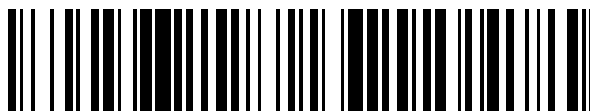


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 716**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 39/36</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)
<b>A61P 37/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 37/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 39/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2015 PCT/EP2015/057772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15155310**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2015 E 15718459 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3129001**

54 Título: **Preparación de alérgenos libre de HSP**

30 Prioridad:

**10.04.2014 EP 14164293**

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

**23.06.2020**

73 Titular/es:

**ASIT BIOTECH S.A. (100.0%)  
avenue Ariane 5  
1200 Bruxelles, BE**

72 Inventor/es:

**LEGON, THIERRY;  
PIROTTON, SABINE y  
PLACIER, GAEL**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 768 716 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**

Preparación de alérgenos libre de HSP

5 La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, especialmente útil para el tratamiento de alergia, enfermedad autoinmune o rechazo del injerto.

10 El documento US 6.312.711 da a conocer una composición farmacéutica o alimenticia pretendida para el tratamiento de patologías asociadas con rechazo del injerto o reacción autoinmune alérgica que comprende la administración de un complejo de una proteína de estrés y epítomos de una estructura antigénica.

El documento WO 2013/011095 da a conocer una preparación farmacéutica para inyección subcutánea que comprende entre 0,5 ng y 200 µg de HSP70 entre 0,5 y 100 µg de fragmentos de una estructura antigénica.

15 Se ha investigado mucho en conexión con la inclusión de proteínas de choque térmico en preparaciones farmacéuticas para la inducción de tolerancia, pero el resultado clínico no es siempre satisfactorio. Aún existe una necesidad de una mejora de estas preparaciones.

De manera sorprendente se ha encontrado ahora que una preparación farmacéutica que comprende

- 20
- de 10 a 200 µg/ml de fragmentos de una estructura antigénica que induce a reacción alérgica
  - del 2 al 6% (p/v) de manitol

25

  - del 0,5 al 2% (p/v) de trehalosa
  - agua,

30 en la que la cantidad de proteínas de choque térmico es menos de 1 ng/ml, en la que los fragmentos de una estructura antigénica son alérgenos hidrolizados preparados mediante hidrólisis enzimática de la estructura antigénica, y en la que al menos el 70% en peso de los fragmentos están entre 1.000 y 10.000 Da, puede usarse para un tratamiento seguro con una alta eficiencia.

35 Los fragmentos de la estructura antigénica disueltos en una disolución que comprende manitol y trehalosa, pero sin la adición de proteínas de choque térmico por un lado son seguros en la administración, pero por otro lado también son adecuados para el tratamiento para inducir tolerancia al antígeno relacionado.

40 Se han usado manitol y trehalosa en la técnica anterior para la formulación de preparaciones farmacéuticas, pero normalmente en el contexto con productos liofilizados.

45 La preparación farmacéutica de la presente invención no se liofiliza durante la producción, pero sin embargo proporciona estabilidad avanzada tras el almacenamiento. La preparación farmacéutica comprende aproximadamente del 2 al 6% (p/v) de manitol. La cantidad adecuada de trehalosa está en una cantidad del 0,5 al 2% (p/v), en la que el volumen se mide a 25°C.

La preparación comprende también un agente tamponante, se prefiere un tampón fosfato.

En una realización de la invención, la preparación farmacéutica está en una forma para inyección subcutánea.

50 La preparación de la invención está esencialmente libre de proteínas de choque térmico. Esencialmente libre de proteínas de choque térmico se refiere a concentración de menos de 1,0 ng/ml, más preferiblemente menos de 0,5 ng/ml. Los fragmentos de la estructura antigénica se preparan preferiblemente mediante hidrólisis enzimática de la estructura antigénica. Las formas preferidas para la preparación de fragmentos de estructuras antigénicas. Las maneras preferidas de obtener fragmentos de alérgenos hidrolizados preferiblemente libres de componentes no proteicos de los antígenos son los métodos descritos en los documentos WO 2008/000783, WO 2009/083589

55 y WO 2012/172037. Las etapas principales de estos métodos son:

- una extracción de proteínas alérgicas de la fuente de alérgenos;

60

- una primera etapa de purificación seguido por una desnaturalización preferiblemente con agentes reductores y caotrópicos
- una etapa de purificación adicional

65

- hidrólisis de la proteína.

Puede usarse una etapa de desnaturalización adicional antes de la hidrólisis.

5 Las estructuras antigénicas se seleccionan de estructuras antigénicas que inducen a reacción alérgica. Tales estructuras antigénicas que también se denominan como alérgenos. Los alérgenos preferidos son alérgenos de proteína natural. Ejemplos adecuados se seleccionan de alérgenos de leche, alérgenos de veneno, alérgenos de huevo, alérgenos de hierba, alérgenos de césped, antígenos de polen de césped, alérgenos de árbol, alérgenos de arbusto, alérgenos de flores, alérgenos de grano, alérgenos de hongos, alérgenos de fruta, alérgenos de baya, alérgenos de nuez, alérgenos de semillas, alérgenos de frijol, alérgenos de pescado, alérgenos de mariscos, alérgenos de carne, alérgenos de especias, alérgenos de insectos, alérgenos de ácaro, alérgenos de animales, alérgenos de caspa de animales, alérgenos de *Hevea brasiliensis*. Los alérgenos muy preferidos son alérgenos de polen de césped, alérgenos de cacahuete, alérgenos de ácaros del polvo doméstico, alérgenos de ambrosía y alérgenos de cedro japonés.

15 En una realización de la invención, la preparación farmacéutica se usa en un tratamiento que comprende al menos dos inyecciones en un paciente a diferentes puntos de tiempo, preferiblemente en la que la preparación es para su uso en un tratamiento que comprende de 2 a 20 inyecciones con cantidades crecientes de la preparación.

20 Una realización adicional de la presente invención es un vial o dispositivo de aplicación que comprende de 0,2 a 1,50 ml o de 0,5 a 1,50 ml de la preparación farmacéutica de la invención.

25 Una realización adicional de la invención es un kit que comprende de 2 a 20 o de 2 a 30 viales o dispositivos de aplicación, comprendiendo dichos dispositivos de aplicación la cantidad necesaria de la preparación farmacéutica de la invención para su uso en un tratamiento que comprende inyecciones con cantidades crecientes de la preparación.

30 El dispositivo de aplicación es una forma más conveniente debido a que evita la difusión de los principios activos presentes en la superficie de la aguja en la dermis.

35 En una realización típica, los dispositivos de aplicación son jeringuillas. Por ejemplo, los dispositivos de aplicación podrían comprender una disolución de 100 µg/ml de la preparación y la primera jeringuilla podría comprender 50 µl, otros dispositivos 100, 200, 500 µl y 1000 µl. La ventaja es que la preparación está lista para su uso. Los dispositivos de aplicación cargados previamente reducen la tasa de error durante la aplicación. De manera sorprendente la preparación de la presente invención es estable a la temperatura de una nevera durante al menos seis meses, preferiblemente más de un año. Incluso si se almacena a temperatura ambiente, la estabilidad permite el almacenamiento durante un periodo de tiempo similar. Estas propiedades evitan el trabajo complicado relacionado con la disolución de preparaciones liofilizadas antes de su uso.

40 Se cree que el manitol y la trehalosa proporcionan la alta estabilidad de la preparación, aumentando así la seguridad y eficacia de la preparación.

45 Una realización adicional de la presente invención es una preparación farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método para el tratamiento de alergia que comprende administrar a un paciente mediante una inyección subcutánea, una dosis acumulada de 40 a 1000 µg de fragmentos de una estructura antigénica usando la preparación farmacéutica de la invención.

Los intervalos de tiempo preferidos entre las sesiones de inyección son de 2 a 10 días.

50 En una realización preferida, el paciente recibe dos inyecciones subcutáneas en diferentes lugares del cuerpo del paciente durante la sesión de inyección, por ejemplo visita al médico. Las inyecciones se realizan preferiblemente con un intervalo de 30 a 60 min. Los lugares preferidos para inyecciones son el brazo izquierdo y derecho de un paciente.

## 55 Ejemplos

Se analizó la seguridad y el efecto de la preparación. Se realizó el estudio en el Hospital de la Universidad Carl-Gustav-Carus, Dresde, Alemania junto con el Hospital de la Universidad de Colonia, Colonia, Alemania.

## 60 Efecto

Como material de prueba, se usó un extracto de alérgeno de *Lolium perenne* que comprende:

65 - 100 µg/ml de extractos de alérgenos de polen hidrolizados preparados según el documento WO 2008/000783

- 42 mg/ml de manitol
- 10,2 mg/ml de trehalosa
- 5 - 0,69 mg/ml de fosfato
- 0,70 mg/ml de NaCl
- 10 - y agua.

El esquema de administración incluyó 6 visitas con 2 inyecciones administradas a un intervalo de tiempo de 30 min en cada brazo. Dentro del total de 12 inyecciones subcutáneas en 6 visitas, la dosis acumulativa era de 490 µg. Antes y después del tratamiento, se realizaron las visitas adicionales (visita 1, visita 8). Fue un estudio monocéntrico con 61 pacientes con rinitis alérgica o rinoconjuntivitis debido a alérgenos de polen de césped. En este análisis, se incluyeron 44 pacientes, los demás todavía están dentro del tratamiento.

El régimen de dosificación era de 5 µg, 10 µg, 20 µg, 40 µg, 70 µg y 100 µg a una concentración de 100 µg/ml. Según se aplica en cada brazo, se aplicó la cantidad doble por visita. A partir de este análisis intermedio de 44 pacientes, 38 completaron el estudio, se produjeron 6 abandonos, uno fue por reacciones sistémicas, uno fue por razones privadas y 4 pacientes ya no eran alcanzables.

Incluyendo los abandonos, la dosis acumulativa aplicada a los pacientes puede derivarse de la tabla 1.

Tabla 1:

Dosis acumulativa [µg]	Frecuencia	Porcentaje
30	1	2,3
60	1	2,3
70	1	2,3
150	1	2,3
190	2	4,5
290	2	4,5
390	1	2,3
490	35	79,5
Total	44	100,0

25 Antes del tratamiento, se realizó una prueba de punción cutánea. Los resultados de la reacción cutánea (expresados en mm) pueden observarse en la tabla 2. El control positivo era una inyección de histamina.

Tabla 2:

	Control negativo	Control positivo	Alérgenos de polen de césped	Alérgenos de ambrosía	Alérgenos de ácaros del polvo DP*	Alérgenos de ácaros del polvo DF*	Alérgenos de gato	Alérgenos de perro
N	44	44	44	44	44	44	44	44
Media	0	6,23	6,66	0,34	1,36	0,70	1,95	1,52
Mediana	0	6,00	6,00	0	0	0	0	0
Desviación Estándar	0	1,70	2,37	0,96	2,25	1,67	2,65	2,03
Mínimo	0	4	4	0	0	0	0	0
Máximo	0	13	15	3	9	8	9	7
DP: Dermatophagoides pteronyssinus DF: Dermatophagoides farinae								

30 Adicionalmente, se sometió a prueba el nivel de suero de IgE. Se notifican los resultados en la tabla 3.

# ES 2 768 716 T3

Tabla 3:

	IgE [kU/l] Lolch Weidelgras g5
Media	43,07
Desviación Estándar	33,94
Percentil 25	13,70
Mediana	29,10
Percentil 75	62,70
Mínimo	2,4
Máximo	101,0

5 Se sometió a prueba la eficacia del experimento usando una disolución de diagnóstico de ALK-Abellò denominada "Provokationslösung ALK-lyophilisiert Gräser". Se inyectaron cantidades crecientes y se sometió a prueba la reacción en una prueba de provocación conjuntival (CPT) en la visita 1, visita 6 y visita 8. Se definieron las fases de la CPT como en la tabla 4 (Gronemeyer's grading, Richelman *et al* 2003 Arch. Allergy. Immunol. 130; 51-59).

Tabla 4:

Fase	Hallazgos
0	Sin reacción subjetiva o visible
I	Picazón, enrojecimiento, sensación de cuerpo extraño
II	Fase I y además desgarro, vasodilatación de conjuntiva, bulbi
III	Fase II y además de vasodilatación y eritema de conjuntiva tarsal, blefarospasmo
IV	Fase III y además de quemosis, hinchazón del párpado

10 Se notifican los resultados en las tablas 5 a 7.

Tabla 5:

Visita 1	Tasa	Porcentaje de válido
Válido	37	100
• Ninguna respuesta	1	2,7
• Reacción a 100 SQ-E/ml	8	21,6
• Reacción a 1,000 SQ-E/ml	18	48,6
• Reacción a 10,000 SQ-E/ml	10	27
Ausente	7	
Total	44	

Tabla 6:

Visita 6	Tasa	Porcentaje de válido
Válido	38	100
• Ninguna respuesta	29	76,3
• Reacción a 100 SQ-E/ml	2	5,3
• Reacción a 1,000 SQ-E/ml	2	5,3
• Reacción a 10,000 SQ-E/ml	5	13,2
Ausente	6	
Total	44	

15

Tabla 7:

Visita 8	Tasa	Porcentaje de válido
Válido	37	100

• Ninguna respuesta	24	64,9
• Reacción a 100 SQ-E/ml	0	0
• Reacción a 1,000 SQ-E/ml	1	2,7
• Reacción a 10,000 SQ-E/ml	12	32,4
Ausente	7	
Total	44	

En resumen, sólo un paciente (2,7%) no estaba mostrando ninguna respuesta a “Provokationslösung” antes del tratamiento. Esto mejoró a 29 pacientes (76,3%) durante el tratamiento y 24 pacientes (64,9%) después del tratamiento. Se logra una mejora del CPT en la visita 8 para el 93,8% de todos los pacientes.

5

Seguridad

24 pacientes no mencionaron ningún efecto adverso, 20 pacientes tuvieron uno o más efectos adversos, pero nadie experimentó un efecto adverso grave. En el sitio de inyección, normalmente se produce un enrojecimiento y habón en el sitio de inyección. El tamaño del habón es un indicador de seguridad importante. Se mide aproximadamente 30 minutos después de la inyección.

10

Tabla 8 muestra la variación del diámetro del enrojecimiento en cm durante las visitas e inyecciones. De manera sorprendente e inesperada, no se produjo el aumento típico del diámetro del enrojecimiento con cantidades crecientes de inyección. A diferencia, el diámetro del enrojecimiento era casi estable o incluso disminuyó ligeramente durante el tratamiento. Esto es inesperado y una indicación de la administración bien tolerada.

15

Tabla 8:

	Valor medio del enrojecimiento (cm)											
	Visita 2		Visita 3		Visita 4		Visita 5		Visita 6		Visita 7	
	Iny. 1	Iny. 2	Iny. 3	Iny. 4	Iny. 5	Iny. 6	Iny. 7	Iny. 8	Iny. 9	Iny. 10	Iny. 11	Iny. 12
Válido	44	44	44	44	43	42	42	42	40	40	37	36
Ausente	0	0	0	0	1	2	2	2	4	4	7	8
Media	1,69	1,92	2,46	2,54	1,91	1,98	2,01	2,11	2,09	2,09	1,70	1,85
Desviación Estándar	1,40	1,67	1,21	1,28	1,25	1,09	1,12	1,22	1,76	1,58	1,65	1,75
Percentil 25	0	0,4	1,63	1,63	1,0	1,0	1,38	1,0	0	1,0	0	0
Mediana	2,0	2,0	2,50	2,75	2,0	2,0	2,0	2,0	2,25	2,0	1,50	2,0
Percentil 75	3,0	3,0	3,50	3,38	3,0	3,0	2,50	3,0	3,50	3,0	3,0	3,38
Mínimo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Máximo	4,0	8,0	4,50	5,0	4,0	4,0	5,0	5,0	5,0	6,0	5,0	5,0

20

Tabla 9:

	Valor medio del habón (cm) de 20 a 60 min después de la inyección											
	Visita 2		Visita 3		Visita 4		Visita 5		Visita 6		Visita 7	
	Iny. 1	Iny. 2	Iny. 3	Iny. 4	Iny. 5	Iny. 6	Iny. 7	Iny. 8	Iny. 9	Iny. 10	Iny. 11	Iny. 12
Válido	44	44	44	44	43	42	42	42	40	40	37	36
Ausente	0	0	0	0	1	2	2	2	4	4	7	8
Media	0,36	0,43	0,56	0,52	0,49	0,54	0,52	0,51	0,58	0,54	0,56	0,50
Desviación Estándar	0,30	0,56	0,28	0,17	0,26	0,31	0,32	0,36	0,53	0,50	0,56	0,53
Percentil 25	0	0	0,4	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3
Mediana	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,45	0,4	0,4	0,4	0,4

Percentil 75	0,58	0,5	0,6	0,68	0,5	0,53	0,53	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5
Mínimo	0	0	0,2	0,2	0	0	0	0	0	0,2	0,2	0,2
Máximo	1,0	3,5	2,0	1,0	1,50	2,0	2,0	2,50	2,50	3,0	3,0	3,50

Adicionalmente, las reacciones de habón típicas fueron inferiores a 1 cm. Según las directrices, se requiere adaptación de tratamiento cuando la reacción local alcanza el límite de aproximadamente 5 cm. En el presente estudio, el valor máximo observado para un habón fue de 3,5 cm.

5 Especialmente el diámetro del habón es una buena indicación de reacciones sistémicas.

Se notificó la reacción sistémica alérgica inmediata que surge en el plazo de 30 minutos después de la inyección en pocos pacientes, se clasificaron las reacciones según las recomendaciones de AWMF para el manejo de estas reacciones (Ring, J., Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). Allergo J 2007, 16: pág. 420-434). Se notificaron reacciones sistémicas alérgicas inmediatas de grado I (leve) en 2 pacientes (el 3,3% de pacientes) y 5 reacciones sistémicas alérgicas inmediatas de grado II (moderadas) en 4 pacientes (6,6% de pacientes). Estas frecuencias son más bajas que la frecuencia notificada en la bibliografía (el 22% para reacciones sistémicas de grado II en un meta análisis de Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis (Revisión) The Cochrane Library 2007, Publicación 1).

20 Conclusión

El tratamiento fue bien tolerado y altamente eficiente.

25 Estudio comparativo

Para comparar la seguridad de la preparación que comprende manitol/trehalosa con respecto a preparaciones de solución salina tamponada con fosfato técnicas. Esta preparación comparativa comprendía

- 30 - 100 µg/ml de péptidos de polen tal como se usa en el primer estudio
- 0,35 mg/ml de fosfato
- 0,56 mg/ml de NaCl
- 35 - 0,01 mg/ml de KCl.

Los estudios difirieron en que el producto tenía una formulación diferente y cada tratamiento se dividió en dos inyecciones, es decir se aplicaron más alérgenos.

40 Tabla 10:

		Diámetro medio del habones (cm) notificados 8 horas después de la inyección											
		Visita 1		Visita 2		Visita 3		Visita 4		Visita 5		Visita 6	
		Iny. 1	Iny. 2	Iny. 1	Iny. 2	Iny. 1	Iny. 2	Iny. 1	Iny. 2	Iny. 1	Iny. 2	Iny. 1	Iny. 2
Composición comparativa	Dosis diaria (µg)*	5		10		20		50		50			
	N	9		9		9		9		9			
	Media	3,56		3,33		2,39		2,72		2,11			
	Mediana	4,0		5,0		2,0		2,0		2,0			
	Mínimo	0,0		0,0		0,0		0,0		0,0			
	Máximo	12,0		9,0		6,5		7,5		7,0			
Composición de la invención	Dosis diaria (µg)*	5	5	10	10	20	20	40	40	70	70	100	100
	N	59	59	57	57	56	56	55	55	55	55	52	52
	Media	0,41	0,50	0,62	0,62	0,57	0,50	0,63	0,69	0,51	0,51	0,59	0,75
	Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

## ES 2 768 716 T3

	Mínimo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Máximo	4,8	6,8	6,5	7,5	7,8	7,3	9,5	9,0	7,3	6,3	7,0	7,0
*dosis diaria teórica; algunos pacientes pueden haber recibido la siguiente dosis más baja si se han observado previamente grandes reacciones													

Inesperadamente el uso de la composición de trehalosa/manitol dio como resultado una reducción del diámetro del habón.



**REIVINDICACIONES**

1. Preparación farmacéutica que comprende
  - 5 - de 10 a 200 µg/ml de fragmentos de una estructura antigénica que induce una reacción alérgica
  - del 2 al 6% (p/v) de manitol
  - del 0,5 al 2% (p/v) de trehalosa
  - 10 - agua,

en la que la cantidad de proteínas de choque térmico es menos de 1 ng/ml, en la que los fragmentos de una estructura antigénica son alérgenos hidrolizados preparados mediante hidrólisis enzimática de la estructura antigénica, y en la que al menos el 70% en peso de los fragmentos están entre 1.000 y 10.000 Da.
- 15 2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la concentración de fragmentos de una estructura antigénica que induce una reacción alérgica es de 50 a 200 µg/ml.
- 20 3. Preparación farmacéutica según las reivindicaciones 1 ó 2 que comprende además agentes tamponantes, preferiblemente tampón fosfato.
- 25 4. Preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la preparación farmacéutica está en forma para inyección subcutánea.
5. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los alérgenos hidrolizados pueden obtenerse mediante un método que comprende las etapas de:
  - 30 a) extraer una fuente de alérgenos que comprende proteínas alergénicas para formar un extracto,
  - b) purificar el extracto para retirar componentes no proteicos para formar un extracto purificado,
  - 35 c) desnaturalizar el extracto purificado con un primer agente de desnaturalización para formar un extracto desnaturalizado purificado,
  - d) refinar el extracto desnaturalizado purificado para retirar impurezas para formar un extracto desnaturalizado refinado,
  - 40 e) desnaturalizar el extracto desnaturalizado refinado con un segundo agente de desnaturalización para formar una mezcla de alérgenos desnaturalizados, e
  - f) hidrolizar la mezcla de alérgenos desnaturalizados para formar alérgenos hidrolizados.
- 45 6. Preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que las estructuras antigénicas son alérgenos de leche, alérgenos de veneno, alérgenos de huevo, alérgenos de hierba, alérgenos de césped, antígenos de polen de césped, alérgenos de árbol, alérgenos de arbusto, alérgenos de flores, alérgenos de grano, alérgenos de hongos, alérgenos de fruta, alérgenos de baya, alérgenos de nuez, alérgenos de semillas, alérgenos de frijol, alérgenos de pescado, alérgenos de mariscos, alérgenos de carne, alérgenos de especias, alérgenos de insectos, alérgenos de ácaro, alérgenos de animales, alérgenos de caspa de animales y alérgenos de Hevea brasiliensis.
- 50 7. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la preparación es para su uso en un tratamiento de alergia que comprende al menos dos inyecciones en un paciente en diferentes puntos de tiempo, preferiblemente en la que la preparación es para su uso en un tratamiento que comprende de 2 a 20 inyecciones con cantidades crecientes de la preparación.
- 55 8. Vial o un dispositivo de aplicación que comprende de 0,2 a 1,5 ml de la preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 60 9. Dispositivo de aplicación según la reivindicación 8, en el que los dispositivos de aplicación son jeringuillas.
10. Kit que comprende de 2 a 30 viales o dispositivos de aplicación según la reivindicación 8.
- 65 11. Preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método

de tratar alergia que comprende administrar a un paciente mediante una inyección subcutánea, una dosis acumulada de 40  $\mu\text{g}$  a 1000  $\mu\text{g}$  de fragmentos de una estructura antigénica en una o más sesiones de inyección.

- 5 12. Preparación para su uso según la reivindicación 11, en la que las sesiones de inyección se realizan en intervalos de 3 a 10 días.
- 10 13. Preparación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, en la que dos inyecciones subcutáneas se realizan en las mismas sesiones de inyección en diferentes lugares del cuerpo del paciente, preferiblemente en la que los dos diferentes lugares son en los brazos de un paciente.
14. Preparación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que el tratamiento se repite cada año.