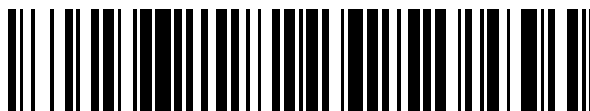


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 454**

51 Int. Cl.:

A61K 39/39	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)
A61K 39/00	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2014 PCT/JP2014/078958**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15064710**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2014 E 14858381 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3064218**

54 Título: **Composición de adyuvante**

30 Prioridad:

31.10.2013 JP 2013227166
20.01.2014 JP 2014008089

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2020

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017 , JP

72 Inventor/es:

TOKUMOTO, SEIJI;
MACHIDA, KAZUYA;
KUROKAWA, NAO y
NAMIKI, RIE

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 744 454 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

Composición de adyuvante

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición de adyuvante, a una preparación de adyuvante que contiene la misma, y a un kit.

10 Técnica anterior

Las vacunas han cambiado recientemente de una vacuna viva a una vacuna inactivada (todas las partículas, un componente, una vacuna) con el objetivo de mejorar la seguridad. El uso de la vacuna inactivada reduce el riesgo, tal como una infección, pero por otro lado, a veces puede provocar una disminución de la respuesta inmunológica. Para complementar la disminución de la respuesta inmunológica, la vacuna a menudo se administra junto con un adyuvante.

Como método para la administración del adyuvante, se conocen administración subcutánea, administración transdérmica y administración transmucosa. La administración transdérmica y la administración transmucosa se caracterizan por una excelente conveniencia y seguridad, en comparación con la administración subcutánea usando una inyección.

Las Bibliografías de Patente 1 y 2 describen adyuvantes para la administración transdérmica o transmucosa, que contienen al menos un miembro seleccionado entre alcoholes alifáticos, ácidos grasos libres y derivados de ácidos grasos, pero no contienen ningún éster de ácido carboxílico insaturado divalente específico. La Bibliografía de Patente 3 describe un adyuvante para la administración transdérmica o transmucosa, que contiene uno o más miembros seleccionados entre el grupo de glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y triacetina, que son alcoholes polihídricos o derivados de los mismos.

La Bibliografía de Patente 4 describe una composición de hidrogel para el suministro transdérmico de fármacos.

30 Lista de citas

Bibliografías de Patente

- 35 Bibliografía de Patente 1: WO 2007/015441
- Bibliografía de Patente 2: WO 2008/093772
- Bibliografía de Patente 3: WO 2012/115222
- Bibliografía de Patente 4: WO 01/87276

40 Sumario de la invención

Problemas que se solucionan con la invención

45 Cuando el ayudante se administra por vía transdérmica o transmucosa, se requiere suprimir lo suficiente la irritación de la piel. Sin embargo, en la actualidad, el número de adyuvantes que se pueden administrar por vía transdérmica o transmucosa con una alta eficacia, suprimen lo suficiente la irritación de la piel, y pueden exhibir un efecto suficiente de potenciación de la respuesta inmunológica, y en particular contienen un compuesto de bajo peso molecular, aún no es pequeño.

50 La presente invención tiene por objetivo proporcionar una composición de adyuvante para la administración transdérmica o transmucosa, que suprima lo suficiente la irritación de la piel y pueda exhibir el efecto de potenciar lo suficiente la respuesta inmunológica.

Medios para solucionar los problemas

55 La presente invención proporciona una composición de adyuvante para su uso en la potenciación de la respuesta inmunológica, que comprende alcohol laurílico y propilenglicol, y que comprende además glicerol, donde los contenidos del alcohol laurílico, el propilenglicol, y el glicerol son de un 0,5 a un 25 % en masa, de un 8,0 a un 90 % en masa, y de un 1,0 a un 90 % en masa, con respecto a la masa total de la composición de adyuvante, respectivamente, donde el alcohol laurílico está disuelto, y donde la composición se usa para la administración transdérmica o transmucosa.

65 La composición de adyuvante suprime suficientemente la irritación de la piel, y puede exhibir un efecto suficiente de potenciación de la respuesta inmunológica. Se ha de observar que cada componente contenido en la presente invención es un componente conocido como acelerador de la absorción en una preparación transdérmica. Sin embargo, el efecto obtenido en la combinación de los componentes que se han descrito anteriormente en la

- 5 presente composición de adyuvante es potenciar la respuesta inmunológica de un sujeto, y el mecanismo de acción y los efectos que afectan al mismo son bastante diferentes de los del acelerador de la absorción en una preparación transdérmica. Esto se puede confirmar mediante un caso en el que incluso cuando se aplica la presente composición de adyuvante después de que se administre una cantidad total de una inyección de un antígeno, se obtiene el efecto de potenciación de la respuesta inmunológica.
- 10 Cuando está contenido glicerol y los contenidos del alcohol laurílico, propilenglicol y glicerol se ajustan a los intervalos que se han descrito anteriormente, se puede mejorar adicionalmente el efecto de potenciación de la respuesta inmunológica de la composición de adyuvante.
- 15 Es preferente que la proporción del contenido de propilenglicol con respecto al contenido del alcohol laurílico sea de 1,0 a 99. Cuando los contenidos del alcohol laurílico y el propilenglicol se ajustan a los intervalos que se han descrito anteriormente, se puede disolver una cantidad suficiente del alcohol laurílico.
- 20 Es preferible que la proporción del contenido del propilenglicol con respecto al contenido del glicerol sea de 0,4 a 99. Cuando los contenidos del glicerol y el propilenglicol se ajustan a los intervalos que se han descrito anteriormente, se puede disolver una cantidad suficiente de alcohol laurílico.
- Además, la presente divulgación también proporciona una preparación de adyuvante que contiene la composición de adyuvante.
- 25 La preparación de adyuvante contiene la composición de adyuvante que se ha descrito anteriormente, y de ese modo la irritación de la piel se suprime suficientemente, y se puede exhibir el suficiente efecto de potenciación de la respuesta inmunológica.
- 30 El contenido de la composición de adyuvante puede ser de un 50 a un 100 % en masa con respecto a la masa total de la preparación de adyuvante. Cuando el contenido de la composición de adyuvante está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente, el efecto de potenciación de la respuesta inmunológica de la preparación de adyuvante se puede mejorar adicionalmente.
- 35 La preparación de adyuvante puede ser una pomada, una crema, un gel, un supositorio, una preparación de parche de hidrogel, una preparación de parche, una loción, una solución, una preparación de tipo impregnada, o un blíster.
- La preparación de parche puede ser una preparación de cinta de tipo matriz, una preparación de cinta de tipo laminada, o una preparación de parche de tipo depósito. De acuerdo con tal preparación de parche, la composición de adyuvante se puede administrar con mayor rapidez durante un periodo prolongado de tiempo.
- 40 La composición de adyuvante se puede administrar a la piel o a una membrana mucosa mediante punción con microaguja, inyección sin aguja, raspado de la piel, o raspado de la membrana mucosa.
- 45 Al menos una parte de la microaguja puede estar revestida con la composición de adyuvante que se puede administrar a la piel o una membrana mucosa mediante punción.
- La composición de adyuvante se puede administrar mediante iontoforesis, sonoforesis, o electroporación.
- 50 Es posible que la preparación de adyuvante se administre a la piel intacta, una membrana mucosa intacta, piel que se ha sometido a un tratamiento físico o químico, o una membrana mucosa que se ha sometido a un tratamiento físico o químico.
- 55 El tratamiento físico o químico puede ser al menos un tratamiento seleccionado entre el grupo que consiste en un tratamiento térmico, un tratamiento ultrasónico, un tratamiento de campo eléctrico, un tratamiento de campo magnético, un tratamiento de presión, un tratamiento alcalino, una irradiación con láser, un tratamiento de raspado, y un tratamiento de microaguja. Cuando la piel o la membrana mucosa se somete a tal tratamiento, la eficacia de la administración transdérmica o transmucosa de la preparación de adyuvante se puede mejorar adicionalmente.
- 60 La preparación de adyuvante se puede administrar a la piel o la membrana mucosa antes de la administración de un antígeno o después de la administración de un antígeno.
- La presente invención también proporciona un kit que contiene la composición de adyuvante que se ha descrito anteriormente o la preparación de adyuvante que se ha descrito anteriormente.
- 65 El kit puede incluir además un aparato para un antígeno o una administración de antígeno.
- La presente divulgación también puede proporcionar un método de inmunoestimulación donde un sujeto es un individuo que necesita la estimulación de una reacción inmune. Por ejemplo, la presente invención proporciona un método de inmunoestimulación que contiene la etapa de: administrar por vía transdérmica o transmucosa la

composición de adyuvante que se ha descrito anteriormente o la preparación de adyuvante que se ha descrito anteriormente a un ser humano.

Efectos de la invención

5 La presente invención puede proporcionar una composición de adyuvante para administración transdérmica o transmucosa, que suprime suficientemente la irritación de la piel y puede exhibir un efecto suficiente de potenciación de la respuesta inmunológica.

10 La presente divulgación también puede proporcionar una preparación de adyuvante que contiene la composición de adyuvante. Tal preparación de adyuvante contiene la composición de adyuvante de acuerdo con la presente invención, y de ese modo se suprime lo suficiente la irritación de la piel y se puede exhibir un efecto suficiente de potenciación de la respuesta inmunológica. Además, la preparación de adyuvante de acuerdo con la presente divulgación puede contener una composición de adyuvante que se ha descrito anteriormente en una concentración elevada, y de ese modo el efecto de potenciación de la respuesta inmunológica tras la administración a la piel o una membrana mucosa es excelente. Además, la presente divulgación también puede proporcionar un kit que contiene la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante. Además, la presente divulgación también puede proporcionar un método de inmunoestimulación que contiene la etapa de: administrar por vía transdérmica o transmucosa la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante a un individuo que necesita la estimulación de una reacción inmune.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

Se explican con detalle las realizaciones preferentes de la presente invención.

25 La composición de adyuvante para administración transdérmica o transmucosa de acuerdo con la presente realización es una composición de adyuvante que contiene alcohol laurílico y propilenglicol, donde los contenidos del alcohol laurílico y el propilenglicol son de un 0,5 a un 25 % en masa y de un 8,0 a un 90 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante, respectivamente, y donde el alcohol laurílico está disuelto. "El alcohol laurílico está disuelto", en la presente memoria descriptiva, significa obtener la evaluación A o B en el Ejemplo Experimental 1 que se describe posteriormente, preferentemente obtener la evaluación A.

30 La composición de adyuvante que tienen los componentes que se han descrito anteriormente se puede administrar por vía transdérmica o transmucosa, suprime lo suficiente la irritación de la piel, y puede exhibir un excelente efecto de potenciación de la respuesta inmunológica (efecto de inmunoestimulación). La irritación de la piel se suprime adicionalmente, en comparación con una preparación de tipo impregnada convencional, que se aplica directamente a la piel, y el efecto de inmunoestimulación se puede obtener de forma segura. Los efectos anteriores se pueden confirmar por medición del título de anticuerpo inmunológico IgG.

40 La razón por la que se pueden obtener los efectos anteriores no está clara, pero se puede considerar que las células de Langerhans, que existen en la piel o las membranas mucosas, se activan mediante la administración por vía transdérmica o transmucosa de la composición de adyuvante de acuerdo con la presente realización que contiene tanto la cantidad predeterminada de alcohol laurílico como la cantidad predeterminada de propilenglicol, y las señales se transmiten de forma eficaz a los linfocitos T colaboradores (TH) que existen en los ganglios linfáticos, mediante lo cual se puede obtener una alta respuesta inmunológica.

50 La composición de adyuvante de acuerdo con la presente realización puede exhibir el efecto de potenciar la respuesta inmunológica por sí misma, y de ese modo no es necesario mezclarla con un antígeno y administrarla a continuación, y la composición se puede administrar por separado del antígeno. El excelente efecto de potenciación de la respuesta inmunológica se puede obtener preferentemente mediante administración transdérmica o transmucosa independientemente de la administración del antígeno. La administración de la composición de adyuvante se puede llevar a cabo en cualquier momento antes de la administración del antígeno, al mismo tiempo que la administración del antígeno, o después de la administración del antígeno. Es preferente llevarla a cabo antes o después de la administración del antígeno. El modo de administración de la composición de adyuvante puede ser diferente que el de la administración del antígeno, y la composición de adyuvante se puede administrar por una ruta independiente a la del antígeno. Por lo tanto, no es necesario considerar condiciones del antígeno tales como una cantidad de administración del mismo, cuando se administra la composición de adyuvante, se puede seleccionar una cantidad de administración, un momento de administración, un modo de administración de la propia composición de adyuvante. La composición de adyuvante de acuerdo con la presente realización se puede administrar por separado del antígeno, y de ese modo la composición de adyuvante se puede administrar evitando la hinchazón o el dolor causado en el sitio administrado tras la administración del antígeno.

65 El contenido de alcohol laurílico puede ser de un 0,5 a un 25 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante, y es preferentemente de un 1,0 a un 20 % en masa. Mando el contenido de alcohol laurílico se ajusta a un 60 % en masa o menos, la irritación de la piel causada por la composición de adyuvante se puede suprimir lo suficiente. Cuando el contenido del alcohol laurílico se ajusta a un 0,5 % en masa o más, el efecto

de potenciación de la respuesta inmunológica de la composición de adyuvante se puede obtener lo suficiente. El contenido del alcohol laurílico puede ser de un 0,5 a un 25 % en masa, o de un 0,5 a un 20 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante si el contenido está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente. El contenido del alcohol laurílico también puede ser de un 1,0 a un 25 % en masa o de un 1,0 a un 20 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante si el contenido está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente.

El contenido del propilenglicol es de un 8,0 a un 90 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante, preferentemente de un 40 a un 90 % en masa, más preferentemente de un 49 a un 90 % en masa. Cuando el contenido del propilenglicol se ajusta a un 8,0 % en masa o más, el alcohol laurílico se puede disolver lo suficiente. El contenido del propilenglicol puede ser de un 8,0 a un 90 % en masa, de un 40 a un 90 % en masa, o de un 49 a un 90 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante si el contenido está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente.

La composición de adyuvante de acuerdo con la presente realización contiene además glicerol. Cuando está contenido el glicerol, el efecto de potenciación de la respuesta inmunológica de la composición de adyuvante se puede mejorar adicionalmente.

El contenido del propilenglicol es de un 8,0 a un 90 % en masa, preferentemente de un 49 a un 90 % en masa, más preferentemente de un 49 a un 79 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante. Cuando el contenido del propilenglicol se ajusta al intervalo anterior, el alcohol laurílico se puede disolver más de lo suficiente. El contenido de propilenglicol en el caso en el que la composición de adyuvante contiene el glicerol puede ser de un 8,0 a un 90 % en masa o de un 49 a un 90 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante si está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente. El contenido del propilenglicol en el caso en el que la composición de adyuvante contiene el glicerol también puede ser de un 8,0 a un 79 % en masa o de un 49 a un 79 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante si está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente.

El contenido del glicerol es de un 1,0 a un 90 % en masa, preferentemente de un 1,0 a un 80 % en masa, más preferentemente de un 8,0 a un 60 % en masa, de forma particularmente preferente de un 16 a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante. Cuando el contenido del glicerol se ajusta al intervalo anterior, el alcohol laurílico se puede disolver más de lo suficiente. El contenido del glicerol puede ser de un 1,0 a un 90 % en masa, de un 1,0 a un 80 % en masa, de un 1,0 a un 60 % en masa, o de un 1,0 a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante si el contenido está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente. El contenido del glicerol también puede ser de un 8,0 a un 90 % en masa, de un 8,0 a un 80 % en masa, de un 8,0 a un 60 % en masa, o de un 8,0 a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante si el contenido está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente. El contenido del glicerol también puede ser de un 16 a un 90 % en masa, de un 16 a un 80 % en masa, de un 16 a un 60 % en masa, o de un 16 a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición de adyuvante si el contenido está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente.

La proporción del contenido de propilenglicol con respecto al contenido de alcohol laurílico es preferentemente de 1,0 a 99, más preferentemente de 2,8 a 89, incluso más preferentemente de 2,8 a 79. La proporción del contenido de propilenglicol con respecto al contenido de alcohol laurílico puede ser de 1,0 a 99, de 1,0 a 89, o de 1,0 a 79 si la proporción anterior está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente. La proporción del contenido de propilenglicol con respecto al contenido de alcohol laurílico también puede ser de 2,8 a 99, de 2,8 a 89, o de 2,8 a 79 si la proporción anterior está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente.

La proporción del contenido de propilenglicol con respecto al contenido de glicerol es preferentemente de 0,4 a 99, más preferentemente de 0,4 a 9,0, incluso más preferentemente de 0,6 a 9,0, de forma particularmente preferente de 1,0 a 4,0. La proporción del contenido de propilenglicol con respecto al contenido de glicerol puede ser de 0,4 a 99, de 0,4 a 9,0, o de 0,4 a 4,0 si la proporción está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente. La proporción del contenido de propilenglicol con respecto al contenido de glicerol también puede ser de 0,6 a 99, de 0,6 a 9,0, o de 0,6 a 4,0 si la proporción está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente. La proporción del contenido de propilenglicol con respecto al contenido de glicerol también puede ser de 1,0 a 99, de 1,0 a 9,0, o de 1,0 a 4,0 si la proporción está dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente.

Los contenidos del alcohol laurílico, el propilenglicol, y el glicerol en la composición de adyuvante se pueden decidir por recogida de una cantidad predeterminada de la composición de adyuvante, y la determinación de las cantidades de los mismos, por ejemplo, de acuerdo con una cromatografía de gases. Las condiciones de medición se pueden ajustar como sigue a continuación:

Aparato: GC-2010 fabricado por Shimadzu Corporation

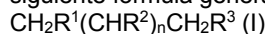
Detector: detector de ionización de llama de hidrógeno FID-2010 fabricado por Shimadzu Corporation

Columna: columna de GC DB-1 fabricada por Agilent Ltd.

Gas portador: He.

La composición de adyuvante puede contener otros componentes, si fuera necesario. Los otros componentes pueden incluir alcoholes alifáticos (siempre que se excluyan alcohol laurílico, glicerol, y propilenglicol), derivados de ácidos grasos, ácidos grasos libres, y ésteres de ácidos grasos.

- 5 Como el componente descrito anteriormente, por ejemplo, se puede usar un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I).



- 10 En la fórmula general (I) descrita anteriormente, R^1 , R^2 , y R^3 representan cada uno independientemente H, OH, o OCOR^4 ; n es 0, 1, o 2 y cuando n es 2, R^2 puede ser igual o diferente; R^4 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene 2 o 3 átomos de carbono, o un grupo alquino que tiene 2 o 3 átomos de carbono, con la condición de que R^1 , R^2 , y R^3 no sean H al mismo tiempo, y cuando n es 1, dos o más de R^1 , R^2 , y R^3 no son OH al mismo tiempo.

- 15 Como el alcohol alifático, además del alcohol alifático representado por la fórmula general (I), se pueden usar alcoholes alifáticos lineales o ramificados, pero son preferentes los alcoholes alifáticos lineales. El alcohol alifático puede ser uno cualquiera de un alcohol saturado y un alcohol insaturado, pero es preferente el alcohol alifático saturado. Son más preferentes los alcoholes alifáticos que tienen de 8 a 20 átomos de carbono. El caso en el que el número de átomos de carbono se ajusta al intervalo que se ha descrito anteriormente es preferente en términos de permeación de la piel.

El alcohol alifático puede incluir, por ejemplo, octildodecanol, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, y decanol. De estos alcoholes alifáticos, son preferentes octildodecanol y alcohol isoestearílico.

- 25 Como el derivado de ácido graso, además del derivado de ácido graso representado por la fórmula general (I), se pueden usar compuestos que tienen una parte de ácido graso. El derivado de ácido graso puede incluir ésteres de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos, y haluros de ácidos grasos. Como el derivado de ácido graso, son preferentes los ésteres de ácidos grasos, y son más preferentes los ésteres de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono en la parte de ácido graso y que tienen una insaturación de ácido graso de 0 o 1, y los ésteres de ácidos grasos monovalentes.

El éster de ácido graso puede incluir, por ejemplo, triacetina, monolaurato de sorbitán, monolaurato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, miristato de isopropilo, polietilenglicol, monooleato de glicerol, palmitato de cetilo, y oleato de oleilo. De estos ésteres de ácidos grasos, el más preferente es el monolaurato de sorbitán.

- 35 Como el ácido graso libre, se pueden usar ácidos grasos libres lineales o ramificados. El ácido puede ser uno cualquiera de ácidos grasos libres saturados e insaturados. Son preferentes los ácidos grasos que tienen de 8 a 20 átomos de carbono. El caso en el que el número de átomos de carbono se ajusta al intervalo que se ha descrito anteriormente es preferente en términos de la permeación de la piel.

- 40 El ácido graso puede incluir, por ejemplo, ácido oleico, ácido linoleico, ácido γ -linolénico, ácido α -linolénico, ácido láurico, ácido esteárico, y ácido palmítico. De estos ácidos grasos, son preferentes ácido oleico y ácido láurico.

- 45 El éster de ácido graso puede ser cualquiera de los compuestos de éter que tienen bajo peso molecular y los compuestos de éter que tienen alto peso molecular. Tal compuesto de éter puede incluir, por ejemplo, polietilenglicol. Como el polietilenglicol, es preferente polietilenglicol que tiene un peso molecular de 200 a 4000, y es más preferente polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 200 a 1000. Tal polietilenglicol está disponible en el mercado, por ejemplo, como la marca comercial Macrogol 400 (fabricada por Sanyo Chemical Industries Ltd.).

- 50 Los alcoholes alifáticos, los derivados de ácido graso, los ácidos grasos libres, y los ésteres de ácido graso se pueden usar solos o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

La composición de adyuvante se puede usar como una preparación de adyuvante que contiene la misma.

- 55 Aunque el contenido de la composición de adyuvante en la preparación de adyuvante se puede ajustar dependiendo de la aplicación de la misma, es preferente que la composición de adyuvante esté contenida en una alta concentración. El contenido de la composición de adyuvante se puede ajustar de un 50 a un 100 % en masa con respecto a la masa total de la preparación de adyuvante, preferentemente de un 75 a un 100 % en masa, más preferentemente de un 85 a un 100 % en masa, incluso más preferentemente de un 95 a un 100 % en masa.
- 60 Cuando el contenido de la composición de adyuvante se ajusta a un 50 % en masa o más, el efecto de inmunoestimulación de la preparación de adyuvante se puede mejorar.

- La preparación de adyuvante puede contener otros componentes de acuerdo con el fin de la aplicación, y el modo de la preparación. Los otros componentes pueden incluir un espesante, un agente humectante, una carga, un solubilizante, un agente de solubilización, un acelerador de la absorción, un adyuvante medicinal, un agente estabilizante, un antioxidante, un emulgente, un tensioactivo, un agente de reticulación, un agente de polimerización,

un adhesivo, un plastificante, un regulador de pH, un conservante, y un excipiente.

5 Como el espesante, son preferentes los espesantes capaces de retener agua de forma estable con un contenido de un 30 a un 80 %, y que tienen la propiedad de retener agua. El espesante puede incluir, por ejemplo, polímeros solubles en agua, por ejemplo, polímeros naturales que incluyen polímeros de plantas tales como goma de guar, goma de algarrobo, carragenano, ácido alginico, alginato de sodio, agar, goma arable (goma arábica), goma de tragacanto, goma karaya, pectina, y almidón; polímeros microbiológicos tales como goma de xantano; y polímeros animales tales como gelatina y colágeno; polímeros semisintéticos que incluyen polímeros de celulosa tales como metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, y carboximetilcelulosa de sodio; almidón soluble, carboximetil almidón, y dialdehído de almidón; polímeros sintéticos que incluyen polímeros de vinilo tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y metacrilato de polivinilo; y polímeros acrílicos tales como ácido poliacrílico y poliácrilato de sodio; óxido de polietileno, y un copolímero de metil vinil éter/anhídrido maleico. De estos espesantes, es preferente el poliácrilato de sodio. El poliácrilato de sodio tiene una alta resistencia de gel, y una excelente propiedad de retención de agua. El poliácrilato de sodio tiene más preferentemente un grado medio de polimerización de 20.000 a 70.000. Cuando el grado medio de polimerización es más de 20.000, el efecto espesante es más que suficiente, y la resistencia del gel tiende a aumentar. Cuando el grado medio de polimerización es menos de 70.000, se puede suprimir la disminución de la trabajabilidad, causada por un efecto espesante demasiado fuerte. Cuando se usan dos o más tipos de espesantes, por ejemplo, el poliácrilato de sodio forma un complejo de polímero con un polímero iónico fuerte, mediante lo cual se puede obtener un gel elástico que tiene una mayor resistencia de gel.

25 Como el agente humectante, se puede usar un alcohol polihídrico tal como sorbitol. Como la carga, se pueden usar caolín, óxido de cinc, talco, titanio, bentonita, silicato de aluminio, óxido de titanio, óxido de cinc, metasilicato de aluminio, sulfato de calcio, o fosfato de calcio. Una cantidad de mezcla del agente humectante y la carga añadida es preferentemente de un 0,1 a un 30 % en masa, más preferentemente de un 0,1 a un 20 % en masa con respecto a la masa total de la preparación de adyuvante.

30 Como el agente de solubilización o el acelerador de la absorción, se pueden usar carbonato de propileno, crotamión, 1-mentol, aceite de menta, limoneno, o adipato de diisopropilo.

Como los adyuvantes medicinales, se pueden usar salicilato de metilo, salicilato de glicol, 1-mentol, timol, aceite de menta, ácido nonílico, vainillilamida, extracto de *Capsicum*, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, cloruro de aluminio, o hidroxifosfito sulfato de aluminio.

35 Como el tensioactivo, se puede usar cualquiera de los tensioactivos no iónicos y tensioactivos iónicos (tensioactivos catiónicos, aniónicos, y anfóteros). Es deseable usar tensioactivos no iónicos que se usan habitualmente como sustrato para una medicina en términos de seguridad. El tensioactivo puede incluir, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de alcoholes azúcares tales como ésteres de sacarosa de ácido graso; ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno glicerol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, polioxietileno aceite de ricino, y polioxietileno aceite de ricino endurecido.

45 La preparación de adyuvante puede contener el agente de reticulación, y el agente de polimerización. Cuando la preparación contiene los componentes anteriores, la pomada se puede fortalecer y puede tener la propiedad de retener agua. El agente de reticulación y el agente de polimerización se seleccionan de forma apropiada de acuerdo con el tipo de espesante.

50 Por ejemplo, cuando se usa el ácido poliacrílico o la sal de ácido poliacrílico para el espesante, además de un compuesto que tiene al menos dos grupos epoxi en la molécula, por ejemplo, se usa preferentemente un compuesto metálico polivalente, por ejemplo, una sal de ácido inorgánico tal como cloruro, sulfato, fosfato o carbonato; o una sal de ácido orgánico tal como citrato, tartrato, gluconato, o estearato de Ca, Mg o Al; un óxido tal como óxido de cinc u anhídrido silícico; o un hidróxido tal como hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio

55 Cuando se usa el alcohol polivinílico para el espesante, se usan preferentemente ácido adípico, ácido tioglicólico, un compuesto de epoxi (epiclorohidrina), aldehídos, un compuesto de N-metilol, un compuesto complejo de Al, Ti, Zr, Sn, V, Cu, B o Cr.

60 Cuando se usa la polivinilpirrolidona para el espesante, se usan preferentemente un copolímero de metil vinil éter/anhídrido maleico, un compuesto de poliácido o una sal de metal alcalino del mismo (ácido poliacrílico o ácido tánico, y un derivado de los mismos).

Cuando se usa el óxido de polietileno para el espesante, se usan preferentemente peróxido y azida de polisulfona.

65 Cuando se usa el copolímero de metil vinil éter/anhídrido maleico para el espesante, se usan preferentemente un hidroxil compuesto polifuncional, poliamina, yodo, gelatina, polivinilpirrolidona, y una sal de hierro, mercurio o plomo.

Cuando se usa la gelatina para el espesante, se usan preferentemente aldehídos tales como formaldehído, glutaraldehído, y dialdehído de almidón; diepóxidos tales como glioxal y óxido de butadieno; dicetonas tales como divinil cetona, y diisocianatos.

- 5 Cuando se usa el poliacrilato de sodio para el espesante, es preferente usar, como el agente de reticulación, sales de metal polivalente tales como hidróxido de litio, hidróxido de cinc, hidróxido de aluminio, y borato de sodio. Las sales de cinc y las sales de aluminio son particularmente preferentes, debido a que se estimula la reacción de reticulación.
- 10 La concentración de la sal de metal polivalente añadida como el agente de reticulación es preferentemente de 0,5 a 1,5 equivalentes por equivalente del espesante (o el polímero soluble en agua). Cuando la concentración de la sal de metal polivalente se ajusta a 0,5 equivalentes o más, la reacción se estimula, y se aumenta la resistencia del gel; por otra parte, cuando la concentración de la sal de metal polivalente se ajusta a 1,5 equivalentes o menos, la reacción se lleva a cabo a una velocidad apropiada, mediante lo cual la gelificación se lleva a cabo de forma uniforme y se
- 15 puede mejorar la trabajabilidad.

Como el adhesivo, son preferentes polímeros acrílicos y polímeros de caucho.

- 20 El polímero acrílico es un copolímero que contiene al menos un derivado de ácido (met)acrílico incluyendo acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo o metacrilato de 2-etilhexilo. Son preferentes los copolímeros que contienen un 50 % o más de acrilato de 2-etilhexilo. De forma específica, como el adhesivo específico se puede usar un copolímero de ácido acrílico/acrilato de octilo, una solución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/vinil pirrolidona, un copolímero de acrilato/acetato de vinilo, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de dodecilo, una emulsión de resina de copolímero de acrilato de
- 25 metilo/acrilato de 2-etilhexilo, un adhesivo sensible a la presión tal como un polímero acrílico contenido en una solución de alcanolamina de resina acrílica, un agente adhesivo acrílico sensible a la presión de la serie DURO-TAK (fabricada por Henkel Ltd.), la serie Eudragit (fabricada por HIGUCHI INC.), que se describen como adhesivo en "Pharmaceutical Additives Dictionary 2000" (editado por International Pharmaceutical Excipients Council Japan). Como el polímero de caucho, se puede usar un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (que se abrevia en lo sucesivo en el presente documento como SIS), caucho de isopreno, poliisobutileno (que se abrevia en lo
- 30 sucesivo en el presente documento como PIB), un copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno (que se abrevia en lo sucesivo en el presente documento como SBS), caucho de estireno-butadieno (que se abrevia en lo sucesivo en el presente documento como SBR), o polisiloxano. De estos polímeros de caucho, SIS, PIB, y polisiloxano son preferentes, y SIS y PIB son más preferentes. Los adhesivos se pueden usar solos o en forma de
- 35 una mezcla de dos o más tipos.

- Una cantidad de mezcla del adhesivo añadido es preferentemente de un 5 a un 90 % en masa, más preferentemente de un 10 a un 70 % en masa con respecto a la masa total de la preparación de adyuvante. El caso en el que la cantidad de mezcla del adhesivo añadido se ajusta al intervalo que se ha descrito anteriormente es preferente en
- 40 términos de la permeación de la preparación de adyuvante en la piel o la membrana mucosa, y preferentemente en términos de la formación de la capa adhesiva cuando se forma una tira.

- Cuando la fuerza de adherencia es insuficiente, es deseable añadir por separado una resina adherente. La resina adherente puede incluir derivados de colofonia (por ejemplo, colofonia, éster de glicerol de colofonia, colofonia
- 45 hidrogenada, éster de glicerol de colofonia hidrogenada, éster de pentaeritritol de colofonia), resinas de hidrocarburo saturado alicíclico (por ejemplo, ARKON P 100, Arakawa Chemical Industries, Led.), resinas de hidrocarburo alifático (por ejemplo, Quintone B170, Zeon Corporation), resinas de terpeno (por ejemplo, Clearon P-125, Yasuhara Chemical Co., Ltd.), y resinas de ácido maleico. Los ésteres de glicerol de la colofonia hidrogenada, las resinas de hidrocarburo saturado alicíclico, la resina de hidrocarburo alifático, y las resinas de terpeno son particularmente
- 50 preferentes.

- Una cantidad de mezcla de la resina adherente añadida es preferentemente de un 5 a un 70 % en masa, más preferentemente de un 5 a un 60 % en masa, incluso más preferentemente de un 10 a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la preparación de adyuvante, considerando una fuerza de adherencia suficiente como la
- 55 tira y una irritación en la piel cuando se retira por pelado.

- El plastificante puede incluir aceite de petróleo (por ejemplo, parafina líquida, aceite de proceso de parafina, aceite de proceso de nafteno, aceite de proceso aromático), escualano, escualeno, aceite vegetal (por ejemplo, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de sebo, aceite de cacahuete), aceite de silicona, ésteres de ácido dibásico (por ejemplo, ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo), caucho líquido (por ejemplo, polibuteno líquido, caucho de isopreno líquido), ésteres de ácido graso líquidos (miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo), dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato de glicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y crotamitón. De los plastificantes, son preferentes la parafina líquida, el polibuteno líquido, el miristato de isopropilo, el laurato de hexilo y el sebacato de dietilo, y son más preferibles la parafina líquida, el
- 60 polibuteno líquido y el miristato de isopropilo. Los plastificantes se pueden usar solos o en forma de una mezcla de dos o más tipos.
- 65

Una cantidad de mezcla del plastificante añadido es preferentemente de un 10 a un 70 % en masa, más preferentemente de un 10 a un 60 % en masa, incluso más preferentemente de un 10 a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la preparación de adyuvante. El caso en el que la cantidad de mezcla del plastificante añadido se ajusta al intervalo que se ha descrito anteriormente es preferente en términos de la permeación de la preparación de adyuvante en la piel o la membrana mucosa, y se puede mantener una fuerza cohesiva suficiente cuando se forma una tirita.

Es posible usar cualquier compuesto que, hasta la fecha, se haya reconocido que tiene efecto de estimulación de la absorción en la piel como el acelerador de la absorción. El acelerador de la absorción puede incluir, por ejemplo, ácidos grasos, alcoholes grasos, éster de ácido graso, amidas, éteres, ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres o éteres de ácidos orgánicos aromáticos, que tienen de 6 a 20 átomos de carbono (que pueden estar saturados o sin saturar, o pueden ser cíclicos, lineales, o ramificados), ésteres de ácido láctico, ésteres de ácido acético, compuestos de monoterpeneo, compuestos de sesquiterpeneo, Azone, compuestos de Azone, pirotidecano, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán (de tipo Span), polisorbatos (de tipo Tween), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, polioxietileno aceite de ricino endurecido (de tipo HCO), polioxietileno alquil éteres, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, y aceite vegetal. Los aceleradores de la absorción se pueden usar solos o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Una cantidad de mezcla del acelerador de la absorción añadido es preferentemente de un 0,01 a un 40 % en masa, más preferentemente de un 0,05 a un 10 % en masa, incluso más preferentemente de un 0,1 a un 5 % en masa con respecto a la masa total de la preparación de adyuvante, considerando una permeación suficiente en la piel, y la irritación en la piel tal como erupción o edema.

La preparación de adyuvante se puede usar en forma de diversas formas de dosificación, y se puede formar en la misma forma de dosificación que la de las preparaciones de administración transdérmica o transmucosa que se han usado convencionalmente. Como la forma de dosificación de la preparación de adyuvante, son preferentes las formas de dosificación capaces de administración por vía transdérmica o transmucosa de la composición de adyuvante, y es preferente una forma de dosificación tal como una pomada, una crema, un gel, un supositorio, una preparación de parche de hidrogel, una preparación de parche, una loción, una solución, una preparación de tipo impregnado, o un blister. Las formas de dosificación de la preparación de parche o la preparación de tipo impregnado son más preferentes, y la forma de dosificación de la preparación de tipo impregnado es incluso más preferente. Cuando la preparación tiene tal forma de dosificación, se puede llevar a cabo una administración no invasiva al cuerpo como una preparación de adyuvante para forma de dosificación externa.

La preparación de parche puede incluir una preparación de cinta de tipo matriz, una preparación de cinta de tipo laminado, y una preparación de parche de tipo depósito. De estas, la preparación de cinta de tipo matriz y la preparación de parche de tipo depósito son preferentes, y la preparación de parche de tipo depósito es más preferente.

La preparación de cinta de tipo matriz se refiere a una preparación de cinta que tiene una capa adhesiva en la que está dispersa una sustancia farmacológicamente activa y está contenida en una base adherente entre las preparaciones de cinta. La preparación de cinta de tipo matriz tiene un soporte sobre una superficie de la capa adhesiva y un revestimiento de liberación en la otra superficie. La base puede incluir un polímero básicamente de caucho (vitrificado) o un gel.

La preparación de cinta de tipo laminado se refiere a una preparación de cinta que tiene múltiples capas de adhesivo en la que se dispersa la sustancia farmacológicamente activa y está contenida en una base adherente, teniendo cada capa adhesiva un soporte sobre una superficie de la misma y un revestimiento de liberación en la otra superficie, entre las preparaciones de cinta.

La preparación de parche de tipo depósito se refiere a una preparación de parche que tiene un depósito para almacenar una sustancia farmacológicamente activa donde está dispuesto un miembro de respaldo (soporte) impermeable a la medicina en una superficie del depósito y un revestimiento de liberación, o una capa adhesiva permeable a la medicina y el revestimiento de liberación se disponen en la otra superficie.

La preparación de tipo impregnado se refiere generalmente a una preparación obtenida de una forma en la que se impregna una almohadilla con un agente líquido que contiene un componente activo y lo retiene, y la almohadilla resultante se cubre con un material de cubierta adherente. La estructura puede contener un soporte, un miembro de respaldo (una película) impermeable al agente líquido, un agente de cubierta adherente, una almohadilla, y un revestimiento. Cuando se forma la preparación de tipo impregnado, es posible retener de forma estable el agente líquido, la pomada, o el gel con la que se impregna la almohadilla. La preparación de tipo impregnado se puede preparar de una forma en la que el agente líquido se almacena en un estado en el que se retiene en un vaso de blister, y se impregna una almohadilla con el agente líquido después de la administración.

Como la almohadilla, por ejemplo, se puede usar un miembro natural tal como pulpa, un miembro textil natural tal

como una gasa o algodón absorbente, un material textil de fibra sintética tal como poliéster, polietileno, o polivinilo. Estos miembros se pueden combinar para procesarse en una tela tejida o una tela no tejida, que se puede usar.

5 La preparación de adyuvante se puede formar en una forma de dosificación descrita anteriormente, que se puede aplicar a la piel o la membrana mucosa, y también es posible administrar a la piel o la membrana mucosa mediante una punción con microaguja, una inyección sin aguja, un raspado de la piel, o un raspado de una membrana mucosa.

10 Como el método de administración de la preparación de adyuvante, se puede usar un método en el que se reviste al menos una parte de la microaguja con la preparación de adyuvante, y se lleva a cabo la administración mediante una punción. El revestimiento de la microaguja se puede llevar a cabo de una forma que se describe, por ejemplo, en el documento de Publicación de Patente Sin Examinar Japonesa n.º 2004-504120, el documento de Publicación de Patente Sin Examinar Japonesa n.º 2004-528900, o el documento de Patente WO 2005/016440. El método de administración de la preparación de adyuvante puede ser un método de administración mediante una iontoforesis, una sonoforesis, o una electroporación.

15 El antígeno se refiere a una sustancia que se une a un receptor de antígeno en una célula inmune e inicia una respuesta inmunológica. Es posible usar, por ejemplo, una vacuna basada en proteínas de polinucleótido (vacuna de ADN o vacuna de ARN). El antígeno puede incluir, por ejemplo, virus atenuados e inactivados, tales como citomegalovirus, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del papiloma humano, virus de la rubéola o varicela zoster; bacterias atenuadas e inactivadas, tales como *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus* del grupo A, *Legionella pneumophila*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Treponema pallidum*, o *Vibrio cholerae*; proteína, polisacárido, oligosacárido, lipoproteína y mezclas de los mismos.

20 También es posible usar una vacuna disponible en el mercado que contenga un agonista antigénico. Dicha vacuna puede incluir, por ejemplo, vacuna frente a la gripe, vacuna frente a la enfermedad de Lyme, vacuna frente a la rabia, vacuna frente al sarampión, vacuna frente a las paperas, vacuna frente a la varicela, vacuna frente a la viruela, vacuna frente a la hepatitis, vacuna frente a la tos ferina y vacuna frente a la difteria. Además, los antígenos utilizados en una terapia de vacuna frente al cáncer, arteriosclerosis, enfermedad neurológica y enfermedad de Alzheimer.

25 También se puede usar una sustancia alergénica que tiene antigenicidad (potencial de sensibilización) como el antígeno. La sustancia alergénica se muestra a modo de ejemplo mediante diversos metales y sustancias químicas. En una prueba de alergia para revelar un antígeno de una dermatitis atópica y su tratamiento, se puede usar polvo doméstico, tal como polvo y ácaros inactivados y polen. La sustancia alergénica puede incluir antígenos reconocidos por linfocitos T inflamatorios relacionados con enfermedades y síntomas autoinmunes mediados por linfocitos T.

30 Como el método para la administración de la administración oral de antígeno, se puede usar administración mediante inyección (intramuscular, subcutánea, intradérmica), administración mediante punción con microaguja, administración transdérmica o transmucosa. En el caso de la administración transdérmica, se selecciona un medio de administración transdérmico de acuerdo con la permeación de la piel del antígeno y la cantidad de administración necesaria. Cuando el antígeno se puede administrar por vía transdérmica, se puede formar una preparación no invasiva transdérmica que contiene la composición de adyuvante y el antígeno. Cuando el antígeno no tiene suficiente actividad transdérmica o transmucosa, se puede administrar por vía no transdérmica o no transmucosa y, por ejemplo, se puede considerar la administración por inyección o la administración oral. En el caso de la administración por inyección, la composición de adyuvante y el antígeno se pueden administrar al mismo tiempo.

35 Como el método de administración de la preparación de adyuvante, es preferente administrar la preparación de adyuvante (de forma particularmente preferente la preparación de tipo impregnado y la preparación de parche) antes o después de la administración no transdérmica o no transmucosa (inyección, punción con microaguja) del antígeno, o al mismo tiempo que se administra el antígeno. Es más preferente administrar la preparación de adyuvante después de que se administre el antígeno por vía no transdérmica o no transmucosa, y es más preferente administrar la preparación de adyuvante inmediatamente después de que se administre el antígeno por vía no transdérmica o no transmucosa. En ese caso, la administración de la preparación de adyuvante (preferentemente, la administración mediante tirita) se puede continuar mientras se administra el antígeno. Por ejemplo, mientras el antígeno se administra mediante la punción con microaguja, la preparación de adyuvante se puede administrar por separado mediante la tirita.

40 Cuando el método de administración de la preparación de adyuvante es tirita, el tiempo de pegado es lo suficientemente largo para que la preparación de adyuvante pueda permear lo suficiente la piel o la membrana mucosa y los efectos de la misma se pueden exhibir, y es preferentemente de 0,1 a 96 horas, más preferentemente de 0,5 a 48 horas, incluso más preferentemente de 2 a 24 horas. El tiempo de pegado puede ser de 0,1 a 96 horas, de 0,5 a 96 horas, de 2 a 96 horas, de 4 a 96 horas, o de 6 a 96 horas, siempre que esté dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente. El tiempo de pegado también puede ser de 0,1 a 48 horas, de 0,5 a 48 horas, de 2 a 48 horas, de 4 a 48 horas, o de 6 a 48 horas, siempre que esté dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente. El

tiempo de pegado también puede ser de 0,1 a 12 horas, de 0,5 a 12 horas, de 2,0 a 12 horas, o de 6 a 12 horas siempre que esté dentro del intervalo que se ha descrito anteriormente. De estos, es más preferente que el límite inferior del tiempo de pegado sea el más largo, y es más preferente que el límite superior del tiempo de pegado sea el más corto.

5 Cuando se usa una mezcla del antígeno y la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante, una proporción de mezcla se puede decidir de forma apropiada dependiendo de la combinación del antígeno y el adyuvante. Es preferente mezclarlos de un modo tal que la concentración de adyuvante sea mayor.

10 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método de inmunoestimulación o un método de inmunomodulación que usa la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante de acuerdo con la presente realización. Tal método es excelente en el aumento de la inmunogenicidad del antígeno y el aumento del título del anticuerpo.

15 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un método de inmunoestimulación que contiene la etapa de administrar por vía transdérmica o por vía transmucosa la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante a un individuo necesaria para la estimulación de la inmunorreacción.

20 El individuo necesario para la estimulación de la inmunorreacción incluye, por ejemplo, un individuo para prevención mediante la administración de antígeno, y un individuo que contrae una enfermedad o trastorno necesario para el tratamiento mediante administración de antígeno. El individuo puede ser un ser humano. Aquí, el antígeno incluye virus y bacterias que se pueden usar como el antígeno que se ha descrito anteriormente. El método de inmunoestimulación o el método de inmunomodulación también se puede denominar un método para la prevención o el tratamiento de forma apropiada para un sujeto al que se aplica. Por ejemplo, cuando la composición o la preparación de adyuvante se aplica a un individuo necesario para estimular una inmunorreacción con el fin de prevenir el inicio de una infección viral, el método de inmunoestimulación o el método de inmunomodulación también se puede denominar un método para prevenir una infección viral.

30 En el método de inmunoestimulación o el método de inmunomodulación, es posible administrar la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante que se ha descrito anteriormente en una cantidad eficaz durante un tiempo eficaz a través de una ruta eficaz para inducir un efecto de estimulación de una respuesta inmunológica o inmunorreacción deseada. Por ejemplo, una cantidad eficaz de la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante se puede administrar una vez, o se puede administrar varias veces.

35 En el método de inmunoestimulación o el método de inmunomodulación, la administración transdérmica o transmucosa se puede llevar a cabo de 1 a 5 veces al día, y se puede llevar a cabo de 1 a 3 veces al día o una vez o dos veces al día.

40 En el método de inmunoestimulación o el método de inmunomodulación, la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante se puede administrar al mismo tiempo que se administra el antígeno, o puede haber una diferencia de tiempo entre la administración de la misma y la administración del antígeno. En el método de inmunoestimulación o el método de inmunomodulación, es preferente llevar a cabo la administración de la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante a través de una ruta diferente que la de la administración del antígeno. Un sitio en el que se administra la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante puede ser el mismo sitio o región en el que se aplica el antígeno o un sitio o región diferente que el sitio en el que se administra el antígeno.

50 En el método de inmunoestimulación o el método de inmunomodulación, con respecto a un modo de administración de la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante y un modo de administración del antígeno, por ejemplo, es preferente una combinación de la inyección subcutánea o la administración de punción con microaguja del antígeno, y la administración transdérmica o transmucosa de la composición de adyuvante, y es más preferente una combinación de la administración por punción con microaguja del antígeno y la administración transdérmica de la composición de adyuvante. Cuando se usa un dispositivo de administración tal como la microaguja, se puede aplicar la composición de adyuvante de la presente invención, mientras se continúa la aplicación del dispositivo de administración.

60 La composición de adyuvante o la preparación de adyuvante se puede administrar a la piel intacta o a una membrana mucosa intacta. Con el fin de aumentar la eficacia de absorción de la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante, la piel o la membrana mucosa se somete preferentemente a un tratamiento físico o químico.

65 Como el tratamiento físico o químico, es preferente al menos un tratamiento seleccionado entre, por ejemplo, el grupo que consiste en un tratamiento de calor (tratamiento térmico), un tratamiento ultrasónico, un tratamiento de campo eléctrico, un tratamiento de campo magnético, un tratamiento de presión, un tratamiento alcalino, una irradiación con láser, un tratamiento de raspado, y una microaguja.

- La respuesta inmunológica se puede completar de forma más segura con una mayor eficacia mediante el uso de un dispositivo de una iontoforesis, una electroporación, o una sonoforesis (ondas ultrasónicas), o un dispositivo sobre el que se monta una microcánula, una punción con microaguja, o una inyección sin aguja. Es preferente aplicarlo al menos a uno de cambio, hidratación, desnaturalización, formación de poro, separación o formación de derivación de una estructura laminar en la capa córnea de la piel. Cuando la administración de la preparación de adyuvante va acompañada por el cambio, hidratación, desnaturalización, formación de poro, separación o formación de derivación de la estructura laminar de la capa córnea, se puede estimular más la absorción transdérmica de la preparación de adyuvante.
- 5
- 10 Un kit usado en el método de inmunoestimulación puede utilizar la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante que se ha descrito anteriormente. Es suficiente que el kit contenga la composición de adyuvante o la preparación de adyuvante, y el kit puede contener además un antígeno o un dispositivo para la administración del antígeno. Como el dispositivo para la administración del antígeno, por ejemplo, se puede usar un dispositivo para administración tal como una microaguja o un inyector.
- 15 Una realización del kit puede ser, por ejemplo, un kit que contiene una microaguja al menos una parte de cuya superficie está revestida con un antígeno, y una preparación de parche en la que está impregnada la composición de adyuvante.
- 20 Se considera que las células de Langerhans de la piel o la membrana mucosa se activan mediante la administración por vía transdérmica o por vía transmucosa de la composición de adyuvante de acuerdo con la presente realización a través de la administración igual o diferente del antígeno, y se transmiten señales de forma eficaz desde la piel o la membrana mucosa a los linfocitos TH existentes en los ganglios linfáticos, mediante lo cual se puede completar una alta respuesta inmunológica. A partir de lo expuesto anteriormente, se puede llevar a cabo una evaluación conveniente de la antigenicidad de una medicina externa, un producto cosmético, o una sustancia alergénica, la prevención o el tratamiento de una enfermedad infecciosa, cáncer, o una enfermedad alérgica mediante el uso de una vacuna, y un tratamiento de una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T. La composición de adyuvante y la preparación de adyuvante de acuerdo con la presente realización contribuyen en gran medida al desarrollo de la industria farmacéutica y las industrias relacionadas con la misma.
- 25
- 30

Ejemplos

La presente invención se explica de forma específica por medio de Ejemplos. Los Ejemplos 1 a 3 y 7 a 10 no están de acuerdo con la presente invención.

35 (Ejemplo Experimental 1)

Se evaluó la solubilidad del alcohol laurílico en propilenglicol solo, glicerol solo, o un disolvente mixto de propilenglicol y glicerol. Se añadió el alcohol laurílico al disolvente en una cantidad de mezcla que se muestra en la Tabla 1, y se evaluó la solubilidad a 20 °C de acuerdo con los criterios que se describen a continuación. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

40 A: un caso de disolución completa.

B: un caso en el que el disolvente es semitransparente pero es uniforme.

C: un caso de separación.

45

[Tabla 1]

Cantidad de mezcla de alcohol laurílico (% en masa)	Solubilidad del alcohol laurílico												
	A (0/100)	A (10/90)	A (20/80)	A (30/70)	A (40/60)	A (50/50)	A (60/40)	A (70/30)	A (80/20)	A (90/10)	A (100/0)		
0	A (0/100)	A (10/90)	A (20/80)	A (30/70)	A (40/60)	A (50/50)	A (60/40)	A (70/30)	A (80/20)	A (90/10)	A (100/0)		
0,1	B (0/100)	B (10/90)	A (20/80)	A (30/70)	A (40/60)	A (50/50)	A (60/40)	A (70/30)	-	-	-		
0,5	-	C (10/90)	C (20/80)	C (30/70)	A (40/60)	A (50/50)	A (60/40)	A (70/30)	-	-	-		
1,0	c (0/99)	c (10/89)	C (20/79)	C (30/69)	C (40/59)	A (49/50)	A (59/40)	A (69/30)	-	-	-		
3,0	-	C (10/87)	C (19/78)	C (29/68)	C (39/58)	C (48/49)	B (58/39)	A (68/29)	A (78/19)	-	-		
5,0	-	-	-	-	C (38/57)	C (47/48)	C (57/38)	A (66/29)	A (76/19)	-	A (95/0)		
10	-	-	-	-	-	C (45/45)	C (54/36)	A (63/27)	A (72/18)	-	A (90/0)		
20	-	-	-	-	-	C (40/40)	-	A (56/24)	A (64/16)	-	A (80/0)		
40	-	-	-	-	-	C (30/30)	-	A (42/18)	A (48/12)	-	A (60/0)		
60	-	-	-	-	-	-	-	C (28/18)	A (32/8)	A (36/4)	A (40/0)		
90	-	-	-	-	-	-	-	C (7/3)	A (8/2)	A (9/1)	A (10/0)		

*En los paréntesis, se muestra la cantidad de mezcla de propilenglicol/cantidad de glicerol.

(Ejemplo 1)

5 Se preparó una composición de adyuvante que contenía alcohol laurílico, propilenglicol, y glicerol en las cantidades de mezcla (% en masa) que se muestran en la Tabla 2. Se impregnó un paño de pelusa (fabricado por Hakujuji Co., Ltd., cortado en forma redonda de 2 cm²) con 120 µl de la composición de adyuvante obtenida, y se usó como muestra para un ensayo de irritación de la piel.

[Ensayo de irritación de la piel]

10 La parte posterior de un conejo hembra (JW) (SPF) se sometió a un tratamiento de esquileo y afeitado. Después de un período de aclimatación de 2 semanas, se seleccionaron los conejos que tenían una buena condición sistémica y una buena condición de la piel, y se llevó a cabo el ensayo.

15 La muestra para el ensayo de irritación de la piel que se ha descrito anteriormente se pegó en la piel posterior del conejo durante 24 horas. Después de despegarse 0,5 horas, 24 horas y 48 horas desde el desprendimiento de la muestra, se observaron las respuestas de la piel y se evaluaron de acuerdo con el estándar de Draize. Como resultado de la evaluación, el ensayo se llevó a cabo usando de 2 a 6 conejos como sujetos en la misma muestra, y se utilizó un valor medio de los resultados de la medición. Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 2.

20 El estándar de Draize es un estándar que se adopta para evaluar la respuesta de la piel. En primer lugar, se observó la condición de la piel del sujeto sometido a ensayo visualmente desde los puntos de vista de la formación de erupción, sarna o edema, y se evaluó la condición de la piel del sujeto de prueba de acuerdo con los siguientes criterios de puntuación:

25 <Aparición de erupción y formación de costras>

Punto 0: sin erupción.

Punto 1: se observa erupción muy leve (distinguible con dificultad).

Punto 2: Se observa una erupción clara.

30 Punto 3: Se observa una erupción moderada a fuerte.

Punto 4: Se observa una gran erupción (rojo de remolacha) y se observa una formación de costra leve (daño en una parte profunda).

<Formación del edema>

35

Punto 0: sin edema.

Punto 1: se observa erupción muy leve (distinguible con dificultad).

Punto 2: Se observa una erupción clara.

Punto 3: Se observa una erupción moderado a fuerte.

40 Punto 4: Se observa una gran erupción (rojo de remolacha) y se observa una formación de costra leve (daño en una parte profunda).

45 Se calculó un valor total (índice de irritación primaria, P.I.I., valor) de la puntuación obtenida en la observación de la erupción y las costras, y la puntuación obtenida en la observación de la formación de edema, y se evaluó la respuesta de la piel de acuerdo con lo siguiente criterio:

<Estándar de Draize>

Sustancia irritante leve: P.I.I. ≤ 2

50 Sustancia irritante moderada: 2 < P.I.I. ≤ 5

Sustancia irritante fuerte: 5 < P.I.I. ≤ 8

(Ejemplos 2 a 6, Ejemplo de Referencia 1, y Ejemplos Comparativos 1 a 6)

55 Se preparó una composición de adyuvante y se produjo una muestra para evaluación de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto en que las cantidades del alcohol laurílico, propilenglicol y glicerol añadidas se cambiaron a las que se muestran en la Tabla 2 o la Tabla 3.

60 La muestra obtenida para la evaluación se sometió al ensayo de irritación de la piel de la misma forma que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y la Tabla 3. A partir de la Tabla 2 y la Tabla 3 se confirmó la tendencia que muestra que la irritación de la piel es fuerte cuando el contenido de alcohol laurílico es un 40 % en masa o más. Se confirmó que en las composiciones de adyuvante de los Ejemplos 4 a 6, que tienen un contenido de alcohol laurílico de un 20 % en masa o menos, la irritación de la piel fue moderada, que se suprimió de forma eficaz.

65

[Tabla 2]

	Ejemplo						Ejemplo de Referencia
	1	2	3	4	5	6	1
Alcohol laurílico	5,0	10	20	5,0	10	20	40
Propilenglicol	95	90	80	76	72	64	60
Glicerol	-	-	-	19	18	16	-
Propilenglicol/ glicerol (proporción de contenido)	-	-	-	4	4	4	-
Irritación de la piel	moderada	moderada	moderada	moderada	moderada	moderada	moderada
P.I.I. valor	2,8	3,4	3,7	3,50	3,83	3,67	4,2

[Tabla 3]

	Ejemplo Comparativo					
	1	2	3	4	5	6
Alcohol laurílico	70	100	-	40	60	80
Propilenglicol	-	-	100	48	32	16
Glicerol	-	-	-	12	8	4
Propilenglicol/ glicerol (proporción de contenido)	-	-	-	4	4	4
Irritación de la piel	fuerte	fuerte	débil	fuerte	fuerte	fuerte
P.I.I. valor	5,1	5,2	0,0	5,44	5,67	5,22

5 (Ejemplo 7)

Se preparó una composición de adyuvante que contenía alcohol laurílico y propilenglicol en unas cantidades de mezcla (% en masa) que se muestran en la Tabla 4. Se impregnó una cinta para impregnación con 120 µl de la composición de adyuvante obtenida y se usó como muestra para evaluación. Se usaron un laminado de un paño de pelusa (fabricado por Hakujuji Co., Ltd., cortado a 2 cm²) y una cinta acrílica como la cinta para impregnación.

[Medición del título de anticuerpo inmuno IgG: ensayo de inmunidad en ratón]

Se sometió la composición de adyuvante a un ensayo de inmunidad en ratón. Se administró el antígeno ovoalbúmina (OVA) al abdomen de un ratón BALB-C hembra de 7 semanas de edad, y a continuación se administró por vía transdérmica la composición de adyuvante.

El antígeno OVA se administró en una cantidad de 0,1 µg a través de una inyección intradérmica. La administración se llevó a cabo usando una solución acuosa preparada con solución salina fisiológica de un modo tal que la concentración es 0,1 µg/50 µl.

Después de eso, se administró la composición de adyuvante por pegado de la muestra para evaluación que se ha descrito anteriormente a la piel del ratón durante 6 horas. La muestra para evaluación se fijó en cualquier grupo usando un vendaje de Coban y una malla de Skinagate. Con respecto a la administración del antígeno y la composición de adyuvante, se llevó a cabo una administración adicional después de 2 semanas además de la administración inicial. Con el fin de evaluar un título de anticuerpo IgG específico de OVA, se llevó a cabo una recogida de sangre después de 4 semanas. El título de anticuerpo IgG específico de OVA se midió por ELISA. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

30 (Ejemplos 8 a 19, Referencia 2, y Ejemplos Comparativos 7 a 10)

Se preparó una composición de adyuvante y se produjo una muestra para evaluación de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto en que las cantidades de alcohol laurílico, propilenglicol y glicerol añadidas se cambiaron por las

que se muestran en la Tabla 4 o la Tabla 5.

La muestra obtenida para evaluación se sometió al ensayo de inmunidad de ratón de la misma forma que en el Ejemplo 7. Los resultados se muestran en la Tabla 4 y la Tabla 5.

[Tabla 4]

	Ejemplo													Ejemplo de Referencia
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
Alcohol laurílico	0,5	1,0	3,0	20	1,0	1,0	1,0	1,0	3,0	5,0	20	20	20	40
Propilenglicol	99,5	99	97	80	89,1	79,2	69,3	49,5	57	66,5	72	64	56	60
Glicerol	-	-	-	-	9,9	19,8	29,7	49,5	40	28,5	8,0	16	24	-
Propilenglicol/glicerol (proporción de contenido)	-	-	-	-	9,0	4,0	2,3	1,0	1,4	2,3	9,0	4,0	2,3	-
Título de anticuerpo inmuno IgG (log 10)	2,1	2,6	2,7	2,5	2,7	2,8	2,8	2,7	3,2	2,9	2,7	3,0	3,3	2,6
Desviación estándar	0,3	0,2	0,3	0,8	0,4	0,6	0,5	0,3	0,1	0,4	0,5	0,4	0,2	0,1

[Tabla 5]

	Ejemplo Comparativo			
	7	8	9	10
Alcohol laurílico	100	-	-	0,1
Propilenglicol	-	100	70	69,9
Glicerol	-	-	30	30
Propilenglicol/glicerol (proporción de contenido)	-	-	2,3	2,3
Título de anticuerpo inmuno IgG (log 10)	3,2	1,7	1,8	1,6
Desviación estándar	0,5	0,9	1,0	0,9

Como se muestra en la Tabla 4 y la Tabla 5, se confirmó que las composiciones de adyuvante de los Ejemplos 7 a 19 exhiben el suficiente efecto de potenciación de la respuesta inmunológica.

5 A partir de lo expuesto anteriormente, se mostró que las composiciones de adyuvante de la presente invención son más excelentes en la seguridad y el efecto de potenciación de la respuesta inmunológica en comparación con las composiciones de adyuvante convencionales. Las composiciones de adyuvante de la presente invención se pueden administrar por separado del antígeno, y no requieren una administración en combinación con el antígeno, que se
 10 lleva a cabo generalmente en otras composiciones de adyuvante de inyección. Las composiciones de la presente invención son particularmente excelentes en el aspecto de que se administran después del antígeno, la preparación de adyuvante que contiene una alta concentración de la composición de adyuvante se administra por adhesión o revestimiento a la piel o la membrana mucosa, mediante lo cual se puede obtener el efecto deseado. También se muestra que la irritación de la piel se suprime adicionalmente en comparación con los casos que usan la preparación
 15 de tipo impregnado convencional, y se puede obtener de forma segura un aumento en el título de anticuerpo inmuno IgG.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de adyuvante para su uso en la potenciación de la respuesta inmunológica, que comprende alcohol laurílico y propilenglicol, y que comprende además glicerol
- 5 en la que los contenidos del alcohol laurílico, el propilenglicol, y el glicerol son de un 0,5 a un 25 % en masa, de un 8,0 a un 90 % en masa, y de un 1,0 a un 90 % en masa, con respecto a la masa total de la composición de adyuvante, respectivamente,
- 10 en la que el alcohol laurílico está disuelto, y en la que la composición se usa para administración transdérmica o transmucosa.
2. La composición de adyuvante para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que una proporción del contenido del propilenglicol con respecto al contenido del alcohol laurílico es de 1,0 a 99.
- 15 3. La composición de adyuvante para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que una proporción del contenido del propilenglicol con respecto al contenido del glicerol es de 0,4 a 99.