la aplicación de alérgenos en la piel, así como en modelos animados y en pacientes;
- 5 – cuando se ha seguido una inmunoterapia epicutánea específica, la reactividad de la piel después de la exposición al alérgeno disminuye incluso si la parte de la piel expuesta al alérgeno no se ha tratado previamente;
- 10 – cuando se ha seguido una inmunoterapia epicutánea específica, la infiltración inflamatoria en los tejidos subcutáneos caracterizada por eosinófilos y macrófagos disminuye drásticamente después de la prueba de parche;
- durante la inmunoterapia epicutánea específica, la disminución de la reactividad de la piel es capaz de determinar el estado de sensibilidad del paciente al alérgeno.

Referencias

- Klücken H, Wienker T, Bieber T (2003). *Allergy* 58 (1): 5–12.
- Van Odijk J, Kull I, Borres MP, et al (2003). *Allergy* 58 (9): 833–43.
- Jasek, W, ed (2007) (in German). Austria-Codex (62 ed.). Vienna. pp. 2720, 6770.
- Beattie PE, Finlan LE, Kernohan NM, Thomson G, Hupp TR, Ibbotson SH (2005). *Br. J. Dermatol.* 152 (5): 1001–8.
- Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H (2007). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 23 (4): 106–12.
- Jans J, Garinis GA, Schul W, et al (2006). *Mol. Cell. Biol.* 26 (22): 8515–26.
- Akdis et al. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(4):780-91.
- Hamelmann et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(3 Pt 1):766-75.
- King et al., *Bulletin of the World Health Organization*, 1994, 72(5): 796-806.
- Lagranderie et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(2):471-8.
- Pajno et al., *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec;116(6):1380-1.
- Weber, *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004 Sep;4(5):401-8.
- Werfel, *Allergy* 2006, 61:202-205.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un alérgeno seleccionado comprendido en un dispositivo de parche para la piel, para uso en un método para tratar el eccema en un sujeto mediante la aplicación repetida del dispositivo a un área intacta no eczematosa de la piel del sujeto, en donde dicho dispositivo se aplica en condiciones que permiten el contacto entre el alérgeno y la piel y permiten que el alérgeno penetre en el estrato córneo de la epidermis, dicho alérgeno seleccionado provoca una reacción inflamatoria cutánea, dicho alérgeno se aplica en forma seca y en ausencia de adyuvante, dicha aplicación causa una disminución progresiva de la reactividad de la piel, lo que conduce a una desaparición del eccema, y en la que dicho alérgeno seleccionado es un alérgeno de leche, cacahuete, huevo, polen o ácaro del polvo.
- 10 2. El alérgeno seleccionado para el uso de la reivindicación 1, en el que se aplica una combinación de alérgenos a la piel, de forma simultánea o secuencial.
3. El alérgeno seleccionado para uso según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho eccema es un eccema atópico.
- 15 4. El alérgeno seleccionado para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el dispositivo es un dispositivo de parche oclusivo para la piel que comprende una composición que comprende dicho alérgeno seleccionado, y en el que dicho alérgeno seleccionado en el parche está en forma seca, sin adyuvante, y se adhiere al parche a través de fuerzas electrostáticas.
5. El alérgeno seleccionado para uso según la reivindicación 4, en el que la composición contiene además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

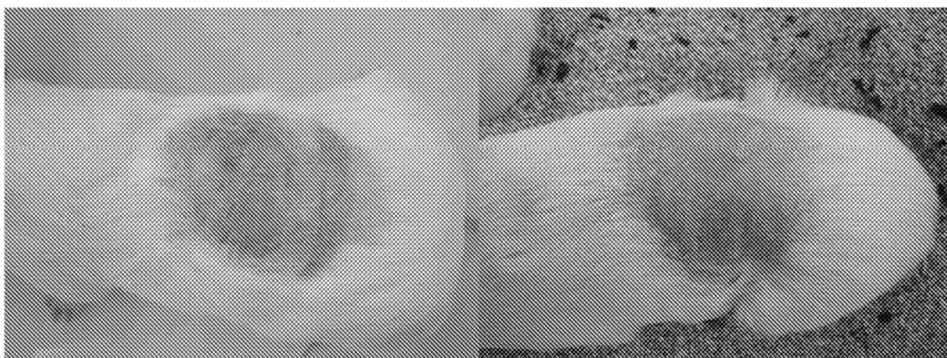


Figura 1



Figura 2

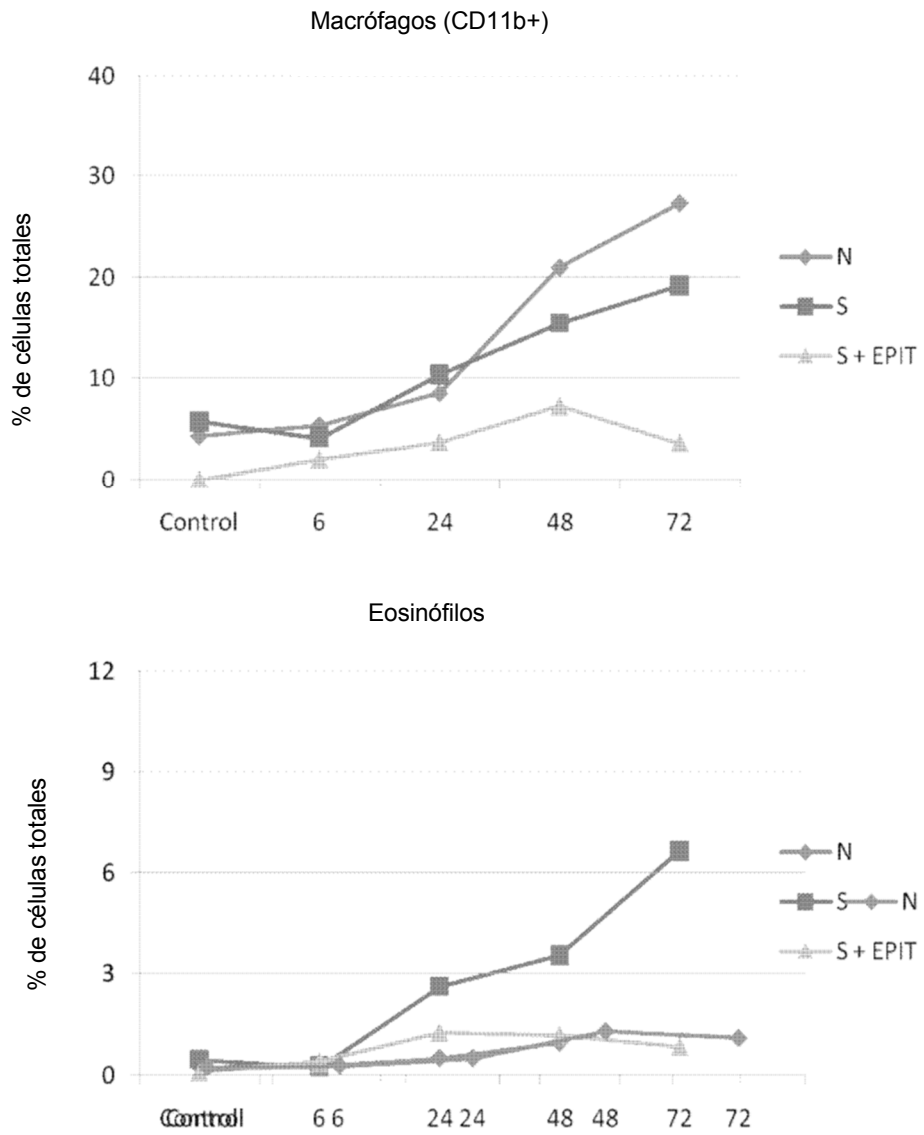


Figura 3

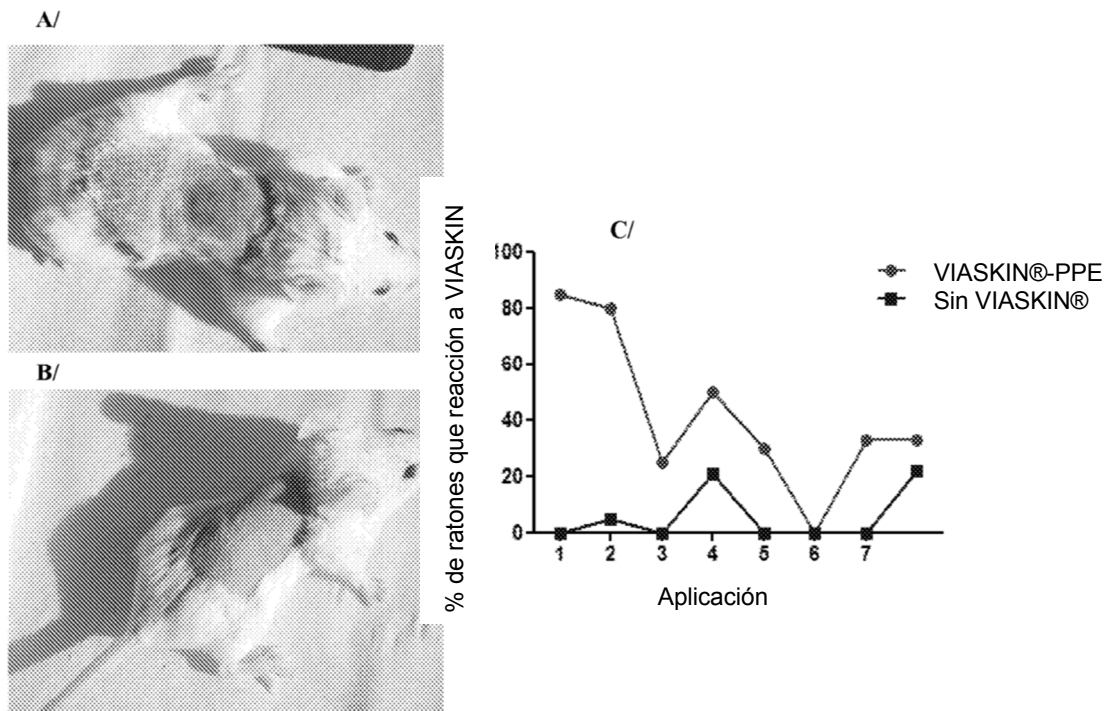


Figura 4

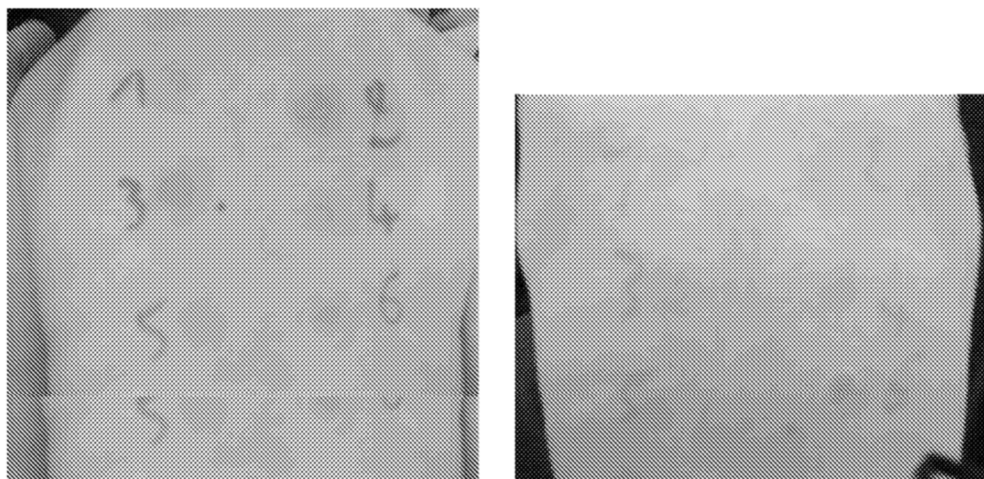


Figura 5