

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 173**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/17** (2006.01)  
**A61K 38/16** (2006.01)  
**A61K 39/35** (2006.01)  
**A61K 8/00** (2006.01)  
**A61K 8/18** (2006.01)  
**A61Q 11/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2011 PCT/US2011/034731**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO11137420**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2011 E 11775688 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 2563316**

54 Título: **Pasta de dientes para desensibilización alérgica a través de la mucosa oral**

30 Prioridad:

**30.04.2010 US 32971910 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.08.2019**

73 Titular/es:

**ALLOVATE, LLC (100.0%)  
100 West 93rd Street, Unit 15F  
New York NY 10025, US**

72 Inventor/es:

**FRANCOIS, CEDRIC**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 723 173 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

Pasta de dientes para desensibilización alérgica a través de la mucosa oral.

- 5 La invención está definida en las reivindicaciones. Esta se refiere a regiones que se dirigen a la inmunoterapia alérgica de la mucosa oral, tales como aquellas que tienen una alta relación dendrítica a mastocitos, en particular dirigiéndose a la mucosa vestibular. En algunos aspectos, la invención se refiere a artículos de administración y formas de dosificación que, por ejemplo, aumentan el tiempo de contacto y la eficacia con un perfil de seguridad mejorado con respecto a la inmunoterapia sublingual.
- 10 El trastorno de hipersensibilidad alérgica crónica es el resultado de una combinación de susceptibilidad genética, la falla del sistema inmunitario para prepararse adecuadamente durante una etapa crítica en la infancia y la exposición repetida subsiguiente a un alérgeno causante. El paciente desarrolla una respuesta hiperinmune al alérgeno que se manifiesta clínicamente como una inflamación alérgica en el sitio de contacto, apoyadas por células que presentan antígenos, células Th, células efectoras como los mastocitos y, en general, producción de citocinas mediada por IgE. La incidencia de la enfermedad alérgica mediada por IgE está aumentando en las culturas occidentales industrializadas, con estimaciones recientes del porcentaje total de la población afectada en los Estados Unidos que llega a un 20%. Además de la pérdida sustancial observada en la reducción de la productividad y la calidad de vida comprometida, los episodios asmáticos anafilácticos y graves en realidad pueden ser potencialmente mortales.
- 15 La manifestación clínica de un sistema inmune hiperalérgico a menudo comienza muy temprano en la vida. Investigadores médicos han identificado un perfil sindrómico en algunos individuos denominado "síndrome atópico", que incluye una fuerte predisposición genética reflejada en múltiples vínculos familiares de primer y segundo grado, junto con un inicio clínico temprano de la "tríada alérgica" de eccema, fiebre del heno y asma. La respuesta aguda del sistema inmunitario se manifiesta como, por ejemplo, alergias a los alimentos y otras respuestas inmunitarias anormales también son muy comunes en esta población. A pesar de la contribución genética al fenotipo atópico, también está claro que el medio ambiente desempeña un papel significativo, si no crítico, en la expresión.
- 20 El enfoque central del tratamiento es la "hipótesis higiénica" de la etiología alérgica. De acuerdo con este paradigma, un ambiente demasiado estéril durante una etapa crítica en el desarrollo del sistema inmunológico conduce a una maduración abortada, hipersensibilidad a los alérgenos, sobreproducción de IgE y, en última instancia, citoquinas y síntomas clínicos de alergia. Al nacer, los bebés humanos poseen un sistema inmunitario influenciado por Th2 como un artefacto del período gestacional. En circunstancias normales, la influencia cambia después de unos tres a seis meses hacia Th1. Un balance apropiado de Th1/Th2 da como resultado la capacidad de desarrollar tolerancia inmune a los alérgenos ambientales. La teoría moderna de la alergia es que refleja un desequilibrio ponderado de Th2 anormalmente persistente, por lo que los inmunólogos han enfocado el tratamiento a largo plazo en métodos para redirigir Th2 hacia una respuesta Th1. En los enfoques de tratamiento dirigidos a tratar a individuos con hipersensibilidad alérgica establecida, los médicos clínicos utilizan la exposición al alérgeno para aumentar la respuesta Th1.
- 25 La terapia actual para las personas que sufren los síntomas de un sistema inmunitario hiperalérgico incluye medicamentos como los antihistamínicos, los inhibidores de leucotrienos y los corticosteroides y la inmunoterapia alérgica (AIP). La inmunización alérgica se conoce desde principios del siglo XX y tiene el objetivo de inducir tolerancia a alérgenos específicos en individuos que presentan síntomas clínicos específicos de alérgenos. La inmunoterapia subcutánea, comúnmente conocida como SCIT, ha sido un tratamiento de elección durante más de medio siglo. SCIT está indicado cuando los pacientes tienen un historial de síntomas alérgicos a la exposición a un alérgeno ofensivo, además de evidencia de una respuesta de IgE inapropiada a ese alérgeno. Se ha confirmado que SCIT induce el cambio de respuesta inmune deseado de una influencia de Th2 a Th1 y también induce T (reguladores) que regulan a la baja la respuesta Th2. Se ha demostrado que SCIT ofrece un alivio significativo de los síntomas de, por ejemplo, alergia al polen y la ambrosía, alergia al veneno de insectos y asma secundaria a rinitis alérgica. Sin embargo, los inconvenientes incluyen gastos, molestias y la posibilidad de inducir reacciones alérgicas sistémicas potencialmente fatales que requieren la administración de epinefrina y la necesidad de instalaciones clínicas y la administración por parte de técnicos altamente capacitados para evitar la anafilaxis.
- 30 Más recientemente, la inmunoterapia sublingual (SLIT), una terapia que evolucionó como parte de un complemento de mantenimiento con SCIT, ha recibido una considerable investigación y atención clínica. SLIT ofrece un potencial terapéutico más económico y conveniente, posee un fuerte perfil de seguridad con pocas posibilidades de respuesta sistémica, y varios estudios recientes a gran escala confirman la eficacia y validan el modelo teórico subyacente. En general, la eficacia de la SLIT se basa en la observación de que la mucosa oral aparece especialmente preparada en mamíferos para el desarrollo de tolerancia alérgica y posee células especializadas que funcionan para lograrlo. Las células presentadoras de antígenos (APC) son los iniciadores de la respuesta inmune y están presentes en la superficie de los tejidos en comunicación con el medio ambiente. Las APC capturan y presentan alérgenos a las células T, que a su vez los transportan a un ganglio linfático de drenaje proximal para el reconocimiento y el procesamiento de las células efectoras, incluidos los mastocitos. Los mastocitos son células efectoras no circulantes basadas en tejido que liberan mediadores, como la IgE responsable de la respuesta inflamatoria definitiva. Entre las APC, las
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

células dendríticas, incluidas las células de Langerhans especializadas, se consideran los inductores más importantes de la tolerancia a los alérgenos a través de su interacción con las células T.

La boca proporciona un importante orificio de ingesta para posibles alérgenos y se cree que la presencia de células dendríticas en la mucosa oral desempeña un papel en el desarrollo mejorado de la tolerancia inmune oral en los seres humanos. La distribución de las células dendríticas, en particular las células de Langerhans, en la mucosa oral y el mayor desarrollo de la tolerancia oral, tomadas con las ventajas y conveniencias obvias asociadas con las terapias no invasivas en general, proporcionaron el impulso para explorar la mucosa oral como un sitio alternativo para inmunoterapia dirigida a alérgenos.

La ITSL se administra normalmente en forma de gotitas o pastillas, o en forma de comprimidos que se deben mantener debajo de la lengua durante unos minutos y luego se tragan. Los regímenes óptimos de dosificación dependen del alérgeno objetivo específico, la edad del paciente y la fuerza de la respuesta anormal que se busca mejorar. La SLIT parece influir en la respuesta de las células T y B de manera similar a la SCIT, pero parece más limitada. Un inconveniente importante parece ser que la eficacia depende en gran medida del tiempo de exposición a la superficie del tejido, mientras que las formas de dosificación más comúnmente utilizadas están sujetas a una salida rápida de la cavidad oral y, en última instancia, a la digestión. Además, las formas de dosificación diseñadas para una exposición sostenida, por ejemplo, las pastillas de disolución lenta que se mantienen debajo de la lengua están asociadas con el desarrollo de edema sublingual, muy probablemente debido a la presencia de mastocitos ubicados en las glándulas de la mucosa oral sublingual.

Sin embargo, recientemente se descubrió que otras regiones de la mucosa oral poseen un perfil de distribución de mastocitos y células dendríticas que puede ser más adecuado para una inmunoterapia oral segura y efectiva. (Ver Allam et al. Allergy 2008: 63: 720-727. Según Allam, la mucosa vestibular tenía la mayor densidad de células de Langerhans (células dendríticas especializadas) y una concentración relativamente baja de mastocitos en comparación con la mejilla, el paladar, la lengua, la sublingua y la encía. Según el conocimiento de los presentes inventores, no existen inmunoterapias diseñadas para explotar el perfil de distribución de células dendríticas y mastocitos de la mucosa oral.

Sigue habiendo una necesidad en la técnica de inmunoterapias alérgicas orales no invasivas que conserven las ventajas de la terapia oral pero que reduzcan los problemas de seguridad localizados y aumenten la eficacia sobre la región de administración sublingual preferida actualmente.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención proporciona una composición de higiene dental para el suministro de un alérgeno a la mucosa oral, comprendiendo la composición a) un ingrediente base de higiene dental; y b) uno o más alérgenos; en donde la composición de higiene dental es una pasta de dientes, y uno o más alérgenos comprenden una proteína alergénica.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición de higiene dental para uso en un método para tratar a un sujeto que padece o tiene riesgo de desarrollar una afección alérgica, el método que comprende proporcionar una exposición sostenida de uno o más alérgenos asociada con la alergia a una región de la mucosa oral que tiene una concentración relativamente alta de células dendríticas, en la que la composición de higiene dental es una pasta de dientes, y el uno o más alérgenos comprenden una proteína alergénica.

Un tercer aspecto de la invención proporciona un método para fabricar una composición de higiene dental, comprendiendo el método: a) proporcionar ingredientes de base para dicha composición de higiene dental; y b) combinar al menos un alérgeno con dichos ingredientes básicos; en donde la composición de higiene dental es una pasta de dientes, y uno o más alérgenos comprenden una proteína alergénica.

De acuerdo con esto, la divulgación describe métodos y artículos para maximizar la administración de alérgenos a regiones de la mucosa oral con una relación dendrítica a mastocitos relativa deseable. En particular, los métodos específicos de dosificación y administración de la invención se dirigen a regiones distintas de la mucosa sublingual, y ciertas realizaciones se dirigen específicamente a la mucosa oral vestibular. La divulgación proporciona además métodos y realizaciones de administración diseñados para maximizar el período de contacto entre la composición alergénica y el tejido vestibular u otro tejido dirigido. Las formas de dosificación y los artículos de administración proporcionados en este documento fomentan tiempos de exposición relativamente largos a regiones de la mucosa oral que tienen perfiles óptimos de distribución de células dendríticas/mastocitos.

Un ejemplo describe una bolsa porosa flexible para la inserción de un sujeto en una cavidad bucal del sujeto y capaz de adaptarse de manera fija a una superficie de la mucosa vestibular de la cavidad bucal. La bolsa comprende una composición formulada para liberación prolongada y la composición comprende al menos un alérgeno. En ciertos ejemplos, la bolsa puede proporcionarse al médico o al consumidor como una bolsa flexible vacía adecuada para recibir, contener y asegurar la composición.

De acuerdo con un ejemplo adicional de la invención, se describen métodos para disminuir la sensibilidad a uno o más alérgenos y reducir los síntomas de una alergia en un sujeto. Los métodos comprenden proporcionar una exposición

sostenida de uno o más alérgenos asociados con la alergia a una superficie de la mucosa oral que tiene una relación de células dendríticas a mastocitos relativamente alta, y en métodos específicos, la superficie de la mucosa oral objetivo se localiza sustancialmente en una región vestibular de la cavidad oral del sujeto. En ejemplos específicos, el activo alérgénico puede estar contenido en una bolsa flexible de acuerdo con la invención, o en un producto de higiene dental tal como pasta de dientes, crema dental, enjuague bucal o aerosol bucal, geles, tiras orales y similares. Todas estas formas de dosificación tienen la ventaja de exponer las regiones de la mucosa oral que poseen un número relativamente alto de células dendríticas, en particular la mucosa oral vestibular, a activos alérgénicos durante un período prolongado de tiempo. Los métodos evitan el contacto sostenido con las regiones de la mucosa oral cerca de altas concentraciones de mastocitos asociados con el vaciado de los ganglios linfáticos.

En algunos ejemplos, la composición de pasta de dientes, crema dental, enjuague bucal o aerosol bucal induce el desarrollo de tolerancia inmune al tiempo que promueve la salud oral. La composición comprende a) ingredientes a base de pasta de dientes, crema dental, enjuague bucal o aerosol bucal; y b) al menos un alérgeno proporcionado en forma natural o como un extracto del alérgeno. Los regímenes adecuados para optimizar la adquisición de tolerancia inmune al alérgeno a través de esta forma de entrega reflejan el uso normal de la forma de entrega.

Con respecto a las bolsas, se contempla que el agente alérgénico se libere de la bolsa por la acción de la saliva y que el desembolso total de los contenidos activos se produzca durante un período prolongado, como durante el sueño.

También se describen métodos personalizados para disminuir la respuesta alérgica de un sujeto a un alérgeno ambiental específico. Los métodos comprenden identificar un alérgeno asociado con la respuesta alérgica, mezclar un extracto del alérgeno identificado con un material de relleno orgánico no tóxico, llenar una bolsa porosa flexible con la mezcla, en donde la bolsa llena es adecuada para que el sujeto la inserte en una cavidad oral del sujeto y capaz de adaptarse de manera fija a la superficie de la mucosa vestibular de la cavidad oral, e insertar la bolsa de modo que se ajuste de manera fija a la superficie de la mucosa vestibular.

También se contemplan kits. En un ejemplo, el kit comprende una pluralidad de bolsas porosas flexibles que comprenden una composición de acuerdo con la invención e instrucciones que comprenden un programa de dosificación eficaz para desensibilizar al sujeto de al menos un alérgeno. Otros kits proporcionan una pluralidad de bolsas porosas flexibles vacías junto con un conjunto de viales que contienen extractos de alérgenos ambientales comunes, una cantidad de material de relleno orgánico no tóxico; e instrucciones para mezclar extracto con el material de relleno y para llenar la bolsa porosa flexible. Estos kits pueden venderse directamente a los consumidores y pueden empaquetarse para trastornos alérgicos particulares, como alergia al pasto, alergia a mascotas, alergia al ácaro del polvo y similares, o combinaciones de los mismos.

Se contempla que los kits se puedan diseñar en función de la relevancia para áreas geográficas particulares, por ejemplo.

Aunque la inmunoterapia sublingual alérgica (SLIT) ha desarrollado una buena reputación terapéutica y de seguridad durante su disponibilidad relativamente corta como alternativa a la inmunoterapia subcutánea (SCIT), recientemente se ha descubierto que otras regiones de la mucosa oral pueden proporcionar un perfil inmunogénico y de seguridad superior.

En particular, investigadores de la Universidad de Bonn realizaron recientemente un estudio comparativo de la distribución celular relevante en las regiones de la mucosa oral, incluyendo la mejilla, la encía, el vestíbulo, la lengua y la sublingua e informaron que el vestíbulo tenía la mayor densidad de células de Langerhans (células dendríticas especializadas) y un nivel relativamente bajo de mastocitos. (Allam et al., RESUMEN, supra) aunque la propia mucosa sublingual tiene pocos mastocitos, se encuentran en las glándulas de esa región y se consideran responsables de los efectos secundarios localizados indeseables de picazón, decoloración persistente y edema sublingual que son experimentado por algunos sujetos que se someten a regímenes SLIT que requieren una exposición prolongada del alérgeno específicamente al tejido sublingual.

La presente invención proporciona formas de dosificación y administración diseñadas para dar como resultado una distribución del alérgeno a través del tejido de la mucosa oral que se corresponde más favorablemente con el perfil de distribución de células dendríticas (Langerhans) y mastocitos de la mucosa oral que las formas de dosificación de administración diseñadas específicamente para maximización de la exposición a la mucosa sublingual típica de la SLIT.

Un ejemplo proporcionado está dirigido a bolsas porosas flexibles. Las bolsas son adecuadas para su inserción por un sujeto en una cavidad bucal del sujeto y pueden adaptarse de manera fija a una superficie de la mucosa vestibular de la cavidad oral, comprendiendo la bolsa una composición formulada para liberación prolongada, comprendiendo la composición al menos un alérgeno. (Se apreciará que la bolsa podría insertarse opcionalmente en la cavidad oral del sujeto por otro individuo).

Una composición como se describe aquí puede ser una composición nutracéutica. Una composición nutracéutica puede comprender uno o más componentes que se encuentran típicamente en un suplemento herbal o dietético. En algunas realizaciones, una composición nutracéutica comprende una vitamina, mineral, hierba u otro botánico distinto

del tabaco (o un constituyente, extracto o metabolito del mismo), aminoácido, ácido graso o combinación de cualquiera de estos. En algunos ejemplos, una composición nutracéutica comprende uno o más componentes aislados de un producto alimenticio (por ejemplo, una sustancia vegetal o animal adecuada para el consumo como alimento con fines nutricionales por, por ejemplo, sujetos humanos). Normalmente, un producto alimenticio es una sustancia que se adquiere normal y ordinariamente para el consumo y que consumen los sujetos humanos normales con fines nutritivos y/o gustativos (como se distingue, por ejemplo, de las sustancias que no se consumen normal u ordinariamente pero que se pueden consumir en condiciones anormales como la hambruna u otras situaciones en las que el acceso a los alimentos de consumo habitual es limitado, etc.). Las composiciones descritas aquí pueden constituir o comprende una composición farmacéutica de acuerdo con las leyes y/o regulaciones de uno o más países o regiones, por ejemplo, un país o región en el que la composición es proporcionada a un usuario final, vendido y/o usado. La composición farmacéutica puede ser fabricada, probada, controlada en calidad, y/o etiquetada de acuerdo con dichas leyes y/o regulaciones. En algunos ejemplos, una composición farmacéutica divulgada en el presente documento se vende sin receta médica (de venta libre). En algunas realizaciones, una composición farmacéutica se proporciona por prescripción.

Las bolsas flexibles adecuadas para contener la composición son conocidas en la técnica, en particular en el contexto del tabaco de mascar. Ejemplos ilustrativos se divulgan en la solicitud de EE. UU. Número de serie 20100018540 "SMOKELESS TOBACCO PRODUCTS AND PROCESSES"; Solicitud de los EE. UU. Serie No. 20070031539 "Personal caffeine delivery pouch"; Solicitud de los EE. UU. Serie No. 20080152695, "ORAL/BUCCAL TRANSMUCOSAL DELIVERY METHODS FOR ELECTROLYTE COMPOSITIONS INCLUDING XYLITOL"; Solicitud de los EE. UU. Serie No. 20080302682 "POUCH FOR TOBACCO OR TOBACCO SUBSTITUTE".

En algunos ejemplos, la composición comprende, además de un alérgeno, o una o más sustancias fisiológicamente aceptables que sirven, por ejemplo, como un material de relleno o matriz que tiene el alérgeno contenido en el mismo o entremezclado con el mismo. La "sustancia fisiológicamente aceptable" incluye sustancias (por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes) que no producen una reacción adversa o perjudicial cuando se administran a un sujeto mamífero, por ejemplo, un ser humano, en las cantidades y en las ubicaciones utilizadas. Numerosas de estas sustancias se discuten en Remington: The Science and Practice of Pharmacy por la University of the Sciences en Filadelfia (editor), Lippincott Williams & Wilkins; 21 ed. (2005), y sus ediciones anteriores, y otras referencias conocidas por los expertos en la técnica. En algunos ejemplos, una matriz de polímero está asociada físicamente con el alérgeno. Por ejemplo, la matriz polimérica puede atrapar, incrustar o encapsular el alérgeno. Una matriz puede ser una estructura macroscópica, que puede comprender un material semisólido o viscoso, y/o puede comprender una pluralidad de partículas (nanopartículas, micropartículas). Una matriz puede liberar el alérgeno por difusión o como resultado de la descomposición o erosión de al menos una parte de la matriz o material de relleno. En algunos ejemplos, el material de relleno o la matriz, al menos en parte, se disuelve o se desintegra con el tiempo, liberando así uno o más alérgenos. En algunos ejemplos, el material de relleno o la matriz comprende un excipiente fisiológicamente aceptable que es susceptible de escisión por la(s) enzima(s) salival(es). En algunos ejemplos, un excipiente es un polímero. En algunos ejemplos, el polímero es un polímero no proteico, por ejemplo, un polisacárido. En algunos ejemplos, el excipiente es una sustancia que está naturalmente presente en uno o más alimentos o es una sustancia generalmente reconocida como segura (GRAS) según lo define la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. En algunos ejemplos, un material de relleno o matriz comprende fibra vegetal soluble o insoluble (por ejemplo, de una planta que sirve como alimento) que resiste las enzimas digestivas. Los ejemplos incluyen polisacáridos que no son de almidón, tales como arabinosilanos, celulosa, y otros diversos componentes de plantas tales como dextrinas resistentes a la digestión, inulina y oligosacáridos.

Las formulaciones de liberación prolongada se contemplan en orden, por ejemplo, para asegurar una exposición suficiente para efectuar la desensibilización en un marco de tiempo relativamente corto. En algunos ejemplos, al prolongar la duración de al menos algunas exposiciones al alérgeno, puede ocurrir una desensibilización dentro de menos días, semanas o meses después de un uso inicial de la composición, de lo que sería el caso. Las técnicas de formulación para lograr una liberación prolongada en un entorno salival son conocidas en la técnica. En algunos ejemplos, una formulación de liberación prolongada libera alérgeno durante un período de al menos 5 minutos, por ejemplo, 5-15 minutos, 15-30 minutos, 30-60 minutos, 60-120 minutos, 2-4 horas, 4-8 horas, 8-12 horas, etc. En ejemplos particulares, la formulación de liberación prolongada comprende una matriz de almidón que incorpora uno o más alérgenos, siendo dicha matriz capaz de disolverse en la saliva, liberando así uno o más alérgenos en la saliva. Un experto en la materia podrá seleccionar componentes de formulación que proporcionen una lixiviación prolongada deseada del material alérgénico a lo largo del marco de tiempo de exposición.

La bolsa porosa flexible puede proporcionarse como una bolsa desechable de un solo uso similar a las bolsas conocidas para la contención de productos de tabaco de mascar. Después del uso previsto de un sujeto, la bolsa se tira. En ciertas realizaciones, la bolsa puede proporcionarse como una bolsa porosa flexible vacía adaptada para recibir, contener y asegurar una dosis de una composición de acuerdo con la invención. En otros ejemplos específicos, la bolsa porosa flexible puede fabricarse a partir de un material que se disuelve en la saliva. En estos ejemplos, se contempla que una dosis completa se administre en el punto de disolución completa.

En algunos ejemplos, los contenidos de una bolsa porosa flexible descritos en este documento incluyen, además de un alérgeno, al menos un ingrediente refrescante o saborizante. En algunos ejemplos, el uso de la bolsa puede conferir

una sensación de frescor, bienestar y/o una sensación gustativa placentera. En ciertos ejemplos, el uso de la bolsa de la invención puede disminuir el deseo de ingesta de alimentos.

Los alérgenos descritos en este documento pueden incluir cualquier agente que desencadene una respuesta inmune medible. Por ejemplo, un alérgeno puede incluir cualquier agente que desencadene una producción medible de IgE en al menos algunos individuos expuestos al alérgeno (por ejemplo, al menos algunos individuos atópicos). En muchas realizaciones, un alérgeno comprende un agente que desencadena una reacción alérgica (reacción de hipersensibilidad de tipo I) en al menos algunos individuos expuestos al alérgeno (por ejemplo, al menos algunos individuos atópicos). En algunas realizaciones de la invención, el alérgeno es un alérgeno en el aire. Típicamente, la vía principal por la cual los sujetos están expuestos a tales alérgenos es la inhalación. En algunas realizaciones de la invención, el alérgeno es uno a los cuales los sujetos están expuestos principalmente por contacto de la piel con el alérgeno. En algunas realizaciones de la invención, el alérgeno es uno a los cuales los sujetos están expuestos principalmente al ingerir el alérgeno. En algunas realizaciones de la invención, el alérgeno es uno al que los sujetos están expuestos principalmente por inyección.

Los alérgenos de ejemplo de acuerdo con la invención incluyen alérgenos de origen vegetal, animal o fúngico. Los alérgenos de plantas incluyen polen, savia, hojas y toxinas de plantas, mientras que los ejemplos de alérgenos de hongos incluyen polipéptidos producidos por mohos, *Aspergillus* y otros. Los alérgenos animales incluyen polipéptidos producidos por insectos, alérgenos fecales de ácaros del polvo y mamíferos, en particular de gatos, y la caspa de queratina animal. Los ejemplos específicos incluyen polen de ambrosía, ácaro del polvo y excremento de ácaro del polvo, caspa de animales y moho. Los investigadores han descubierto que una combinación de polen de ambrosía y ácaro del polvo proporciona un "alérgeno universal" capaz de ofrecer una desensibilización a una amplia variedad de alérgenos. Otros ejemplos de alérgenos incluyen alérgenos alimentarios, varios venenos de insectos y varios productos químicos industriales y agentes farmacéuticos (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas, medicamentos para la quimioterapia contra el cáncer, etc.). Las fuentes comunes de alérgenos alimentarios incluyen maní, nueces de árbol, huevos, leche, mariscos (por ejemplo, camarones, cangrejo), pescado, trigo, soja y sus derivados.

Un experto en la técnica apreciará que, en general, moléculas alergénicas particulares (por ejemplo, proteínas particulares) dentro de alérgenos tales como pólenes, polvos, caspa, moldes, alimentos, etc., son responsables de desencadenar la reacción alérgica. Es común referirse tanto a las moléculas alergénicas particulares (por ejemplo, proteínas particulares) como a los materiales en los que se encuentran como "alérgenos", y esa convención se usa aquí. Por lo tanto, la referencia a un "alérgeno" abarca alérgenos en formas naturales tales como pólenes, polvos, caspas, mohos, alimentos o venenos, extractos de tales formas naturales de alérgenos y moléculas alergénicas (por ejemplo, proteínas particulares) que son al menos parcialmente purificadas o sustancialmente purificadas o aisladas de fuentes naturales o producidas, utilizando, por ejemplo, tecnología de ADN recombinante. Los términos "proteína" y "polipéptido" se usan indistintamente en este documento. Se apreciará que las proteínas pueden tener modificaciones tales como glicosilación, fosforilación, acetilación, etc., y que una proteína puede ser una única cadena de aminoácidos o puede comprender múltiples cadenas.

Un alérgeno puede ser una forma modificada de un alérgeno natural. Por ejemplo, un alérgeno puede modificarse químicamente, por ejemplo, para reducir su alergenicidad. Dichos alérgenos modificados pueden denominarse "alergoides". Los alergoides pueden, por ejemplo, comprender alérgenos que han sido tratados con glutaraldehído, formaldehído o carbamilo. Pueden estar polimerizados o en forma monomérica.

Muchos alérgenos contienen múltiples proteínas alergénicas distintas. Se han aislado y secuenciado numerosas proteínas alergénicas específicas de la forma de alérgeno natural en la que aparecen y/o ADNc que codifica dicha(s) proteína(s). Secuencias de aminoácidos de numerosos alérgenos proteicos están disponibles. Los alérgenos pueden ser designados como alérgenos "mayores" y "menores". En algunas realizaciones, una proteína se considera un alérgeno principal si la prevalencia de la reactividad de IgE es >50% entre los individuos sensibles a la forma natural de un alérgeno en el que se produce la proteína, y otros alérgenos se consideran alérgenos "menores". En algunas realizaciones, un alérgeno es una proteína para la cual la prevalencia de reactividad de IgE es >5% entre individuos sensibles a la forma natural de un alérgeno en el que se produce la proteína. Los alérgenos proteicos de origen animal, vegetal o fúngico generalmente se nombran utilizando una nomenclatura sistemática desarrollada por la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (OMS/IUIS) Subcomité de Nomenclatura de Alergenos bajo los auspicios de la OMS e IUIS (ver, por ejemplo, Lockey, RF y Ledford, DK (eds.). "Alérgenos e inmunoterapia de alérgenos" 4ª ed. 2008. Informa Healthcare, Nueva York, por ejemplo, Chapman M D. Allergen Nomenclature. Capítulo 3 (pp. 47-58) en el mismo. Según esta nomenclatura, las tres primeras letras del género son seguidas por la primera letra de la especie y luego un número. Por ejemplo: Phl p 5 es un alérgeno importante del polen de *Phleum pratense* (pasto timothy). El Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la OMS/IUIS mantiene una base de datos de alérgenos (Base de datos de alérgenos de la OMS/IUIS) que contiene numerosos alérgenos aprobados y reconocidos oficialmente. La base de datos, a la que se puede acceder en el sitio web disponible en <http://www.allergen.org>, se puede buscar por nombre de alérgeno y fuente de alérgeno (nombre común o científico). De acuerdo con la nomenclatura OMS/IUIS, los isoalérgenos se definen como alérgenos de una sola especie, que comparten un tamaño molecular similar, una función biológica idéntica y una identidad de secuencia de aminoácidos superior al 67% (Chapman M D, supra). Se apreciará que en la naturaleza se encuentran múltiples isoformas (variantes que difieren en la secuencia de aminoácidos) de muchos alérgenos. Los isoalérgenos e isoformas se indican mediante

la adición de cuatro sufijos de números al nombre del alérgeno. Los dos primeros números distinguen entre los isoalérgenos y los dos últimos entre las isoformas. Tales dos o cuatro sufijos numéricos generalmente se omitirán en el presente documento, pero debe entenderse que los diversos isoalérgenos e isoformas alérgenos conocidos en la técnica están incluidos dentro del alcance de los alérgenos de uso en realizaciones de los diversos aspectos de la presente invención.

Un experto en la técnica podrá obtener fácilmente secuencias de aminoácidos para numerosos alérgenos proteicos de origen vegetal, animal o fúngico, entre otros, así como la secuencia de ácidos nucleicos que codifican dichos alérgenos, utilizando información disponible públicamente. Por ejemplo, la base de datos de alérgenos de la OMS/IUIS proporciona el número de acceso de UniProt para numerosos alérgenos proteicos y el número de acceso de Genbank para los ácidos nucleicos que los codifican. SDAP (Base de datos estructural de proteínas alérgicas) es un servidor web (disponible en el sitio web de la Rama Médica de la Universidad de Texas disponible en <http://fermi.utmb.edu/SDAP>) que, entre otras cosas, permite al usuario recuperar información sobre alérgenos (por ejemplo, información de secuencia) de las bases de datos de secuencia y estructura de proteínas más comunes (SwissProt, PIR, NCBI, PDB). Las bases de datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) de EE. UU. (Disponibles en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), como GenBank, brindan información sobre las secuencias de aminoácidos de numerosos alérgenos proteicos y ácidos nucleicos que los codifican. Los números de acceso de UniProt (número de acceso) para diversos alérgenos de interés se proporcionan aquí con fines ilustrativos. Un experto en la técnica puede identificar fácilmente secuencias de otros alérgenos. Como se indicó anteriormente, un experto en la técnica apreciará que existen isoalérgenos e isoformas de muchos de estos alérgenos. Un experto en la materia apreciará además que pueden existir variaciones en uno o más nucleótidos de los ácidos nucleicos que codifican una proteína particular entre individuos de una especie dada debido a la variación alélica natural. Como resultado de la degeneración del código genético, muchas de estas variaciones no producen cambios en la secuencia de aminoácidos. Un experto en la técnica apreciará además que una proteína alérgica puede sintetizarse como una proteína precursora que contiene una o más porciones que no se encuentran en la forma madura. Una proteína alérgica madura puede haber sido procesada intracelularmente o extracelularmente para eliminar una o más porciones de la preproteína. Por ejemplo, se puede eliminar un péptido señal, o se puede escindir una cadena polipeptídica para formar dos o más cadenas, eliminando opcionalmente una porción de la proteína precursora.

El polen de las plantas es una fuente importante de alergia en el aire en muchas áreas del mundo. En algunas realizaciones de la invención, un alérgeno comprende polen de hierba. Los pastos, como se usa en este documento, incluyen miembros de la familia Poaceae (a veces denominadas "pastos verdaderos"), Juncaceae y juncia (Cyperaceae). Los pastos se distribuyen ampliamente en muchas regiones del mundo, con diferentes especies que tienen importancia variable en diferentes áreas geográficas. Por ejemplo, las especies de pastos comunes en al menos algunas regiones de Europa y/o los EE. UU. Incluyen *Dactylis glomerata* (pasto de huerta), *Poa pratensis* (pasto azul de Kentucky), *Lolium perenne* (cizaña), *Anthoxanthum odoratum* (cerrillo), *Phleum pratense* (timothee), *Festuca eliator* (festuca de pradera), *Agrostis alba* (redtop) y *Cynodon dactylon* (pasto Bermuda). Los alérgenos del pasto incluyen, por ejemplo, *Poa a 1* (UniProt acc. No. Q9ZP03) y *Poa p 5* (UniProt acc. No. Q9FPR0). En algunas realizaciones de la invención, un alérgeno es dese un pasto dentro del género *Dactylis*, *Poa*, *Lolium*, *Anthoxanthum*, *Phleum*, *Festuca*, *Agrostis* o *Cynodon*, por ejemplo, cualquiera de las especies mencionadas anteriormente. Por ejemplo, un alérgeno puede comprender una proteína *Poa a*, *Poa p* o *Phl p*.

En algunas realizaciones de la invención, un alérgeno es polen (o un extracto o componente del mismo) de un árbol o arbusto que es miembro de la familia de las cupressaceae. Cabe señalar que la familia Cupressaceae (ciprés) incluye varias especies cuyo nombre común incluye la palabra "cedro". En algunas realizaciones, el alérgeno es polen de una especie en la subfamilia Cupressoideae, por ejemplo, un miembro del género *Chamaecyparis* o *Juniperus* ("enebro"). En algunas realizaciones, el alérgeno es polen de *Cryptomeria japonica* (familia Cupressaceae, subfamilia Taxodioidea), comúnmente conocido como Sugi o cedro japonés. El polen de cedro japonés es la principal causa de polinosis en Japón. Aproximadamente el 15% de la población japonesa se vio afectada por la polinosis del cedro japonés en 2002 (Okuda M., *Ann Allergy Asthma Immunol*, 91: 288-96, 2003), y la prevalencia supuestamente aumentó a un 26.5% en 2008 (ver Okubo, K., *Allergol Int.*, 57(3): 265-75 2008). Muchos pacientes con polinosis de cedro también han sido sensibilizados al polen de *Chamaecyparis obtusa* (ciprés japonés, ciprés hinoki o hinoki), que se dispersa después del polen del cedro japonés. En estos individuos, los síntomas de la polinosis de cedro japonés son seguidos con frecuencia por los de la polinosis de ciprés, lo que a menudo da como resultado un período sintomático que dura aproximadamente 4 meses (por ejemplo, de febrero a mayo). En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones y métodos de uso para desensibilizar a individuos que sufren de polinosis de cedro japonés y/o de ciprés japonés. *Cry j 1* (UniProt acc. No. P18632) y *Cry j 2* (UniProt acc. No. P43212) son los principales alérgenos del polen de *Cryptomeria japonica*. Véase, por ejemplo, Yasueda H, et al., *J Allergy Clin Immunol.*, 71(1 Pt 1): 77-86, 1983; Sakaguchi M, et al. *Allergy*, 45: 309-312, 1990, para discusión. Los ADNc que codifican estas proteínas alérgicas se han clonado y secuenciado. Véase, por ejemplo, Sone T, et al., *Biochem Biophys Res Commun*. 199:619-625, 1994; Komiyama N, et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 201:1021-1028, 1994; Namba M, et al., *FEBS Lett*. 353: 124-128, 1994; y PCT/US1992/005661 (WO1993001213 - ALLERGENIC PROTEINS AND PEPTIDES FROM JAPANESE CEDAR POLLEN). Se ha identificado *Cry j 3* y hay secuencias disponibles (ver, por ejemplo, Futamura N, et al., *Biosci Biotechnol Biochem*. 66(11): 2495-500, 2002; Futamura N, et al. *Tree Physiol*. 26:51-62, 2006). Otros alérgenos, por ejemplo, *Cry j 4*, *Cry j 5*, *Cry j 6* también se han identificado (Matsumura D, et al., *Biol Pharm Bull*. 29(6):1162-6; 2006). En algunas realizaciones, un alérgeno comprende una proteína *Cry j*, por ejemplo,

Cry j 1, Cry j 2, Cry j 3, Cry j 4, Cry j 5, Cry j 6. Cha o 1 (UniProt acc. No. Q96385) y Cha o 2 (UniProt acc. No. Q7M1E7) son los principales alérgenos del ciprés japonés, cuyos ADNc se han clonado y secuenciado (Suzuki M, et al., Mol Immunol. 33(4-5): 451-60, 1996; Mori T, et al, Biochem Biophys Res Commun. 263(1):166-71, 1999). En algunas realizaciones, un alérgeno comprende una proteína Cha o, por ejemplo, Cha o 1, Cha o 2.

El enebro (*Juniperus ashei*, familia Cupressaceae, a veces llamado cedro de montaña) y el ciprés de Arizona (*Cupressus arizonica*, familia Cupressaceae) los pólenes causan rinitis alérgica estacional en ciertas partes de los Estados Unidos y el norte de México, mientras que los cipreses italianos (*Cupressus sempervirens*, familia Cupressaceae) causan polinosis en la región mediterránea (por ejemplo, Francia, Italia, Israel). En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones y composiciones para uso para desensibilizar a individuos que padecen alergia a uno o más de tales pólenes. Jun a 1 y Jun a 2 son alérgenos principales de polen de enebro. Véase, por ejemplo, Midoro-Horiuti T, J Allergy Clin Immunol. 104(3 Pt 1): 608-12, 1999; Midoro-Horiuti T, J Allergy Clin Immunol. 104(3 Pt 1): 613-7, 1999; Yokoyama M, Biochem Biophys Res Commun. 275(1):195-202, 2000). La secuencia de aminoácidos de Jun a 1 (UniProt acc. No. P81294) muestra una identidad significativa con los de Cry j 1 y Cha o 1, respectivamente. La secuencia de aminoácidos de Jun a 2 (UniProt acc. No. Q9FY19) muestra aproximadamente el 70% y el 82% de identidad con los de Cry j 2 y Cha o 2, respectivamente. En algunas realizaciones, un alérgeno comprende una proteína Jun a, por ejemplo, Jun a 1, Jun a 2.

La Betulaceae, o familia de abedules, incluye seis géneros de árboles y arbustos que contienen nueces de hoja caduca, incluidos los abedules (género *Betula*), alisos (género *Alnus*), avellanas (género *Corylus*), carpes y lupulinos. En algunas realizaciones de la invención, el alérgeno comprende polen (o un extracto o componente del mismo) de un miembro de la familia del abedul. En algunas realizaciones, el polen es de un miembro de la subfamilia Betuloideae. En algunas realizaciones, el polen es del género *Betula*, por ejemplo, *Betula verrucosa*. Los alérgenos del polen de abedul incluyen, por ejemplo, Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, Bet v 4, Bet v 5, Bet v 6 y Bet v 7. En algunas realizaciones, el polen es del género *Alnus*, por ejemplo, *Alnus glutinosa*. Los alérgenos de polen de aliso incluyen, por ejemplo, Aln g 1 y Aln g 4. En algunas realizaciones, el polen es del género *Corylus*, por ejemplo, *Corylus avellana*. En algunas realizaciones, un alérgeno comprende una proteína Bet v.

Varias otras plantas que son causas importantes de alergia pertenecen a las familias Asteraceae, Amaranthaceae, Urticaceae, Euphorbiaceae y Plantaginaceae. En algunas realizaciones de la invención, una composición comprende un polen (o un extracto o componente del mismo) de una planta de la familia Asteraceae, Amaranthaceae, Urticaceae, Euphorbiaceae o Plantaginaceae. Los ejemplos de tales plantas incluyen la ambrosía, el berberecho, el marsh elder, la artemisa, la matricaria, parietaria, piedra de ganso, el plátano y el cardo ruso. Las ambrosias (especies de *Ambrosia*), por ejemplo, son un género de plantas con flores de la familia del girasol (Asteraceae) y representan una causa altamente importante de alergia en América del Norte que se está volviendo cada vez más importante en Europa. Cuatro familias principales de proteínas pueden representar la causa principal de las reacciones alérgicas al polen de tales plantas: la ambrosía Amb a 1 familia de pectato liasas (por ejemplo, números de acceso de UniProt P27759, P27760, P27761, P27762 de *Ambrosia artemisiifolia* (ambrosia corta)); la familia Art v 1, similar a la defensina (por ejemplo, de artemisa y matricaria, por ejemplo, UniProt acc. No. Q84ZX5 de *Artemisia vulgaris* (artemisa)); los alérgenos similares a Ole e 1, Pla 1 1 de plátano y Che a 1 de piedra de ganso, y las proteínas de transferencia de lípidos no específicas Par j 1 y Par j 2 de parietaria (Gadermaier G, et al. Curr Allergy Asthma Rep. 4(5):391-400, 2004)). Amb a 1 fue uno de los primeros alérgenos para los cuales se clonó y secuenció el ADNc. Véase, por ejemplo, PCT/US1990/001310 (WO/1990/011293 - ALLERGENIC PROTEINS FROM RAGWEED AND USES THEREFOR). En algunas realizaciones de la invención, un alérgeno que comprende una proteína similar a Amb a, Art v, Ole e, Pla 1, Par j, o una combinación de las mismas. Se contemplan mezclas de pólenes de tales plantas (y extractos y componentes de las mismas). Se contemplan los alérgenos vegetales de látex de caucho natural derivado de una variedad de diferentes especies de plantas (por ejemplo, *Hevea*, tal como *Hevea brasiliensis*).

Los ácaros del polvo son fuentes importantes de alergia en muchas áreas del mundo. Los alérgenos se encuentran en las heces del ácaro del polvo y el cuerpo del ácaro. Las especies de ácaros del polvo de importancia significativa incluyen, por ejemplo, *Dermatophagoides farinae*, *D. pteronyssinus* y *Tyrophagus putrescentiae*. Los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico incluyen, por ejemplo, Der p 1 (UniProt acc. No. P08176), Der p 2 (UniProt acc. No. P49278), Der p 3 (UniProt acc. No. P39675), y Der p 4 de *D. pteronyssinus* y Der f 1 (UniProt acc. No. P16311), Der f 2 (UniProt acc. No. Q00855) y Der f 3 (UniProt acc. No. P49275) de *D. farinae*. En algunas realizaciones de la invención, un alérgeno comprende una proteína Def p, Der f, o Tyr p.

Los alérgenos de los animales ocurren, por ejemplo, en la caspa, las plumas, el cabello, la saliva y las excreciones (por ejemplo, la orina). Los animales domesticados como los gatos (*Felis domesticus*) y los perros (*Canis lupus familiaris*) son fuentes comunes de alergia. Fel d 1 (UniProt acc. No. P30438 (cadena 1); UniProt acc. No. P30440 (cadena 2), Fel d 3 y Fel d 4 son los principales alérgenos de los gatos. Can f 1 (UniProt acc. No. 018873) y Can f 2 (UniProt acc. No. 018874) son los principales alérgenos de los perros. En algunas realizaciones, un alérgeno comprende un alérgeno Can f o Fel d. Los roedores tales como ratones (por ejemplo, *Mus musculus*), ratas (por ejemplo, *Rattus norvegicus*) y conejos (por ejemplo, conejo europeo (*Oryctolagus cuniculus*)) son fuentes comunes de alergia. Los alérgenos identificados incluyen, por ejemplo, Mus m 1, Rat n 1 y Ory c 1, en estas especies, respectivamente. Los individuos pueden, por ejemplo, encontrarse con animales como mascotas, como plagas o en un contexto laboral (por ejemplo, como animales de laboratorio). En algunas realizaciones, un alérgeno comprende

una proteína Mus m, Rat n, u Ory c. Los animales de granja tales como caballos, vacas, ovejas, cabras también son causas de alergia, y en algunas realizaciones, un alérgeno de tal animal está presente en una composición de la invención.

5 Los insectos y los venenos de insectos son fuentes notables de alérgenos. Los alérgenos de las cucarachas son causas importantes de alergia en muchas áreas del mundo. Las especies de cucarachas incluyen, por ejemplo, Blattella germanica (cucaracha alemana) y Periplaneta americana (cucaracha americana), y Blatta orientalis (cucaracha oriental). Los alérgenos de cucaracha incluyen, por ejemplo, Bla g 1, Bla g 2, Bla g 5, Bla g 5, Bla g 6, Bla g 7 y Bla g 8 (de B. germanica) y Per a 1, Per a 3, Per a 6, Per a 7, Per a 9 y Per a 10 (de P. Americana). En algunas realizaciones, un alérgeno comprende un alérgeno Bla g, Per a, o Bla o. Las hormigas, polillas, pulgas, moscas (por ejemplo, mosca doméstica, mosca del caballo, mosca maya) y mosquitos también son fuentes de alérgenos. En algunas realizaciones, un alérgeno es una proteína de cucaracha, hormiga, polilla, pulga, mosca o mosquito.

15 Los venenos de insectos (por ejemplo, de insectos del orden de los himenópteros, por ejemplo, las abejas, avispones o avispas), que son causas potenciales de reacciones alérgicas graves, incluyen los venenos de Avispones Europeos (Vespa crabro), Abeja de miel (Apis mellifera), Avispón (Dolichovespula spp.), Avispa de papel (Polistes spp.), Chaqueta amarilla (Vespula spp.), Avispón blanco (calvo) (Dolichovespula maculata), avispón amarillo (Dolichovespula arenaria). En algunas realizaciones, un alérgeno es un veneno (o extracto o componente del mismo) de una abeja, avispa o avispón. Por ejemplo, un alérgeno puede comprender una proteína Api, Dol o Ves.

20 Los hongos (por ejemplo, esporas de hongos o fragmentos (por ejemplo, fragmentos de hifas)) son fuentes importantes de alergia. Alternaria (por ejemplo, Alternaria alternata (Hongo de pudrición de alternaria)), Cladosporium (por ejemplo, Cladosporium herbarum, Cladosporium cladosporioides), Aspergillus (por ejemplo, Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger), Fusarium, Penicillium son hongos alergénicos de ejemplo de intereses. En algunas realizaciones, un alérgeno comprende una proteína encontrada en o producida por Alternaria, Cladosporium, Aspergillus, Fusarium, Penicillium u otro hongo. Por ejemplo, un alérgeno puede comprender una proteína Alt a, Asp a, Asp n, Cla o Pen.

30 Los métodos para obtener alérgenos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los pólenes se pueden recolectar de las plantas respectivas, que se pueden cultivar o en el medio silvestre. Los extractos fúngicos pueden producirse a partir de micelios de cultivos puros o se pueden aislar alérgenos del medio de cultivo. Las royas y carbonillas se pueden obtener a partir de crecimientos naturales. Los extractos epiteliales se pueden producir a partir de la piel, el pelo o las plumas que contienen la caspa natural o de la caspa separada. Los extractos de insectos y ácaros pueden producirse a partir de todo el cuerpo de los insectos o ácaros, respectivamente. En el caso de los venenos de insectos, se puede aislar el veneno o los órganos que contienen veneno o se puede usar un extracto de cuerpo entero. El polvo de la casa se puede hacer a partir de diversos polvos que normalmente se encuentran en la casa (por ejemplo, polvo de tapicería, polvo de colchón o polvo general que se acumula en las superficies). Otros polvos (por ejemplo, polvo de grano, aserrín, polvo de algodón) pueden recogerse en el lugar apropiado. Se pueden preparar extractos de alimentos a partir de las porciones comestibles de los alimentos respectivos, por ejemplo, alimentos recién obtenidos.

40 Los métodos adecuados para el procesamiento de alérgenos, por ejemplo, la producción de extractos alergénicos, la purificación de moléculas alergénicas, etc., son bien conocidos en la técnica. Muy brevemente, el material alérgeno de origen (por ejemplo, polen, insecto, caspa) puede someterse inicialmente a pulverización, secado, desengrase (por extracción con solvente orgánico) u otros pasos según sea apropiado para el alérgeno en particular. La centrifugación se puede usar, por ejemplo, para separar materia sólida o particulada. El material resultante puede incubarse en un medio acuoso (por ejemplo, agua o solución tamponada adecuada, por ejemplo, bicarbonato de amonio, solución salina tamponada con fosfato, etc.) durante un periodo de tiempo adecuado para al menos en parte solubilizar proteínas. El extracto crudo se puede procesar utilizando, por ejemplo, diálisis, filtración, fraccionamiento, cromatografía, etc. En algunas realizaciones, se realizan uno o más pasos para eliminar al menos parcialmente los componentes de bajo peso molecular, concentrar el extracto, etc. Los extractos pueden esterilizarse, por ejemplo, utilizando filtración y/o irradiación. Otros pasos de procesamiento pueden aplicarse como se conoce en la técnica. Numerosos protocolos específicos están disponibles.

55 Los extractos de alérgenos procesados específicamente para su uso seguro en inmunoterapia humana están disponibles comercialmente. Por ejemplo, GREER Laboratories Inc. La división de alergia e Inmunoterapia publica un folleto titulado "Human Allergy Products and Services" disponible en línea en el sitio web de la compañía actualmente en <http://www.greerlabs.com/files/catalogs/HumanAllergyCatalog.pdf>. GREER también publica un folleto titulado "Source Materials Products and Services" disponible en línea en el sitio web de la compañía actualmente en <http://www.greerlabs.com/files/catalogs/SourceMaterialsCatalog.pdf>, que detalla los alérgenos disponibles que se pueden usar como materia prima para la producción de extractos alergénicos o preparaciones de proteínas alergénicas más altamente purificadas. Otros proveedores comerciales de alérgenos y/o extractos de alérgenos incluyen ALK Abello, Inc., Allermed Labs y HollisterStier. Una extensa lista de extractos de alérgenos se encuentra en Remington, supra. Los extractos de alérgenos suelen contener múltiples proteínas, por ejemplo, múltiples proteínas alergénicas, presentes en la forma natural del alérgeno. Los extractos se pueden preparar a partir de, por ejemplo, pólenes (por ejemplo, de árboles, arbustos, pastos, otras plantas como las denominadas a menudo "malezas"), epitelios animales, plumas, micelios o esporas de hongos, parásitos, ácaros, insectos, venenos de insectos, alimentos, polvos, etc. En algunas realizaciones, un extracto se prepara esencialmente a partir de un solo alérgeno natural (por ejemplo, obtenido

de una sola especie de planta, animal, insecto, hongo, etc.). Se contemplan las mezclas. En algunas realizaciones, un extracto se deriva de polen de plantas diferentes (por ejemplo, mezcla de malezas, mezcla de árboles, mezcla de hierbas), hongos o carbonillas diferentes, venenos de insectos diferentes, epitelios animales diferentes, etc. Los extractos fúngicos se pueden preparar a partir de micelios y/o esporas (por ejemplo, *Alternaria*, *Cladosporium*) y/o de material filtrado de cultivo (por ejemplo, *Aspergillus*). En algunas realizaciones, una o más proteínas alergénicas se purifican adicionalmente, por ejemplo, a partir de un extracto que comprende múltiples proteínas. Un experto habitual en la técnica podrá purificar fácilmente proteínas de alérgenos de interés usando métodos conocidos en la técnica para la purificación de proteínas. Véase, por ejemplo, Cutler, P. (ed.) *Protein Purification Protocols, Methods in Molecular Biology*, volumen 244, 2004; Simpson, R. J., et al., *Basic Methods in Protein Purification and Analysis: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2008; Richard R Burgess and Murray P. Deutscher (eds.) *Methods in Enzymology: Guide to Protein Purification*, 2nd ed., Academic Press, 2009. La purificación puede implicar métodos cromatográficos (por ejemplo, basados en el tamaño, hidrofobicidad, afinidad, etc.), métodos inmunológicos, métodos electroforéticos, etc. Protocolos específicos para preparar varias proteínas alergénicas al menos parcialmente purificadas están disponibles. En algunas realizaciones, un extracto o preparación de proteína al menos parcialmente purificada comprende al menos 70%, 80%, 90%, 95% o más de proteína en peso. En algunas realizaciones, una proteína se considera pura cuando se elimina sustancialmente de todos los demás compuestos o entidades que no sean un solvente y cualquier ión contenido en el solvente, por ejemplo, la proteína constituye al menos aproximadamente el 90%, por ejemplo, al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más del 99% del peso seco de la composición o en una base de peso por volumen (excluyendo el disolvente y los iones). En algunas realizaciones, una proteína alergénica particular de interés se considera pura si constituye al menos aproximadamente el 90%, por ejemplo, al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o más del 99% del contenido de proteínas en la preparación de proteínas en peso seco. Los métodos para evaluar la pureza son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, métodos cromatográficos, métodos inmunológicos, métodos electroforéticos, espectrometría de masas, etc. Cualquiera de los polipéptidos descritos en el presente documento puede purificarse, en diversas realizaciones. Un extracto o preparación de proteína purificada se puede proporcionar en diversos formatos. Por ejemplo, un extracto o preparación de proteína purificada secada, por ejemplo, liofilizada, o proporcionada en un medio acuoso, que comprende opcionalmente un agente estabilizador de proteína tal como glicerina, un conservante, etc.

Se contemplan mezclas de proteínas alergénicas individuales. Las mezclas de proteínas alergénicas pueden comprender proteínas alergénicas de la misma especie o de múltiples especies diferentes, que pueden estar en el mismo o diferentes géneros, subfamilia, familia, etc. En algunas realizaciones, se puede usar una proteína alergénica codificada por un gen homólogo a la que codifica una proteína alergénica particular de interés. Por ejemplo, se pueden usar genes ortólogos, es decir, genes en diferentes especies que son similares entre sí porque se originaron por descendencia vertical de un solo gen del último ancestro común.

También se contemplan dentro del alcance de la invención los aditivos alimentarios nutracéuticos, por ejemplo, extractos de plantas, con carácter inmunosupresivo demostrado y/o eficacia confirmada para disminuir la respuesta alérgica.

En algunas realizaciones, un alérgeno comprende una proteína producida de forma recombinante. Los métodos para producir proteínas usando tecnología de ADN recombinante son bien conocidos en la técnica y se describen en referencias estándar tales como Ausubel, F., et al., (Eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, *Current Protocols in Immunology*, *Current Protocols in Protein Science*, and *Current Protocols in Cell Biology*, all John Wiley & Sons, N.Y., editions as of 2008; Sambrook, Russell, and Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 2001; Harlow, E. and Lane, D., *Antibodies - A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 1988; Burns, R., *Immunochemical Protocols (Methods in Molecular Biology)* Humana Press; 3rd ed., 2005,. Se puede usar cualquier vector adecuado, por ejemplo, plásmidos, virus (por ejemplo, virus de ADN o ARN), cósmidos, etc., para introducir un ácido nucleico que codifica una proteína alergénica en una célula huésped, en diversas realizaciones. Un experto en la técnica apreciará que, debido a la degeneración del código genético, cualquiera de una amplia variedad de secuencias de ácido nucleico puede codificar una proteína de interés (por ejemplo, un alérgeno) y, por consiguiente, puede usarse en diversas realizaciones de invención relacionada con la producción recombinante de alérgenos. En algunas realizaciones, una secuencia de ácido nucleico es codón optimizado para la producción de la proteína en una célula huésped de interés. Se puede utilizar cualquier sistema de expresión adecuado. Se pueden usar diversas células huésped, por ejemplo, bacterias, hongos, insectos, vertebrados (por ejemplo, mamíferos), en diversas realizaciones. En algunas realizaciones, una célula huésped se selecciona basándose al menos en parte en el alérgeno. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un alérgeno vegetal puede producirse en células vegetales; un alérgeno de vertebrados se puede producir en células de vertebrados; un alérgeno fúngico se puede producir en células fúngicas. Se podría producir un alérgeno utilizando un enfoque transgénico, por ejemplo, una planta transgénica. En algunas realizaciones, la secuencia de un alérgeno producido de forma recombinante comprende un fragmento o variante de la secuencia de una proteína alérgica de origen natural. Por ejemplo, un fragmento puede ser una secuencia continua que consiste en al menos 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más de la proteína alergénica natural de longitud completa. Una variante tiene una o más sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos (por ejemplo, inserciones) en comparación con una proteína alergénica natural. Por ejemplo, una variante puede comprender una secuencia de al menos 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntica a una proteína alergénica natural en una ventana de al menos 50%, 60%,

70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más del antígeno natural, permitiendo la introducción de huecos para maximizar la identidad. El porcentaje de identidad se puede calcular con el uso de una variedad de programas informáticos conocidos en la técnica. Por ejemplo, programas de computadora como BLAST2, BLASTN, BLASTP, Gapped BLAST, etc., generan alineaciones y proporcionan el porcentaje de identidad entre una secuencia de interés y secuencias en cualquiera de una variedad de bases de datos públicas. El algoritmo de Karlin y Altschul (Karlin y Altschul, Proc. Natl Acad Sci. USA 87: 22264-22268, 1990) modificado como en Karlin y Altschul, Proc. Natl Acad Sci. USA 90: 5873-5877, 1993 se incorpora a los programas NBLAST y XBLAST de Altschul et al. (Altschul, et al., J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990). Para obtener alineaciones con huecos para propósitos de comparación, se utiliza Gapped BLAST como se describe en Altschul et al. (Altschul, et al. Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402, 1997). Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se utilizan los parámetros predeterminados de los programas respectivos. Se puede usar una matriz PAM250 o BLOSUM62. Consulte el sitio web con la dirección URL [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) para estos programas. En una realización específica, el porcentaje de identidad se calcula utilizando BLAST2 con parámetros predeterminados. En algunas realizaciones, una variante tiene hasta aproximadamente 1%, 5%, 10%, 20% o 30% de sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos. En algunas realizaciones, una variante tiene entre 1 y 10 sustituciones, inserciones o eliminaciones de aminoácidos.

En algunas realizaciones, un alérgeno puede ser una proteína de fusión que comprende al menos una porción de una proteína alergénica que comprende al menos un epítipo alergénico y un polipéptido heterólogo. En algunas realizaciones, la proteína de fusión comprende una etiqueta, por ejemplo, una etiqueta de epítipo, de uso en la purificación de la proteína. En algunas realizaciones, un alérgeno, por ejemplo, una proteína de fusión se expresa en una planta, por ejemplo, en hojas o semillas. Dichas hojas o semillas pueden usarse para preparar una composición de esta invención. Por ejemplo, un ácido nucleico que codifica el alérgeno puede expresarse bajo el control de un promotor apropiado para lograr la expresión en la planta o en una porción del mismo. Una planta puede ser una planta transgénica o la proteína puede expresarse de forma transitoria, por ejemplo, utilizando un vector viral. En algunas realizaciones, una proteína de fusión comprende un epítipo alergénico (por ejemplo, un epítipo de polen de cedro japonés u otro polen alergénico) fusionado con al menos una porción de una proteína de almacenamiento de semillas como la glicinina. Una proteína de fusión podría comprender múltiples proteínas alergénicas diferentes o porciones de las mismas. Se podrían usar métodos como la síntesis de péptidos en fase sólida o la ligadura de proteínas para sintetizar polipéptidos en algunas realizaciones, particularmente si son relativamente cortos.

En algunas realizaciones, un polipéptido que comprende uno o más epítipo(s), por ejemplo, epítipo(s) reconocido(s) por células T humanas derivadas de un alérgeno natural se usa como un alérgeno en la presente invención. En algunas realizaciones, el polipéptido comprende epítipo(s) de células T humanas derivadas de al menos dos alérgenos diferentes, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6 o más alérgenos diferentes. En algunas realizaciones, el número total de epítopos de células T está entre 2 y 10. Los epítopos pueden estar separados entre sí por 1 o más aminoácidos que sirven como espaciador. Un espaciador puede tener, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos de longitud, hasta aproximadamente 25 aminoácidos. En general, cualquier aminoácido se puede utilizar como espaciadores. En algunas realizaciones no limitantes, se usan aminoácidos relativamente pequeños tales como Gly, Ala, Ser, pero podrían usarse otros aminoácidos. Por ejemplo, el péptido Cry-consenso es un polipéptido que contiene seis epítopos principales de células T humanas derivados de Cry j 1 y Cry j 2 (Tsunematsu M, et al. Allergy International. 56(4):465-72, 2007). Su secuencia es: MKVTVAFNQFGPN-RR-VFIKRVSNVHIG-RR-IDIFASKNFHLQKNTIGTG-RR-WKNNRIWLQFAKLTGFTLMG-RR-LKMPMYIAGYKTFDG-RR-VDGIIAAYQNPASWK (SEQ ID NO: 1). Los epítopos de células T están subrayados. Los epítopos 1, 2 y 5 (comenzando desde la izquierda) son epítopos Cry j 1. Los epítopos 3, 4 y 6 son epítopos Cry j 2. Se han identificado epítopos de células T de una variedad de alérgenos y podrían usarse en realizaciones de la invención. Un epítipo puede ser un epítipo lineal o un epítipo conformacional.

Según realizaciones específicas, la composición comprende alérgenos seleccionados del grupo que consiste en polen, ácaro del polvo, moho y caspa animal. Se contemplan regímenes personalizados en los que el sujeto o el asesor médico del sujeto seleccionan alérgenos basándose en síntomas clínicos específicos en los que el alérgeno es relevante para el entorno del sujeto, tal como la caspa de mascota específica, el polen circunscrito geográficamente o la caspa de corral y similares. En métodos personalizados, el sujeto muestra síntomas clínicos de una alergia y el uno o más alérgenos se seleccionan en función de la asociación con la alergia. En realizaciones muy específicas basadas en un enfoque de alérgeno "universal", el alérgeno consiste en polen de ambrosía y ácaro del polvo, aunque la composición también puede comprender otros alérgenos. En algunas realizaciones, un alérgeno consiste en un alérgeno de polen y un alérgeno de insecto. En algunas realizaciones, un alérgeno consiste en un alérgeno de polen y un alérgeno de ácaro.

En algunas realizaciones, un extracto de alérgeno se proporciona en forma líquida. Por ejemplo, un extracto de alérgeno se puede proporcionar en agua, glicerina o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, se proporciona un extracto de alérgeno en forma sustancialmente seca, por ejemplo, como un polvo, por ejemplo, en forma liofilizada. En algunos ejemplos se proporciona un alérgeno en forma de comprimido, en donde el comprimido está dentro de la bolsa, y la bolsa contiene además opcionalmente una o más sustancias que sirven como material de relleno. En al menos algunas de estas realizaciones, se puede emplear un comprimido que contiene alérgeno, como los que se usan en SLIT (o contenido de los mismos). El comprimido puede contener extracto de alérgeno en forma liofilizada. En algunas realizaciones, el comprimido es un comprimido que se desintegra rápidamente. En algunas formas de realización, se puede usar un comprimido SLIT de polen de cinco pastos (Stallergènes S A, Francia). Los

extractos son de polen de pasto de centeno perenne (*Lolium perenne*), pasto de prado (*Poa pratensis*), pasto timothy (*Phleum pratense*), pie de gallo (*Dactylis glomerata*) y pasto vernal dulce (*Anthoxanthum odoratum*) y se venden bajo el nombre Oralair®. En algunas realizaciones, se usa un comprimido Grasax® (tableta de pasto ALK, ALK-Abelló A/S, Horsholm, Dinamarca). La sustancia activa en Grasax es un extracto alergénico estandarizado del polen de pasto de Timothy (*Phleum pratense*). Otros ingredientes en Grasax son la gelatina (fuente de pescado), el manitol y el hidróxido de sodio. Por supuesto, se podrían usar otros excipientes como se conoce en la técnica de formulación de comprimidos. El comprimido se puede proporcionar dentro de una bolsa porosa flexible, opcionalmente junto con un material de relleno. El comprimido puede estar al menos en parte rodeada por el material de relleno. En algunos ejemplos, el alérgeno se difunde a través del material de relleno para llegar a la mucosa vestibular, bucal y/o gingival. El material de relleno puede proporcionar un área de contacto mayor del alérgeno con la mucosa oral en comparación con el área del comprimido.

Un experto en la materia apreciará que la cantidad de alérgeno(s) utilizado(s) en una composición de la invención (por ejemplo, la composición para su inclusión en una bolsa porosa flexible o una composición de higiene dental (como se explica a continuación)) puede variar en función de una serie de factores como, por ejemplo, el o los alérgenos particulares y la potencia de la preparación alérgica utilizada. Los alérgenos pueden detectarse y/o cuantificarse usando métodos conocidos en la técnica, y tales métodos pueden usarse para caracterizar preparaciones de alérgenos (por ejemplo, extractos de alérgenos), por ejemplo, con respecto al contenido y/o la potencia del alérgeno. Por ejemplo, los métodos inmunológicos, como los ensayos de inmunotransferencia o ELISA que usan, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal apropiado, u otros tipos de ensayos de unión para detectar y/o cuantificar proteínas conocidas en la técnica son aplicables a muchos alérgenos de interés en el presente documento. Se podría utilizar la espectrometría de masas. Se pueden usar bioensayos in vivo o in vitro para cuantificar la actividad biológica. Por ejemplo, se pueden realizar pruebas de pinchazos en la piel en personas que se sabe que son alérgicas a un alérgeno en particular, y se pueden medir uno o más indicadores de respuesta alérgica (por ejemplo, área de roncha) o producción de IgE específica de alérgeno. Las pruebas de pinchazos en la piel se pueden estandarizar, por ejemplo, utilizando un dispositivo de administración específico, una técnica y una cantidad específica de preparación de alérgenos. Los bioensayos in vitro incluyen la medición de la liberación de mediadores (por ejemplo, histamina, citoquinas o mediadores de lípidos) de células apropiadas, por ejemplo, células sensibilizadas. Se puede producir un estándar de referencia interno (por ejemplo, basado en bioensayos in vivo) y se pueden usar pruebas in vitro para comparar la potencia de lotes subsiguientes de alérgeno con la referencia interna y la potencia se puede asignar como unidades arbitrarias. Se utiliza una variedad de unidades para cuantificar el contenido de alérgenos y/o la potencia de las preparaciones de alérgenos. Ver, por ejemplo, Remington, supra y Lockey, R F y Ledford, D K, supra. Por ejemplo, el contenido de alérgenos de las preparaciones de alérgenos se puede expresar en peso-volumen o en unidades de nitrógeno proteico. En los EE. UU., Los extractos estandarizados suelen etiquetarse como Unidades de alergia (AU)/ml o Unidades de alergia bioequivalentes (BAU)/ml. BAU es un estándar establecido por la FDA, que proporciona una variedad de diferentes extractos de referencia que se pueden usar para establecer la potencia. En Japón, el contenido de alérgenos de las preparaciones de alérgenos se expresa a menudo utilizando las Unidades de Alergia Japonesa (JAU) medidas por ELISA. En Europa, una serie de normas específicas de cada país o de la empresa están en uso. Por ejemplo, los estándares de referencia internos pueden establecerse y usarse para cuantificar la resistencia de los lotes producidos posteriormente de preparación de alérgenos. Por ejemplo, se puede usar un índice de reactividad de referencia (IR) interno, en el que, por ejemplo, 100 IR/ml se define como la concentración que provoca, por medio de la prueba de pinchazo de la piel, un tamaño geométrico promedio de 7 mm de diámetro en 30 pacientes sensibles al alérgeno correspondiente. Si se desea, se puede emplear uno o más de tales enfoques con respecto a las preparaciones de alérgenos de uso en la presente invención.

En algunas realizaciones, una composición de la invención (por ejemplo, una composición para inclusión en un producto de higiene dental) se puede formularse de manera que un uso típico proporcione entre 1 pg a 15 mg de una o más proteína(s) alergénica(s), por ejemplo, entre 1 ng y 1.5 mg de una o más proteínas alergénica(s), por ejemplo, entre 100 ng y 100 µg de una o más proteína(s) alergénica(s). En algunas realizaciones, una composición de la invención (por ejemplo, una composición para su inclusión en un producto de higiene dental) se puede formular de tal manera que se proporcione un uso típico (por ejemplo, diariamente o durante un período de tiempo tal como una semana) entre 0.01 y 100 veces una cantidad de alérgeno útil en un régimen SLIT, por ejemplo, entre 0.1 y 10 veces, o entre 0.5 y 2 veces una cantidad útil en un régimen SLIT. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición (por ejemplo, un producto de higiene dental) que comprende Cry j 1 y/o Cry j 2 puede proporcionar entre 20 JAU y 20,000 JAU semanalmente, por ejemplo, entre 200 JAU y 2000 JAU. En algunas realizaciones, una composición contiene 1, 2, 3, 4, 5 o más proteínas alergénicas, en donde cada proteína alergénica puede estar presente independientemente en cualquiera de las cantidades antes mencionadas y/o la cantidad total de alérgeno presente puede ser cualquiera de las cantidades antes mencionadas. Un experto en la materia seleccionaría fácilmente una cantidad eficaz para su inclusión en una composición o producto de la invención. Las cantidades homeopáticas de alérgeno también se contemplan para uso en composiciones de la invención (por ejemplo, producto de higiene dental). Por ejemplo, se puede usar una dilución homeopática 30c de un extracto alergénico u otra preparación alergénica. Como se conoce en la técnica, una dilución 30c representa 30 diluciones secuenciales 1 en 99 de la solución madre. En algunas realizaciones, se usa una dilución de 15c a 60c. En algunas realizaciones, la solución resultante teóricamente no contiene moléculas de alérgeno o de la solución original.

También se proporcionan composiciones para su uso en métodos para disminuir la sensibilidad a uno o más alérgenos y reducir los síntomas de alergia en un sujeto. El método comprende proporcionar una exposición sostenida a uno o más alérgenos asociados con la alergia en una superficie de la mucosa oral ubicada sustancialmente en una región vestibular de la cavidad oral del sujeto. En ciertos ejemplos, la exposición sostenida se proporciona mediante la inserción de una bolsa porosa flexible capaz de adaptarse de manera fija a una superficie de la mucosa vestibular de la cavidad oral en la que la bolsa contiene una composición de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, la composición nutracéutica o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención. Se apreciará que la mucosa bucal y/o gingival también puede estar expuesta al alérgeno mediante el uso de formas de suministro de la invención. Se describen adicionalmente bolsas flexibles porosas capaces de adaptarse a la mucosa bucal en las que la bolsa contiene una composición como se describe en el presente documento.

También se describen métodos para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de una afección alérgica (por ejemplo, alergia a uno o más alérgenos divulgados en el presente documento), en donde un método comprende prescribir, recomendar o sugerir el uso de una composición o producto inventivo al sujeto. Opcionalmente, el método comprende determinar que el sujeto es alérgico a un alérgeno, por ejemplo, basado en la historia y/o una o más pruebas de diagnóstico. Se describen los métodos para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de una afección alérgica (por ejemplo, métodos de autotratamiento), en donde un método comprende el uso de una composición o producto de la invención por parte del sujeto. Un sujeto puede ser consciente de alérgenos particulares que desencadenan una reacción alérgica y selecciona una composición o producto en particular basándose en dicho conocimiento.

En otros ejemplos específicos, se proporciona una exposición sostenida mediante el uso ordinario de un producto de higiene dental tal como pasta de dientes, crema dental, enjuague bucal o aerosol bucal. La invención proporciona realizaciones de composiciones adecuadas de pasta dental, que comprende ingredientes básicos del producto de higiene dental y que además comprende uno o más alérgenos. El uno o más alérgenos se pueden proporcionar en forma natural molida o refinada, o como se procesan para obtener un extracto del alérgeno o al menos parcialmente purificados o aislados (por ejemplo, separados de una o más sustancias con las que se producen naturalmente o se producen por el hombre (por ejemplo, utilizando tecnología de ADN recombinante)). La última realización específica contempla que la forma natural no es tóxica y es segura para el consumo involuntario. Los extractos de alérgenos procesados específicamente para la seguridad y la eficacia en todas las formas de AIT son bien conocidos en la técnica y están disponibles en proveedores comerciales como GREER Laboratories (ver, supra). Ciertas mezclas de alérgenos patentadas específicamente destinadas a composiciones nutracéuticas son particularmente adecuadas para estas realizaciones. Como ejemplo ilustrativo no limitativo, se conocen mezclas de plantas patentadas como aditivos alimentarios nutracéuticos, incluido el Pantescal® disponible en Bionap, Italia, que han demostrado eficacia inmunosupresora en individuos con ciertas alergias al pasto y son adecuadas para su inclusión en esta y otras realizaciones de la presente invención.

Las formulaciones básicas para productos de higiene dental son bien conocidas por los expertos en la técnica. Un ejemplo ilustrativo de una composición de pasta de dientes básica incluye ingredientes que comprenden una combinación de cantidades conocidas de: glicerina vegetal; sorbitol; sílice hidratada; agua purificada; xilitol; carragenina Lauril sulfato de sodio; dióxido de titanio; propilparabeno; metilparabeno; benzoato de sodio; y un agente aromatizante. Un experto en la técnica apreciará que la pasta de dientes puede abarcar una pasta, un gel o una combinación de los mismos. Un experto en la técnica también apreciará que se puede incluir una variedad de ingredientes en una pasta de dientes de la invención para servir, por ejemplo, como agentes espesantes/gelificantes, humectantes, tensioactivos, agentes saborizantes o edulcorantes, agentes pulidores, etc. Por ejemplo, los agentes espesantes incluyen diversos derivados de celulosa (por ejemplo, éteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa), almidón, goma (por ejemplo, goma tragacanto, goma de xantano), carragenina y agentes espesantes basados en sílice. Los humectantes incluyen, por ejemplo, glicerina, glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol). Un tensioactivo (que puede o no estar presente) puede ser aniónico, no iónico, anfótero, zwitteriónico, catiónico o mezclas de los mismos. Los tensioactivos aniónicos de ejemplo incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua de alquilsulfatos que tienen de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (por ejemplo, alquil sulfato de sodio) y las sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tienen de 8 a 20 Átomos de carbón. Los tensioactivos no iónicos de ejemplo incluyen copolímeros tribloque compuestos de polioxipropileno y polioxietileno, por ejemplo, poloxámeros (vendidos con el nombre comercial Pluronic, por ejemplo). Los agentes edulcorantes incluyen, por ejemplo, sacarina, xilitol, sorbitol, aspartame. Los agentes de pulido incluyen una variedad de diferentes materiales abrasivos y pueden ser a base de sílice o no a base de sílice (por ejemplo, a base de calcio o aluminio, por ejemplo, carbonato de calcio, alúmina, hidróxido de aluminio). Los agentes saborizantes incluyen una variedad de aceites derivados de plantas, por ejemplo. En algunas realizaciones, el agua, el agente espesante/gelificante, el agente de pulido, el humectante, el surfactante en conjunto, ascienden a entre el 70% y el 99.99% en peso de la composición. En algunas realizaciones, el agua, el agente espesante/gelificante, el agente de pulido, el humectante y/o el surfactante están presentes entre el 5% y el 70% en peso, con el total de estos ingredientes en conjunto entre el 70% y al menos el 99.99% en peso de la composición. En algunas realizaciones, un agente de pulido está presente en una cantidad entre el 5% y el 50% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, un tensioactivo está presente en una cantidad entre el 0.5% y el 15% en peso, por ejemplo, del 1.0% al 10% en peso, basado en el peso total de la composición.

En algunas realizaciones, un producto de higiene dental, por ejemplo, pasta de dientes, comprende un agente anticaries tal como una fuente de fluoruro soluble capaz de proporcionar iones de fluoruro libres, mientras que en algunas realizaciones no se incluye una fuente de fluoruro. Las fuentes de iones fluoruro solubles incluyen fluoruro de sodio, fluoruro de estaño y monofluorofosfato de sodio, por ejemplo. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. Nos. 2,946,725 y 3,678,154. En algunas realizaciones, la fuente de ión fluoruro se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar entre 50 y 3500 ppm, por ejemplo, entre 500 y 1500 ppm, iones fluoruro. Se puede incluir o no un agente anticaries no fluorado (por ejemplo, agente antibacteriano). Otros ingredientes que pueden estar presentes en algunas realizaciones o específicamente excluidos incluyen una fuente de ión bicarbonato, una fuente de ión pirofosfato (por ejemplo, sal de pirofosfato), agentes de tamponamiento, agentes de coloración o de pacificación (por ejemplo, dióxido de titanio), un estabilizante y conservante(s) (por ejemplo, parabenos). Ejemplos representativos de diversas formulaciones de productos de higiene dental, ingredientes y métodos de preparación se encuentran, por ejemplo, en PCT/US 1997/021157 (WO/1998/023250) FLAVOR SYSTEMS FOR ORAL CARE PRODUCTS and in Weinert, W., "Oral Hygiene Products", Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 2000. Un experto en la técnica seleccionaría fácilmente los ingredientes y los enfoques de formulación que sean compatibles entre sí (por ejemplo, no reducen significativamente la capacidad de un ingrediente para producir el efecto deseado). Un experto en la materia apreciará que algunos ingredientes pueden cumplir múltiples funciones (por ejemplo, el sorbitol puede servir como edulcorante y humectante) y que se pueden omitir diversas categorías de ingredientes o incluir otras categorías. La invención contempla pastas dentales "naturales" que están esencialmente desprovistas de compuestos sintetizados artificialmente que no se producen en la naturaleza.

La pasta dental o crema dental de esta invención se prepara típicamente mediante métodos convencionales para hacer pastas dentales y/o cremas dentales o geles dentales (con la condición de que se incorpore un alérgeno en la composición). Más específicamente, por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente gelificante, tal como una goma de celulosa, se dispersa en glicerina, a la que se agrega una solución acuosa que contiene el agente edulcorante, como el xilitol, seguido de la adición de sorbitol y la mezcla durante un período de aproximadamente 20 minutos para hidratar la goma, mezclando la mezcla de goma con el agente de pulido en un mezclador bajo un vacío de 28-30 pulgadas de presión. Por último, el sabor, el surfactante y el alérgeno procesado se agregan al mezclador de vacío, se mezclan durante un período de aproximadamente 15 minutos, y la mezcla final se coloca en un tubo u otro recipiente adecuado para dispensar la pasta de dientes, como un dispensador vertical equipado con una bomba. Por supuesto, los ingredientes se pueden combinar en cualquier orden apropiado compatible con la naturaleza de los ingredientes. El tubo, la bomba u otro recipiente de dispensación pueden estar marcados para indicar que su contenido incluye un alérgeno y/o para representar a uno o más alérgeno(s) o fuente(s) de alérgeno y/o puede presentar un nombre de marca, logotipo, etc. El envase puede estar etiquetado con información sobre sabor, ingredientes, etc. Se aplican consideraciones similares con respecto al empaquetado, el etiquetado de otras formas de administración de la invención, por ejemplo, goma de mascar, raspador dental o hilo dental, bolsa porosa, etc.

Un uso ordinario implica, por ejemplo, aproximadamente 2 g de pasta de dientes con aproximadamente 1-10% en peso de alérgeno procesado (u otra cantidad adecuada de alérgeno en forma procesada o natural, como se explicó anteriormente). En algunas realizaciones, una cantidad de pasta dental del tamaño de un chicharro (por ejemplo, 0.2 gm - 0.5 gm, por ejemplo, aproximadamente 0.3 gm) puede ser adecuada para un niño entre las edades de 2 y 6 años. En algunas realizaciones, se usa un dispensador de pasta de dientes que dispensa una cantidad predeterminada (por ejemplo, un volumen predeterminado) de pasta de dientes tras la activación. La activación se puede lograr, por ejemplo, presionando un botón, presionando una palanca, activando un sensor de movimiento u otros enfoques como se conoce en la técnica.

En ciertas realizaciones, la pasta dental se puede dividir en porciones, una primera porción que comprende ingredientes relacionados con la limpieza y la salud bucales, y una segunda porción que comprende ingredientes relacionados con el desarrollo de tolerancia alérgica. La producción de pastas dentales de múltiples porciones en la que, por ejemplo, las porciones están alineadas coaxialmente en forma de suministro, son bien conocidas en la técnica. Esta forma de entrega del producto se emplea típicamente cuando los requisitos de la composición varían entre los ingredientes básicos y los ingredientes aditivos deseados, o cuando se desea que los ingredientes de una porción permanezcan en la cavidad oral durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, mientras que una porción que comprende ingredientes básicos puede ser hidrófila y eliminarse sustancialmente enjuagando la cavidad bucal con agua, una segunda porción que comprende extracto alergénico puede ser hidrófoba y puede incluir propiedades de película. En algunas realizaciones, una crema dental de la invención es de múltiples bandas, en la que las diferentes bandas difieren en su composición. Por ejemplo, una o más bandas pueden contener alérgenos, mientras que otras no. En algunas realizaciones, se usa un recipiente dispensador de cavidades múltiples que permite la coextrusión simultánea de dos o más materiales fluidos, por ejemplo, en una proporción predeterminada. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. Nº 5,020,694. En algunas realizaciones, la pasta de dientes tiene una composición multicapa. Al producir tales realizaciones, las capas de pasta de dientes deseadas se pueden alimentar al recipiente dispensador (por ejemplo, un tubo) en corrientes paralelas para formar una apariencia de múltiples capas. Las capas de dentífrico se extruirán en la configuración multicapa deseada cuando se dispensen desde el tubo.

Una persona con experiencia ordinaria en la técnica de formulación de productos de higiene dental reconocerá inmediatamente cómo hacer coincidir una característica del ingrediente de composición con un parámetro de formulación para lograr el efecto deseado con respecto al tiempo de exposición en la cavidad oral.

Las ventajas únicas que ofrece esta realización incluyen un potencial muy alto para el cumplimiento total por parte del consumidor. En el uso convencional y ordinario, el estadounidense típico ya compra productos de higiene dental para su uso varias veces al día. Más del 40 por ciento de los estadounidenses informan que cepillarse los dientes justo antes de acostarse es un ritual o actividad habitual. Por lo tanto, la exposición mejorada se logra como parte de una rutina diaria ya existente. En algunas realizaciones, un régimen diario incluye al menos una exposición del producto de higiene dental de la invención a la cavidad oral (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 exposiciones) durante períodos que van desde 15 segundos a 10 minutos. Un régimen de uso adecuado contemplado incluye la exposición del producto de higiene dental de la invención a la cavidad bucal 2-4 veces por día durante períodos que oscilan entre aproximadamente 30 y aproximadamente 90 segundos. También se contemplan los regímenes que implican un uso menos frecuente, por ejemplo, 1, 2 o 3 veces por semana, días alternos, etc.

La pasta dental se puede aplicar utilizando un cepillo de dientes típico, por ejemplo, un cepillo de dientes manual que comprende una cabeza con cerdas, un mango para agarrar el cepillo de dientes y una parte del cuello que conecta la cabeza y el mango, o un cepillo de dientes eléctrico. Un cepillo de dientes eléctrico puede comprender adicionalmente un motor y una fuente de energía (por ejemplo, una batería, opcionalmente recargable) en comunicación eléctrica con el motor. En algunas realizaciones, un cepillo de dientes comprende un temporizador que produce una señal (por ejemplo, un sonido o luz) después de que una sesión de cepillado haya continuado durante al menos un período de tiempo predeterminado. Por ejemplo, el temporizador puede producir una señal después de 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 o 240 segundos, en diversas realizaciones. El período de tiempo puede ser seleccionable, por ejemplo, por el usuario. Por supuesto, si se desea, se puede usar un temporizador que esté separado del cepillo de dientes. En algunas realizaciones, el cepillo de dientes interrumpe brevemente la energía a intervalos predeterminados o después de un intervalo predeterminado, por ejemplo, cualquiera de los períodos de tiempo mencionados anteriormente, lo que incita al usuario a comenzar a cepillar un área diferente de la boca.

En algunas formas de realización, un cepillo de dientes eléctrico comprende uno o más microprocesadores, elementos de almacenamiento de datos y/o pantallas. El microprocesador(es), el(los) elemento(s) de almacenamiento de datos ("memoria") y la(s) pantalla(s) pueden ser componentes típicos que se encuentran comúnmente en los dispositivos electrónicos de consumo. La pantalla puede comprender, por ejemplo, una pantalla LCD o LED. La memoria puede almacenar información sobre, por ejemplo, la duración, la frecuencia y/u otras características de las sesiones de cepillado de dientes. Dichos datos se pueden mostrar en la pantalla del cepillo de dientes o en una pantalla separada. Un microprocesador, un elemento de almacenamiento de datos y/o una pantalla pueden, por ejemplo, estar ubicados dentro del cepillo de dientes, dentro de la unidad base de un cepillo de dientes eléctrico, o en una unidad completamente separada. En algunas realizaciones, una pantalla indica a un usuario que continúe cepillando o deje de cepillar y/o le proporciona otros mensajes al usuario. El documento PCT/US2007/023677 (WO/2008/060482 - PERSONAL CARE PRODUCTS AND METHODS) divulga un sistema ilustrativo de cuidado bucal que incluye un cepillo de dientes eléctrico y una pantalla de comunicación de datos con el cepillo de dientes eléctrico.

En algunas realizaciones, un sistema de cepillado de dientes, por ejemplo, un cepillo de dientes sirve como dispensador para un producto y/o método de higiene dental inventivo. Los sistemas de cepillado de dientes, por ejemplo, cepillos de dientes, adecuados para dispensar pasta de dientes y/u otros productos para el cuidado bucal son conocidos en la técnica. El cepillo de dientes puede comprender uno o más depósitos de los cuales se dispensa una pasta de dientes y/u otro material(s) antes y/o durante el cepillado, o un cepillo puede ser removible de una base que contiene uno o más depósito(s). La dispensación puede, por ejemplo, ocurrir antes de una sesión de cepillado de dientes y/o de manera intermitente o continua durante al menos parte de una sesión de cepillado de dientes. En algunas realizaciones, una bomba dosificadora medida, que puede estar incluida en el cuerpo del cepillo de dientes, controla el flujo de pasta de dientes desde el depósito y a través de un conducto que entrega la pasta de dientes a la cabeza del cepillo de dientes, por ejemplo, hacia o adyacente a las cerdas de la cabeza del cepillo de dientes. El funcionamiento de la bomba dosificadora dosificada dispensa una cantidad medida y controlada de pasta de dientes. En algunas realizaciones, un primer depósito comprende pasta de dientes, y un segundo depósito entrega material adicional (por ejemplo, una preparación de alérgeno) al flujo de pasta de dientes. En algunas realizaciones, un alérgeno (opcionalmente junto con uno o más componentes adicionales) se administra al menos en parte después de que se haya dispensado la crema dental. La preparación de alérgeno puede, por ejemplo, administrarse a las cerdas o a través de la cabeza del cepillo de dientes. En algunas realizaciones, la pasta de dientes convencional se administra desde un primer depósito, y un alérgeno se administra desde un segundo depósito. En algunas realizaciones, un cepillo de dientes se puede cargar con cartuchos que contienen un alérgeno. Tales cartuchos que contienen alérgenos adecuados para insertar en un cepillo de dientes o usar para cargar un cepillo de dientes con una preparación de alérgeno son un aspecto de la invención. El suministro de pasta de dientes y/o preparación de alérgenos puede ser regulado por un microprocesador, que es opcionalmente programable para entregar una cantidad seleccionada de pasta de dientes y/o preparación de alérgenos. Ejemplos ilustrativos de sistemas de cepillado de dientes capaces de servir como un sistema de dispensación se divulgan en los documentos PCT/US2001/043442 (WO/2002/041802 - APPARATUS, METHOD AND PRODUCT FOR TREATING TEETH) y PCT/US2008/054695 (WO/2008/103892 - TOOTHBRUSH WITH INTEGRATED TOOTHPASTE DELIVERY). Una pasta de dientes empaquetada como un recipiente de doble cámara se divulga en Soparkar P., et al., J Clin Dent. 15(2):46-51, 2004.

En algunos ejemplos, la divulgación proporciona un hilo dental o un raspador dental que administra una composición que comprende un alérgeno y/o se usa para promover el contacto de una composición de la invención con la mucosa oral (por ejemplo, mucosa gingival y/o vestibular). En algunos ejemplos, un raspador dental comprende múltiples cerdas flexibles (por ejemplo, cerdas de caucho) que, por ejemplo, se deslizan entre los dientes para eliminar la placa y las partículas de alimentos, al tiempo que promueven la circulación mediante el masaje y la estimulación de la encía. Por ejemplo, el raspador dental puede tener aproximadamente 50-100 cerdas, por ejemplo, alrededor de 70-80 cerdas. En algunas realizaciones, un usuario aplica un producto de higiene dental de la invención (por ejemplo, pasta de dientes, gel oral) a la mucosa oral (por ejemplo, gingiva y/o vestíbulo) y/o a las cerdas de raspador dental. El uso del raspador dental distribuye la composición y promueve el contacto con la mucosa oral. Un raspador dental de ejemplo es el GUM® Soft-Pick® (Sunstar Americas, Inc.).

En algunas realizaciones, un hilo dental comprende un haz de filamentos delgados (por ejemplo, filamentos de nailon) o fibras, o una cinta de plástico (por ejemplo, teflón o polietileno) para eliminar los alimentos y la placa dental de los dientes. En algunas realizaciones, un hilo dental puede ser aromatizado o no aromatizado, y recubierto o no recubierto (por ejemplo, encerado o no encerado). La seda dental puede proporcionarse en un dispensador o en la selección de seda dental, por ejemplo. En algunas realizaciones, un hilo dental comprende un alérgeno impregnado en una capa de recubrimiento (por ejemplo, una cera) o distribuido como una capa exterior de una capa de recubrimiento. En algunos ejemplos, un alérgeno está encapsulado, por ejemplo, microcápsulas o nanocápsulas. En algunos ejemplos, la encapsulación ayuda a estabilizar y/o preservar la potencia del alérgeno, por ejemplo, durante la fabricación y/o almacenamiento de la seda dental. En algunas realizaciones, el alérgeno se desorbe o se libera de otra forma de recubrimiento y/o microcápsulas a medida que se usa el hilo dental. Los materiales adecuados para encapsular agentes activos son conocidos en la técnica e incluyen una amplia variedad de diferentes polímeros sintéticos y naturales. En algunos ejemplos, la liberación de alérgeno se promueve mediante la acción mecánica del uso de hilo dental entre dientes y/o por contacto con agua y/o saliva en la boca, por ejemplo, mediante acción enzimática, por ejemplo, de enzimas en la saliva.

En algunos ejemplos, un raspador dental o hilo dental se empaqueta o se vende o comercializa de otro modo junto con un producto de higiene dental de la invención (por ejemplo, una pasta de dientes, gel, etc.). Tales paquetes están dentro del alcance de la invención.

Otra realización específica dirigida a proporcionar una composición de acuerdo con la invención en un modo de administración muy conveniente y familiar incluye la aplicación mediante el uso de un gel oral. Este ejemplo es particularmente adecuado para la exposición nocturna ya que la salivación disminuyó sustancialmente durante la noche, y el gel no presenta el peligro de asfixia inherente a las formas de administración sólidas. Por lo tanto, en un ejemplo muy específico, el gel se aplica a la superficie de la mucosa vestibular justo antes de dormir. En algunos ejemplos, el gel se aplica al menos en parte a la mucosa bucal justo antes de dormir. En otros ejemplos específicos, el gel se proporciona en forma de un tapón de gel. El tapón de gel está diseñado para caber en cualquiera de los varios rincones de la región vestibular.

En un ejemplo específico adicional, la exposición sostenida es proporcionada por una tira oral que comprende uno o más alérgenos, en donde la tira oral comprende un polímero hidrofílico que se disuelve con la exposición a la saliva. De acuerdo con este ejemplo, la tira oral se puede aplicar a la superficie de la mucosa vestibular justo antes de dormir o hasta que se disuelva completamente. La guía para la producción de tiras orales adecuadas de acuerdo con la presente invención se proporciona, por ejemplo, en R. P. Dixit et al Oral Strip Technology: Overview and Future Potential' J. Controlled Release 139 (2009) 94-107. Dixit enseña parámetros de formulación adecuados y ejemplifica aditivos que pueden considerarse como edulcorantes, saborizantes, colorantes, estabilizantes y espesantes y agentes estimulantes de la saliva. Los problemas de fabricación, incluidos los polímeros formadores de tiras, el espesor, las pruebas de la industria, la resistencia a la tracción, los parámetros de alargamiento, desgarrar y plegado, la disolución y los factores de control de la desintegración se abordan en el mismo.

La invención proporciona gomas de mascar que comprenden uno o más alérgenos. En general, una goma de mascar de la invención se puede producir usando ingredientes y métodos convencionales para fabricar gomas de mascar, con modificaciones apropiadas para incorporar uno o más alérgenos. Un experto en la técnica es consciente de los ingredientes apropiados y los métodos de formulación para las gomas de mascar. Por ejemplo, una goma de mascar puede contener una base de goma que comprende goma de mascar, un producto de látex natural, otras gomas naturales o un caucho sintético (por ejemplo, poliisobutileno). Generalmente, la goma de mascar contiene uno o más agentes saborizantes, para impartir un sabor como menta, gualteria, canela, etc., y puede contener uno o más agentes edulcorantes. Los ingredientes pueden incluir uno o más humectantes, suavizantes, colorantes, estabilizantes, conservantes, etc. Una goma de mascar puede tener características de formación de película para soplar burbujas. La goma de mascar se puede fabricar en una variedad de formas, tales como palos, cintas, pelotas, etc. En algunos ejemplos, una goma de mascar está revestida o glaseada, por ejemplo, con una cera adecuada. En algunos ejemplos, una goma es una goma rellena en el centro, por ejemplo, un gránulo o bola de goma formada alrededor de un centro blando o líquido. En algunos ejemplos, se proporciona un alérgeno en dicho centro. Opcionalmente, el centro está rodeado, al menos en parte, por una capa de barrera. Las capas de barrera adecuadas pueden comprender, por ejemplo, una cera. Véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE. UU. 20060263476 (CENTER-FILLED CHEWING GUM WITH BARRIER LAYER). En general, la cantidad de alérgeno que se incorporará a una

5 barra de goma de mascar puede ser la descrita anteriormente para bolsas o productos de higiene dental. En algunos ejemplos, un uso típico implica masticar de 1 a 5 unidades (palos, pelotas, etc.) de goma de mascar diariamente. También se contemplan los regímenes que implican un uso menos frecuente, por ejemplo, 1, 2 o 3 veces por semana, días alternos, etc. En algunos ejemplos, un uso típico implica masticar de 1 a 10 unidades de goma de mascar semanalmente.

10 En el presente documento se describe un método para fabricar una composición de higiene dental (por ejemplo, pasta de dientes, enjuague bucal, crema dental), el método comprende: a) proporcionar ingredientes básicos para dicha composición de higiene dental; y b) combinar al menos un alérgeno con dichos ingredientes básicos. De acuerdo con la invención reivindicada, la composición de higiene dental es una pasta de dientes, y el uno o más alérgenos comprenden una proteína alergénica. En algunas realizaciones, el método comprende además (c) colocar dicha composición de higiene dental en un recipiente adecuado para dispensar la composición. En algunas realizaciones, el método comprende proporcionar al menos un alérgeno en una forma que se ha cuantificado con respecto al contenido de alérgeno. El alérgeno puede, por ejemplo, haber sido cuantificado en base a un estándar de referencia. En algunas realizaciones, el método comprende proporcionar al menos un alérgeno en una cantidad apropiada para dar como resultado una cantidad mínima y/o máxima predeterminada de proteína alergénica y/o un número mínimo y/o máximo de unidades alergénicas predeterminadas, por ejemplo, en un volumen o peso base de la composición de higiene dental. En algunas realizaciones, un método comprende probar la composición de higiene dental, por ejemplo, para determinar la cantidad de alérgeno en la composición, por ejemplo, para confirmar que la composición comprende al menos una cantidad mínima predeterminada de alérgeno y/o que la cantidad de alérgeno no excede una cantidad máxima predeterminada, por ejemplo, en base a volumen o peso de la composición de higiene dental. En algunos aspectos, la invención proporciona una composición de higiene dental y métodos para su fabricación, en donde la composición de higiene dental tiene una consistencia de lote a lote con respecto al contenido de alérgeno.

25 Se describen métodos similares para hacer una goma de mascar de la invención. En algunas realizaciones, un alérgeno comprende una proteína, y el alérgeno es sustancialmente el único ingrediente proteico incluido en la composición de higiene dental o goma de mascar. En algunas realizaciones, un alérgeno comprende una proteína, y el alérgeno es estructuralmente distinto de cualquier ingrediente que pueda usarse convencionalmente en una composición de higiene dental o goma de mascar.

30 En algunas realizaciones de cualquier aspecto de la invención (por ejemplo, un producto de higiene dental tal como una pasta dental), un alérgeno puede asociarse con micropartículas. Por ejemplo, el alérgeno puede ser encapsulado por tales partículas y/o las micropartículas pueden impregnarse o recubrirse o asociarse físicamente de otra forma con el alérgeno. "Micropartícula", como se usa en el presente documento, abarca cualquier partícula microscópica utilizada para proteger y/o administrar agentes en áreas tales como productos farmacéuticos, nutracéuticos, cosmeceúticos, cosméticos, tecnología de alimentos y similares. Dichas partículas pueden denominarse en la técnica microcápsulas, microesferas, nanoesferas, nanopartículas, nanocápsulas, liposomas y similares. Los métodos para fabricar y emplear tales sistemas de suministro son bien conocidos en la técnica. Se describen ejemplos, por ejemplo, en referencias tales como: Lakkis, J M (ed.) Encapsulation and controlled release technologies in food systems (Wiley-Blackwell, 2007); Nedovic, V. and Zuuidam, NJ (eds.) (Springer, 2009); Cohen, S. and Bernstein, H. Microparticulate systems for the delivery of proteins and vaccines (CRC Press, 1996); Jones, D., Pharmaceutical Applications of Polymers for Drug Delivery (ChemTec Publishing, 2004). Benita, S. (ed.) Microencapsulation: methods and industrial applications (Informa Healthcare; 2nd ed., 2005). En algunas realizaciones, los enfoques conocidos utilizados en sustancias que se espera que entren en contacto con la cavidad oral (por ejemplo, alimentos) se usan en la presente invención. En la técnica se conocen varios vehículos de suministro poliméricos para proporcionar una liberación sostenida. Un experto en la materia seleccionaría polímeros apropiados para uso en diversas realizaciones de la invención. En algunas realizaciones, se puede usar un polímero biocompatible, que puede ser biodegradable. Los polímeros pueden ser homopolímeros, copolímeros (incluidos los copolímeros de bloques), lineales, de cadena ramificada o reticulados. Los polímeros naturales o sintéticos se pueden usar en diversas realizaciones de la invención. Los polímeros incluyen, pero no se limitan a, ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), polilactida-coglicolida (PLGA), poli(fosfazina), poli(éster de fosfato), policaprolactonas, polianhídridos, etileno vinil acetato, poliortoésteres, poliéteres y poli(betaaminoésteres). Otros polímeros incluyen poliamidas, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, alcoholes de polivinilo, éteres de polivinilo, ésteres de polivinilo, haluros de polivinilo, polivinilpirrolidona, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polietileno, polipropileno, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(alcoholes vinílicos), acetato de polivinilo, poli(cloruro de vinilo), poliestireno, polivinilpirrolidona, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico) y poli(lactida-cocaprolactona). Péptidos, polipéptidos, proteínas como colágeno o albúmina, polisacáridos como sacarosa, quitosán, dextrano, alginato, ácido hialurónico (o derivados o combinaciones de cualquiera de estos), dendrímeros (por ejemplo, dendrímeros de PAMAM), dextrinas, ciclodextrinas pueden usarse en diversas realizaciones. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Se pueden usar liposomas u otras partículas que contienen lípidos en algunas realizaciones. Los polímeros de ejemplo incluyen derivados de celulosa, tales como, alquicelulosa, hidroxialquicelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitro celulosas, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxibutil

metilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, triacetato de celulosa, sal sódica de sulfato de celulosa, policarbamatos o poliureas, derivados químicos de los polímeros mencionados anteriormente, por ejemplo, sustituciones, adiciones de grupos químicos, por ejemplo, se pueden usar alquilos, alquilenos, hidroxilaciones, oxidaciones y otras modificaciones hechas rutinariamente por los expertos en la materia.

En algunas realizaciones de la invención, una composición para uso en una forma de suministro de la invención (por ejemplo, un producto de higiene dental) contiene uno o más alérgeno(s) relevantes para un área geográfica particular. Por ejemplo, el(los) alérgeno(s) pueden ser alérgenos de plantas (por ejemplo, alérgenos de polen) que crecen comúnmente en esa área, y/o alérgeno(s) de hongos, insectos, ácaros, etc., que se encuentran comúnmente en tal área. En algunas realizaciones, una composición para uso en una forma de administración de la invención (por ejemplo, una bolsa o un producto de higiene dental) contiene uno o más alérgeno(s) que son causas importantes de alergia en un área geográfica. En algunas realizaciones, un alérgeno es una causa importante de alergia si se encuentra entre los 5 agentes causantes de alergias diagnosticadas más comúnmente en una categoría particular (por ejemplo, en el aire, ingerido, contacto con la piel) en un área geográfica. El diagnóstico puede basarse, por ejemplo, en la prueba de pinchazos en la piel u otros métodos aceptados en la técnica. Un área geográfica puede ser un continente, por ejemplo, Norteamérica, Sudamérica, Europa, Asia, África, Australia; uno o más países, regiones o jurisdicciones (por ejemplo, EE. UU., Canadá, México, Argentina, Brasil, Chile, Venezuela, Unión Europea, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, Noruega, Polonia, España, Suecia, Suiza, Reino Unido, Turquía, Rusia, Eurasia, Israel, Japón, China, Corea, India, Pakistán, Filipinas, Singapur, Vietnam, Tailandia, Indonesia, Egipto, Sudáfrica, Estado(s) miembro(s) de la ARIPO, Australia, etc.) o porción(es) de los mismos (por ejemplo, uno o más estados o provincias). Una región geográfica puede definirse basándose, al menos en parte, en el clima u otras características naturales. En algunas realizaciones, un área geográfica tiene al menos 10,000 km<sup>2</sup> de área. En algunas realizaciones, un producto de higiene dental de la invención está formulado para tener una o más característica(s) (por ejemplo, sabor, color, textura, etc.) que coinciden estrechamente con las de un producto de higiene dental que es familiar al menos a algunas personas que viven en un área geográfica particular que corresponde a el(los) alérgeno(s) en el producto de higiene dental de la invención, por ejemplo, un producto de higiene dental que se comercializa en esa área. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para fabricar una composición de higiene dental que comprende a) proporcionar ingredientes básicos para dicha composición de higiene dental; y b) combinar al menos un alérgeno con dichos ingredientes básicos, en donde el al menos un alérgeno es relevante para un área geográfica seleccionada. En algunas realizaciones, el(los) ingrediente(s) base(s) y/o la(s) cantidad(s) del(de los) mismo(s) se seleccionan de manera que las características de la composición resultante sean familiares para al menos algunas personas que viven en dicha área geográfica.

En algunas realizaciones de los diversos aspectos de la invención, un sujeto es un individuo que tiene un historial de síntomas de alergia y/o que ha recibido un diagnóstico de alergia. En algunas realizaciones, un sujeto está en riesgo de desarrollar una alergia. En algunas realizaciones, un sujeto que tiene un historial familiar de alergia está en riesgo de desarrollar una alergia. En algunas realizaciones, un sujeto tiene una prueba positiva de pinchazo en la piel o un parche para la piel de uno o más alérgenos. En algunas realizaciones, un sujeto tiene IgE sérica detectable (según se evalúa, por ejemplo, usando RAST) contra uno o más alérgenos. En algunas realizaciones, un sujeto que tiene IgE en suero detectable, por ejemplo, niveles anormalmente altos de IgE en suero (según lo evaluado, por ejemplo, usando RAST) contra un alérgeno está en riesgo de desarrollar una alergia a ese alérgeno (o a otros alérgenos que comparten epítomos reactivos cruzados). Como se conoce en la técnica, RAST (prueba de radioalergosorbente) es una prueba de radioinmunoensayo utilizada para detectar anticuerpos IgE específicos contra alérgenos conocidos o sospechosos. Dado que la IgE es el anticuerpo asociado con la respuesta alérgica de Tipo I, si un sujeto muestra un nivel significativo de IgE dirigida contra un alérgeno, la prueba puede indicar que el sujeto es alérgico a dicho alérgeno (o a los alérgenos que comparten epítomos con el alérgeno) o está en riesgo de desarrollar una alergia al alérgeno (o a los alérgenos que comparten epítomos con el alérgeno). Otros métodos para detectar IgE específico de alérgeno son conocidos en la técnica.

Como se conoce en la técnica, muchos alérgenos tienen reactividad cruzada inmunológica con otros alérgenos, por ejemplo, alérgenos que comparten al menos algunos epítomos similares o idénticos (por ejemplo, los anticuerpos IgE que se unen a un primer alérgeno también se unirán a los alérgenos que comparten al menos algunos epítomos similares o idénticos). Por lo tanto, un individuo que es alérgico a un alérgeno de una primera especie a menudo será alérgico a otros alérgenos, por ejemplo, los alérgenos de especies relacionadas. En algunas realizaciones, se puede usar un primer alérgeno para desensibilizar a un sujeto frente a un segundo alérgeno. El primer y segundo alérgenos se pueden derivar de diferentes fuentes. Por ejemplo, en el caso de alérgenos de origen vegetal, animal o fúngico, el primer y segundo alérgenos pueden derivarse de diferentes especies dentro de un género, o diferentes géneros dentro de una subfamilia o familia, o diferentes subfamilias dentro de una familia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la invención contempla el uso de un alérgeno polínico de uno o más pastos o árboles de una primera subfamilia para desensibilizar a los individuos del polen de uno o más pastos o árboles de una segunda subfamilia. En algunas realizaciones, la invención contempla el uso de alérgenos de polen de árboles de la subfamilia Cupressoidae (por ejemplo, enebros) para desensibilizar a los individuos a los pólenes de la subfamilia Taxodioidea (por ejemplo, cedro japonés), o viceversa. Por ejemplo, los alérgenos del polen del cedro japonés pueden ser inmunológicamente reacción cruzados con los alérgenos de *Cupressus sempervirens*, *Juniperus ashei*, *Cupressus arizonica*, *Cupressus macrocarpa*, *Juniperus virginiana*, *Juniperus communis*, *Thuya orientalis* y/o *Chamaecyparis obtusa*.

También se proporcionan métodos personalizados para disminuir la respuesta alérgica de un sujeto a un alérgeno ambiental. En ciertas realizaciones, se identifica un alérgeno asociado con la respuesta alérgica de un sujeto y se obtiene un extracto comercialmente disponible del alérgeno. El extracto se mezcla con, por ejemplo, un material de relleno orgánico no tóxico. Una bolsa porosa flexible de acuerdo con la invención se llena con la mezcla, en donde la bolsa llena es adecuada para su inserción por el sujeto en una cavidad bucal del sujeto y puede adaptarse de manera fija a una superficie vestibular de la mucosa de la cavidad oral, e insertar la bolsa para que se ajuste de forma fija a la superficie de la mucosa vestibular. Se contempla que el alérgeno identificado se derive del entorno del sujeto y se sospeche que cause síntomas clínicos indeseables en el sujeto. En realizaciones muy específicas, el sujeto puede evitar la posibilidad de tener que eliminar una fuente placentera del alérgeno ofensivo, por ejemplo, una mascota, mediante la adaptación de la inmunoterapia vestibular con respecto a la mascota en particular.

Cualquiera de los aspectos, realizaciones y características de la invención se puede combinar libremente, siempre y cuando tales combinaciones estén dentro del alcance de la invención como se describió en las reivindicaciones adjuntas. Algunos ejemplos contemplan el uso de múltiples formas de entrega inventivas diferentes por parte de un sujeto. Por ejemplo, un sujeto puede usar una bolsa de la invención que contiene un alérgeno durante una fase de inducción y un producto de higiene dental, por ejemplo, una pasta de dientes, para el mantenimiento. Las formas de administración inventiva también se pueden utilizar junto con SLIT u otras formas de inmunoterapia. Por ejemplo, un sujeto puede iniciar la desensibilización con SLIT y cambiar al uso de un formulario de entrega inventivo para el mantenimiento.

En general, un sujeto puede comenzar con un régimen de uso de una bolsa inventiva, producto de higiene dental o goma de mascar en cualquier momento. En algunos ejemplos, se contempla que un sujeto comience un régimen de uso de una bolsa, producto de higiene dental o goma de mascar al menos 7 días antes de una exposición anticipada a un alérgeno. Por ejemplo, un sujeto puede comenzar a usar una bolsa, un producto de higiene dental o una goma de mascar al menos de 1 a 4 semanas, de 4 a 8 semanas, de 8 a 16 semanas, de 16 a 24 semanas, de 24 a 36 semanas o de 36 a 52 semanas antes de una exposición anticipada, etc. También se contemplan los regímenes “de prisa” y los regímenes de “ultra de prisa”. En un “régimen de prisa”, un sujeto está expuesto a una cantidad cada vez mayor de alérgenos espaciados durante un período de tiempo relativamente corto, como de 8 a 7 días. En un régimen de “ultra de prisa”, un sujeto está expuesto a una cantidad cada vez mayor de alérgeno separado por intervalos de tiempo cortos, como 30 minutos, durante un período de aproximadamente 2 a 8 horas. Una exposición anticipada puede ser, por ejemplo, el inicio típico de la temporada de polen, un viaje planificado a un lugar donde se produce el alérgeno en el medio ambiente, la adquisición de una mascota, etc. El sujeto puede continuar utilizando bolsas o productos de higiene dental durante el período de exposición al alérgeno. En algunas realizaciones, un sujeto usa un producto de la invención antes y durante múltiples exposiciones estacionales a un alérgeno, por ejemplo, un polen. En algunas realizaciones, se usa un protocolo preoestacional, que comienza cada año aproximadamente 4 meses antes de la temporada de polen y continúa durante toda la temporada (aproximadamente 1 a 2 meses según el país y las regiones) y luego se detiene al final de la temporada. Esto se repetirá cada año aproximadamente 4 meses antes de la temporada de polen de acuerdo con el mismo protocolo. En algunas realizaciones, se usa un protocolo perenne, que puede iniciarse en cualquier momento (por ejemplo, al menos 4 meses antes de la temporada de polen) y generalmente implica un uso regular (por ejemplo, diario, semanal, etc.) continuamente a lo largo del curso del uso. En algunas realizaciones, la duración total del uso es de 3 a 5 años o de 3 a 5 temporadas consecutivas en el caso del protocolo preoestacional. En algunas realizaciones, se contempla que el sujeto continúe utilizando productos de higiene dental inventivos de forma indefinida. En algunas realizaciones, un protocolo incluye una fase de inducción que implica aumentar la cantidad de alérgeno administrado durante un período de tiempo para alcanzar un nivel de dosis de mantenimiento.

Cualquiera de las formas o composiciones de administración de la invención se puede empaquetar o proporcionar de otro modo junto con instrucciones, por ejemplo, relacionadas con regímenes de uso adecuados, cantidades, etc.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la invención (por ejemplo, un producto de higiene dental) se envasa junto con una etiqueta aprobada por una agencia gubernamental responsable de regular los agentes farmacéuticos, por ejemplo, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU., o una agencia comparable en una jurisdicción diferente.

La presente divulgación también describe kits. Un kit que comprende (a) una pluralidad de bolsas porosas flexibles adecuadas para la inserción en una cavidad bucal de un sujeto y que pueden adaptarse de manera fija a una superficie de la mucosa vestibular de la cavidad oral, comprendiendo las bolsas una composición que comprende al menos un alérgeno; y (b) instrucciones que comprenden un programa de dosificación efectivo para desensibilizar al sujeto de al menos un alérgeno, reduciendo así la gravedad de los síntomas clínicos.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un kit que comprende: una pluralidad de bolsas porosas flexibles como se describe en el presente documento; una pluralidad de extractos contenidos individualmente de un conjunto de alérgenos ambientales comunes; una cantidad de material de relleno orgánico no tóxico; e instrucciones para mezclar extracto con el material de relleno y para llenar la bolsa porosa flexible.

Algunos ejemplos proporcionan un kit como se describe en el presente documento, en el que la composición del conjunto de alérgenos ambientales comunes se basa en el entorno del sujeto.

5 Si se desea, el efecto de los productos de inmunoterapia de alérgenos de la invención con respecto a desensibilizar a un sujeto puede evaluarse utilizando métodos conocidos en la técnica para evaluar síntomas y/o signos de alergia. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad que disminuye (mejora, reduce, etc.) uno o más síntomas o manifestaciones de alergia y/o disminuye la probabilidad de desarrollar uno o más síntomas o manifestaciones de alergia (o afecciones asociadas tales como el asma, dermatitis atópica) tras la exposición a un alérgeno, por ejemplo, en comparación con el nivel de tal(es) síntoma(s) o manifestación(s) esperado(s) o experimentado(s) previamente por un sujeto en ausencia de usar una composición inventiva o producto de la invención. Por ejemplo, el sujeto se vuelve significativamente menos sensible al alérgeno que en el caso anterior, o de lo que se esperaría, por ejemplo, en la historia del sujeto. En algunas realizaciones, una reducción en los síntomas es clínicamente significativa, por ejemplo, según lo evaluado por un practicante médico familiarizado con la afección alérgica. Un experto en la técnica sería consciente de los síntomas y manifestaciones de afecciones alérgicas. Los síntomas de alergia típicos (por ejemplo, a los alérgenos del aire) incluyen, por ejemplo, estornudos, rinitis, congestión nasal, prurito nasal y ocular (picazón) y lagrimeo. Más detalles sobre los síntomas, el diagnóstico, etc., se describen en libros de texto estándar como Adkinson, NF, et al., Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th edition (Mosby, 2008). Los síntomas se pueden calificar, opcionalmente, usando cualquiera de una variedad de instrumentos conocidos en la técnica para evaluar la gravedad de la alergia y/o para evaluar la eficacia de agentes o procedimientos para aliviar las manifestaciones alérgicas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se utiliza la puntuación total de síntomas de rinoconjuntivitis (RTSS), una suma de 6 puntuaciones de síntomas individuales para estornudos, secreción nasal, picazón nasal, congestión nasal, ojos llorosos y picazón en los ojos. Ver, por ejemplo, Wahn U, et al., J Allergy Clin Immunol., 123 (1): 160-166, 2009. En algunas realizaciones, se puede usar el Cuestionario Estándar No. 1 de la Rinitis Alérgica Japonesa (QOL) (JRQLQ No. 1) (Okubo, supra). Un experto en la técnica apreciará que podrían emplearse muchos sistemas de puntuación diferentes que evalúen los síntomas de alergia. El uso de medicamentos de rescate (por ejemplo, antihistamínicos) se puede monitorizar, en donde una reducción en el requerimiento de medicamentos de rescate es indicativa de un efecto beneficioso que resulta del uso de un producto inventivo. Otros métodos para evaluar la eficacia incluyen realizar una prueba de exposición al antígeno, por ejemplo, por exposición a la piel (por ejemplo, pinchazo en la piel), exposición respiratoria, ingestión, etc., y evaluar la respuesta a la misma comparada, por ejemplo, con respuesta antes de embarcarse en un régimen de usar una bolsa inventiva o producto de higiene dental. Prueba(s) estadística(s) apropiada (por ejemplo, prueba de t, prueba de Chi cuadrado, ANOVA, etc.) conocidas por los expertos en la técnica pueden usarse para demostrar un beneficio estadísticamente significativo, por ejemplo, reducción en uno o más síntomas, reducción en la puntuación total en un instrumento estandarizado, reducción en el uso de medicamentos de rescate, etc., lograda mediante el uso de un producto inventivo. En algunas realizaciones, la significancia estadística se refiere a un valor de  $p < 0.05$ . En algunas realizaciones, la significancia estadística se refiere a un valor de  $p < 0.01$ .

Los artículos como "un", "una" y "el" pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o, sea de otra manera evidente del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, empleados o, de lo contrario, relevantes para un producto o proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otra forma del contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente, empleado o de otro modo relevante para un producto o proceso dado. La invención también incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, empleados en, o de otro modo relevantes para un producto o proceso dado. Además, cuando las reivindicaciones citan una composición para uso en un método para tratar un sujeto, debe entenderse que los métodos de uso de la composición para cualquiera de los propósitos divulgados en el presente documento y que caigan dentro del alcance de la composición para la reivindicación de uso están incluidos dentro del alcance de la invención.

50 Cuando los elementos se presentan como listas, debe entenderse que cada subgrupo de elementos también se divulga, y cualquier elemento(s) puede ser eliminado del grupo. Para propósitos de concisión, solo algunas de estas realizaciones se han citado específicamente en el presente documento.

55 Donde se dan los rangos, se incluyen los puntos finales. Además, debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor específico o subrango dentro de los rangos establecidos en diferentes realizaciones de la invención, a la décima parte de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de higiene dental para el suministro de un alérgeno a la mucosa oral, comprendiendo la composición: a) un ingrediente base de higiene dental; y b) uno o más alérgenos;
- en donde la composición de higiene dental es una pasta de dientes, y uno o más alérgenos comprenden una proteína alergénica.
- 10 2. La composición de higiene dental de la reivindicación 1, en la que la composición comprende al menos un alérgeno proporcionado en forma natural o como un extracto del alérgeno.
- 15 3. Una composición de higiene dental para uso en un método para tratar a un sujeto que padece o tiene riesgo de desarrollar una afección alérgica, comprendiendo el método proporcionar una exposición sostenida de uno o más alérgenos asociados con la alergia a una región de la mucosa oral que tiene una concentración relativamente alta de células dendríticas, en donde la composición de higiene dental es una pasta de dientes, y el uno o más alérgenos comprenden una proteína alergénica.
- 20 4. La composición de higiene dental para uso en el método de la reivindicación 3, en la que el método es para disminuir la sensibilidad a uno o más alérgenos, reducir los síntomas de alergia y/o disminuir una respuesta alérgica en un sujeto.
- 25 5. La composición de higiene dental para uso en un método de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que la región de la mucosa oral comprende sustancialmente una región de mucosa vestibular.
- 30 6. Un método para hacer una composición de higiene dental, comprendiendo el método: a) proporcionar ingredientes básicos para dicha composición de higiene dental; y b) combinar al menos un alérgeno con dichos ingredientes básicos;
- en donde la composición de higiene dental es una pasta de dientes, y uno o más alérgenos comprenden una proteína alergénica.
- 35 7. El método de la reivindicación 6, que comprende además (c) colocar dicha composición de higiene dental en un recipiente adecuado para dispensar la composición.
- 40 8. La composición de higiene dental de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, la composición de higiene dental para usar en un método de cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 5, o el método de la Reivindicación 6 o la Reivindicación 7, en donde el alérgeno comprende uno o más alérgenos vegetales, alérgenos de animales, alérgenos de insectos, alérgenos alimentarios, alérgenos de moho o un alérgeno que sea inmunológicamente de reacción cruzada con los mismos.
- 45 9. La composición de higiene dental, la composición de higiene dental para uso, o el método de la reivindicación 8, en el que el alérgeno de planta comprende las familias Asteraceae, Amaranthaceae, Urticaceae, Euphorbiaceae o Plantaginaceae.
- 50 10. La composición de higiene dental, la composición de higiene dental para uso, o el método de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que el alérgeno de la planta es una proteína Amb a, una proteína Art v, una proteína similar a Ole e, una proteína Pla 1 o una Proteína par j.
- 55 11. La composición de higiene dental de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, la composición de higiene dental para su uso en un método de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, o el método de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el alérgeno:
- (i) es un alérgeno alimentario;
- (ii) comprende alérgenos de ácaros del polvo; o
- (iii) comprende alérgenos fúngicos.
- 60 12. La composición de higiene dental, la composición de higiene dental para uso, o el método de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que el alérgeno de la planta comprende un alérgeno de polen de pasto o un alérgeno que es inmunológicamente de reacción cruzada con el mismo.
- 65 13. La composición de higiene dental, la composición de higiene dental para uso, o el método de la reivindicación 12, en el que el alérgeno de pasto:

(i) se deriva de un pasto dentro del género de pastos Dactylis, Poa, Lolium, Anthoxantum, Phelum, Festuca, Agrostis o Cynodon;

5 (ii) comprende una proteína Poa a, Poa p o Phlp; o

(iii) comprende una proteína Poa a 1 o una proteína Poa p 5.

10 14. La composición de higiene dental, la composición de higiene dental para uso, o el método de la reivindicación 11, parte (ii), en donde el alérgeno de ácaro del polvo comprende una proteína Def p, una proteína Der f o una proteína Tyr p.

15 15. La composición de higiene dental de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, la composición de higiene dental para uso en un método de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, o el método de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el alérgeno comprende la combinación:

- i) el polen de la ambrosía y el ácaro del polvo;
- (ii) alérgenos de polen y alérgenos de insectos; o
- (iii) alérgeno de polen y alérgeno de ácaros.