

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 399**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61B 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2014 PCT/EP2014/068236**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15028541**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2014 E 14755836 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3038705**

54 Título: **Dispositivo de suministro de antígeno**

30 Prioridad:

28.08.2013 GB 201315288

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

10.08.2020

73 Titular/es:

**PCI BIOTECH AS (100.0%)
Ullernchaussen 64
0379 Oslo , NO**

72 Inventor/es:

**HØGSET, ANDERS;
WALDAY, PER EDVARD y
EIVINDVIK, KRISTIN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 778 399 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

Dispositivo de suministro de antígeno

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un dispositivo de suministro de antígeno para activar la ruptura inducida por luz de vesículas endocíticas en células diana de un paciente, para efectuar el suministro de un antígeno administrado.

10 Introducción

Es conocido el suministro de un antígeno a un paciente mediante la administración del antígeno en una zona de la piel del paciente junto con un agente fotosensibilizante, lo que permite que con el tiempo el antígeno y el agente fotosensibilizante migren hasta las células diana en la dermis u otro tejido, donde las vesículas endocíticas que contienen el antígeno se forman en las células diana, y luego se enfoca una luz sobre la piel del paciente para desencadenar la ruptura de estas vesículas endocíticas y, de este modo, se suministra el antígeno al citosol de las células diana.

20 Habitualmente, se produce un retraso de hasta 36 horas o más entre la administración del antígeno y el agente fotosensibilizante (sistémicamente) y la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas, para dar tiempo a que los componentes se abran camino hasta las células diana y sean transportados al interior de las células por endocitosis, para formar las vesículas endocíticas. Actualmente, se utiliza una fuente de luz independiente, por ejemplo, proporcionada en el centro médico donde se administra el antígeno, que normalmente será operada por personal médico especializado, para proporcionar la luz para activar la ruptura de las vesículas endocíticas. El paciente que recibe el antígeno deberá esperar en el centro médico o regresar al mismo para recibir el tratamiento con luz.

30 Existe el riesgo de que el paciente no pueda acudir a esta última parte del ciclo de activación, o que reciba la luz demasiado pronto o demasiado tarde después de un tiempo prescrito, es decir, cuando la actividad del agente fotosensibilizante ya no sea óptima, ya sea como resultado de errores humanos o por demoras a la hora de tratar al paciente. Dichas variaciones en el procedimiento podrían tener implicaciones en el suministro del antígeno y en la fiabilidad de la respuesta creada por el mismo.

35 Sería deseable proporcionar un dispositivo que pueda simplificar el suministro del antígeno a los pacientes y reducir potencialmente la dependencia de dichos centros médicos.

40 El documento WO 95/25563 A1 da a conocer un dispositivo que proporciona a un paciente un régimen de terapia láser preprogramado para mejorar la cicatrización de heridas, úlceras y fracturas, reducir el desarrollo de tejido cicatricial, aliviar las articulaciones rígidas, y para la terapia fotodinámica en la que se destruyen las células cancerosas que han absorbido productos químicos fotosensibles. El dispositivo comprende un vendaje flexible, una fuente de alimentación, un diodo láser y un medio de control programable para habilitar selectivamente el diodo láser durante un periodo de tiempo predeterminado, a intervalos predeterminados. Se proporciona un periodo de tiempo antes de iniciar el tratamiento con láser para permitir el tiempo suficiente para colocar el dispositivo terapéutico correctamente en el cuerpo del paciente, antes de iniciar la terapia con láser.

45 El documento US 2006/173514 da a conocer un sistema en donde se administran a un paciente fotosensibilizantes conjugados con agentes de direccionamiento, tales como anticuerpos, liposomas o microesferas. Posteriormente, se fija un vendaje emisor de luz a la piel del paciente para activar dichos fotosensibilizantes.

50 Sumario de la invención

Así, de acuerdo con un primer aspecto, se proporciona un dispositivo para activar la ruptura inducida por luz de vesículas endocíticas en células diana de un paciente para efectuar el suministro de un antígeno administrado al citosol en las células diana. El dispositivo está adaptado para que un paciente lo lleve puesto sobre una zona de la piel donde se hayan administrado o se vayan a administrar un antígeno y un agente fotosensibilizante. El dispositivo comprende una superficie posterior que está configurada para usarse contra la piel del paciente, una parte de retención para retener el dispositivo en su sitio sobre la zona de la piel del paciente durante un ciclo de activación, una fuente de luz dispuesta para iluminar la zona de la piel del paciente desde la superficie posterior del dispositivo, un sistema de control para controlar el funcionamiento de la fuente de luz tras iniciar el ciclo de activación, y una fuente de alimentación para alimentar la fuente de luz y el sistema de control. El sistema de control está configurado para variar la salida de la fuente de luz con respecto al tiempo, de acuerdo con una secuencia de salida preconfigurada. La secuencia de salida incluye una etapa inicial de al menos seis horas donde la salida de la fuente de luz se establece en cero o, generalmente, por debajo de la que podría suministrar una dosis de luz que pueda activar la ruptura inducida por la luz de las vesículas endocíticas. Esto sirve para permitir que el antígeno y el agente fotosensibilizante lleguen a las células diana. La secuencia de salida también incluye una etapa posterior donde la salida de la fuente de luz se establece de manera que se suministre una dosis de luz que active la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas. Esto sirve para efectuar el suministro del antígeno administrado al citosol de las células diana. La dosis

de luz es de al menos 0,05 J/cm² y se suministra durante un periodo de entre 5 minutos y 15 horas a una intensidad de 0,5 W/cm², o menos.

5 El dispositivo ofrece muchos beneficios. Dado que el paciente lo lleva puesto durante un periodo prolongado, que va desde el comienzo de un ciclo de activación cuando se administra (o poco después de administrar) un antígeno, que podría ser una vacuna, hasta después de efectuar la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas, el suministro del antígeno administrado puede controlarse de manera más cuidadosa, en particular sin requerir la intervención de especialistas en centros médicos.

10 El sistema de control está configurado para variar la salida de la fuente de luz con respecto al tiempo de acuerdo con una secuencia de salida preconfigurada, es decir, la salida de la fuente de luz está completamente automatizada una vez que se inicia el ciclo de activación. La secuencia de salida puede establecerse de acuerdo con el antígeno particular a suministrar y/o el agente fotosensibilizante utilizado para efectuar la ruptura inducida por luz. Una vez que se inicia el ciclo de activación, el paciente no tiene que tomar más medidas para garantizar el suministro adecuado del antígeno. Así, esto puede evitar posibles problemas que pudieran ser resultado de un error humano o retrasos en el tratamiento del paciente.

20 El dispositivo ofrece un potencial significativo como solución para suministrar un antígeno de manera fiable a un gran número de pacientes, que no tengan acceso a centros médicos, por ejemplo, en áreas remotas o países del tercer mundo, o cuando sea conveniente evitar la participación de centros médicos.

25 El dispositivo está dispuesto preferentemente para que sea desechable, por ejemplo, para que el paciente pueda usarlo una vez y tirarlo. También podría estar dispuesto para su devolución al fabricante o distribuidor (p. ej., el centro médico o departamento gubernamental) para recargarlo y que otro paciente pueda utilizar el mismo.

30 El dispositivo puede tener la forma de un parche electrónico, un reloj o pulsera, o algún otro dispositivo que pueda llevarse puesto en una parte apropiada del cuerpo, por ejemplo, una muñeca, un brazo, un hombro, una pierna, un tobillo, etc., donde sea cómodo llevarlo puesto de manera continua durante un periodo prolongado, p. ej. durante más de tres horas y posiblemente hasta 96 horas o así, más preferentemente de 6 a 48 horas.

35 La parte de retención puede ser una correa, por ejemplo, que incorpore una hebilla de ajuste, un cierre, un mecanismo de ajuste, un material de broche y corchete o algún otro sistema reconectable, p. ej. similar a las correas de reloj conocidas, para ajustar la longitud de la una o más correas para ajustar el dispositivo de forma segura al paciente. La parte de retención puede comprender una red más amplia de material que el paciente lleve puesta alrededor de una extremidad, por ejemplo, a modo de manga o manguito, o también es concebible que tuviera forma de guante o calcetín. La parte de retención también puede comprender un adhesivo para adherir el dispositivo, por lo menos temporalmente, a la piel del paciente. Esto puede ser adicionalmente a otras medidas para mantener el dispositivo en su sitio durante el ciclo de activación.

40 El antígeno puede administrarse en la zona de la piel del paciente antes de que el paciente se ponga el dispositivo. Por ejemplo, puede pasarse un hisopo que contenga el antígeno por la zona de la piel del paciente, o puede aplicarse una crema que contenga el antígeno en la zona de la piel del paciente, antes de usar el dispositivo. El agente fotosensibilizante puede administrarse simultáneamente con el antígeno mediante la administración de una preparación farmacéutica que contenga tanto el antígeno como el agente fotosensibilizante. En algunos casos, puede ser más deseable administrar el antígeno y el agente fotosensibilizante por separado. Pueden administrarse componentes adicionales, tales como uno o más adyuvantes, por ejemplo, con uno u otro de entre el antígeno y el agente fotosensibilizante, o con ambos. También puede administrarse más de un antígeno en la zona de la piel, posiblemente en diferentes momentos. De manera similar, puede administrarse más de un agente fotosensibilizante, posiblemente en diferentes momentos o simultáneamente.

50 El antígeno y/o el agente fotosensibilizante puede estar presente en una forma que retrase su liberación en el cuerpo, por ejemplo, puede combinarse con una sustancia o encapsularse dentro de un recubrimiento soluble.

55 Preferentemente, el dispositivo incluye una porción de administración de fármaco para administrar el antígeno y/o el agente fotosensibilizante. La porción de administración de fármaco puede proporcionarse en la parte posterior del dispositivo, cerca de la zona de piel del paciente o en contacto con la misma cuando éste lleve puesto el dispositivo.

60 En un ejemplo, la porción de administración de fármaco comprende un parche que puede liberar, de manera controlada, el antígeno y el agente fotosensibilizante, de forma secuencial o simultánea. Este parche puede tener la forma de un gel o crema a proporcionar dentro de un bolsillo de la parte posterior del dispositivo. Más preferentemente, el parche comprende microagujas y puede montarse en un mecanismo para desplegar las microagujas.

65 Estas microagujas pueden recubrirse en una preparación farmacéutica que contenga el antígeno y el agente fotosensibilizante (y posiblemente otros componentes tales como un adyuvante o estabilizador), o las microagujas pueden estar fabricadas con la propia preparación farmacéutica, preferentemente en combinación con un polímero soluble que puede proporcionar la estructura sólida de las microagujas. De esta manera, la preparación farmacéutica

puede depositarse dentro de la piel a través del suministro físico del recubrimiento o mediante la disolución de las microagujas. En otro ejemplo, las microagujas pueden conectarse con un depósito de una preparación farmacéutica que contenga el antígeno y el agente fotosensibilizante, ya sea mezclado o almacenado por separado, a suministrar posteriormente al paciente a través de conductos dentro de las microagujas.

5 El sistema de control puede configurarse de modo que la acción de administrar al menos el antígeno y/o el agente fotosensibilizante inicie el ciclo de activación. Esto puede lograrse de manera automática, por ejemplo, presionando un botón en el dispositivo para administrar el antígeno y/o el agente fotosensibilizante que también inicie el ciclo de activación en el sistema de control. La acción de presionar el botón también puede desplegar una microaguja o parche de microagujas en la zona de la piel del paciente. En otro ejemplo, una tira protectora puede cubrir el antígeno y/o el agente fotosensibilizante para sellarlo de las condiciones ambientales, y la acción de retirar la tira protectora puede iniciar el ciclo de activación, p. ej. a través de la activación de un contacto en un circuito de activación. La retirada de la tira protectora también puede dejar al descubierto áreas de adhesivo para ayudar a asegurar el dispositivo al paciente.

15 En un ejemplo adicional, el paciente podría tener que seguir un conjunto de instrucciones que aparezcan en una pantalla del dispositivo, y la acción de presionar un botón en respuesta a una instrucción puede iniciar el ciclo de activación. La opción de iniciar el ciclo de activación presionando un botón se usa preferentemente cuando el antígeno y/o el agente fotosensibilizante se ha administrado antes de ponerse el dispositivo.

20 La fuente de luz puede comprender un dispositivo electrónico emisor de luz, tal como un LED, lámpara o dispositivo láser, por ejemplo, un diodo láser. La fuente de luz puede comprender uno o más de dichos dispositivos electrónicos emisores de luz, que pueden ser todos iguales o tener diferentes propiedades de emisión. La luz puede suministrarse a la piel del paciente directamente desde la fuente de luz, o puede transmitirse mediante una guía de luz. En un ejemplo donde el dispositivo está provisto de una porción de administración de fármaco en forma de microagujas, las propias microagujas mismas pueden actuar como guías de luz para transmitir la luz a las células diana.

25 Se selecciona una fuente de luz apropiada de acuerdo con el agente fotosensibilizante y las células diana, es decir, una con un espectro de emisión correspondiente a las propiedades de absorción del agente fotosensibilizante y una salida lo suficientemente elevada como para lograr la dosis de luz requerida para romper las membranas endosómicas. La fuente puede emitir luz en el espectro visible, o emitir luz cercana al espectro visible, de acuerdo con los requisitos del agente fotosensibilizante. Lo más preferente es que la emisión esté dentro del espectro visible, ya que esto evita preocupaciones adicionales de salud y seguridad. En un ejemplo, la fuente puede emitir luz en la región azul del espectro. En otro, por ejemplo, donde el objetivo son células más profundas, puede usarse una luz roja para activar la ruptura inducida por luz dentro de las células diana.

30 La salida de luz puede comprender un pico de emisión único o varios picos de emisión. En un ejemplo adicional, el dispositivo puede incorporar más de un tipo de fuente de luz para activar la ruptura inducida por luz de la vesícula endocítica en diferentes tipos de células diana, por ejemplo, células a diferentes profundidades dentro de la estructura tisular de la piel. En otro, la fuente de luz con la pluralidad de picos de emisión puede activar una primera reacción de oxidación en un primer agente fotosensibilizante y una segunda reacción de oxidación en un segundo agente fotosensibilizante.

35 La superficie posterior del dispositivo está configurada para llevarse puesta contra la piel del paciente. Por ejemplo, la superficie posterior puede estar conformada para adaptarse a la curvatura normal de la piel en la zona particular. Puede estar proporcionada por una carcasa que encierre la porción de administración de fármaco y/o la fuente de luz, de modo que estas partes no sean visibles cuando se lleve puesto el dispositivo. Puede resultar deseable proporcionar una retroalimentación o señal visual al paciente cuando se active la fuente de luz, p. ej. a través de un resplandor visible desde debajo del dispositivo.

40 El dispositivo también contiene una fuente de alimentación. La fuente de alimentación puede tener la forma de una batería o paquete de baterías dentro de una carcasa del dispositivo. También se prevé que la fuente de alimentación se proporcione en una segunda carcasa que esté conectada a una primera carcasa a través de un cable eléctrico, por ejemplo, donde resulte preferible llevar puesta la fuente de alimentación, que puede ser relativamente pesada, por separado de la parte del dispositivo que contenga la fuente de luz.

45 En un ejemplo, la acción de retirar una tira aislante de entre los contactos de una batería y un contacto captador eléctrico, o conectar, de alguna otra manera, la fuente de alimentación, inicia el ciclo de activación en el sistema de control.

50 El sistema de control puede comprender un circuito lógico cableado o, más preferentemente, puede comprender un controlador programable que esté preconfigurado con un conjunto de instrucciones para variar y controlar la salida de la fuente de luz con respecto al tiempo de acuerdo con una secuencia de salida. Puede ser que esas instrucciones no sean ajustables, por lo que la siguiente secuencia de salida estará completamente preestablecida en el dispositivo. En otros ejemplos, la secuencia de salida puede estar dictada por una combinación de instrucciones y señales de entrada almacenadas previamente, p. ej., a partir de la retroalimentación que se obtenga durante el ciclo de activación. Las

señales de entrada pueden indicar la migración del agente fotosensibilizante u otro componente (p. ej., a través del monitoreo de fluorescencia), la oxidación del agente fotosensibilizante (p. ej., nuevamente a través del monitoreo de cambios en la fluorescencia), o puede indicar la absorción de luz por parte de la piel del paciente, con el fin de tener en cuenta estos factores para ajustar finamente la salida de la fuente de luz y garantizar así el suministro óptimo del antígeno para un paciente determinado. Así, el sistema de control puede comprender algoritmos basados en tales señales de entrada que ajusten la secuencia de salida automáticamente, por ejemplo, extendiendo un periodo mínimo de retraso de acuerdo con la fluorescencia monitorizada, p. ej. cuando la migración sea más lenta que un umbral, o extendiendo el periodo de iluminación o aumentando la intensidad de la fuente de luz, p. ej., cuando la fluorescencia del agente fotosensibilizante no haya disminuido como se esperaba o cuando la absorción por parte de la piel del paciente exceda un nivel umbral.

Los algoritmos pueden comprender criterios tales como una intensidad de luz de salida mínima de la fuente de luz y la duración de la iluminación, que pueden servir para definir la dosis de luz requerida para una profundidad determinada de la piel. La dosis de luz requerida puede variar de acuerdo con la intensidad de salida seleccionada de la fuente de luz. Por ejemplo, podría ser menor para las dosis de luz que se suministren durante un periodo más largo en comparación con un periodo más corto, aunque la intensidad reducida requerida para administrar la dosis de luz durante un periodo más largo puede ser más cómoda para el paciente. La intensidad puede seleccionarse para un agente fotosensibilizante dado, por ejemplo, uno puede tener mejores propiedades de absorción para la fuente de luz o puede ser más fácil de activar que otro agente fotosensibilizante.

El sistema de control está preconfigurado para que la secuencia de salida incluya una etapa inicial una vez que se ha iniciado el ciclo de activación, cuando se establece la salida de la fuente de luz en cero (es decir, la fuente de luz está apagada o la luz está completamente apantallada) o, generalmente, por debajo de una intensidad que pueda activar la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas de las células diana. Esto sirve para proporcionar tiempo para que el antígeno y/o el agente fotosensibilizante lleguen a las células diana. También será necesario, por supuesto, que el antígeno haya sido absorbido por las células diana a través de la endocitosis para formar las vesículas endocíticas que contienen el antígeno.

La activación del agente fotosensibilizante es una combinación tanto de la intensidad de la luz emitida como del tiempo durante el cual se irradia la luz. Así, por "generalmente por debajo" se entiende que la intensidad deberá permanecer por debajo de aquella que pueda activar la ruptura inducida por luz o, en caso de que deba pulsarse por encima de este nivel, hacerlo solo durante un tiempo que tenga un efecto perjudicial insignificante para el agente fotosensibilizante.

Si bien la exposición prematura del agente fotosensibilizante a la luz puede causar un deterioro en su efectividad, en algunos casos puede resultar beneficioso proporcionar uno o más pulsos de luz, idealmente a un nivel inferior al que puede activar la ruptura inducida por luz, durante esta etapa inicial. Cuando, por ejemplo, también se administre un adyuvante, tal pulso de luz de preactivación podría mejorar la respuesta del paciente al antígeno.

Como el dispositivo se usa durante todo el periodo del ciclo de activación, el dispositivo en sí también ayudará a proteger la zona de la piel donde se han administrado el antígeno y el agente fotosensibilizante. Esto no solo mantiene la luz natural fuera de esta zona durante el ciclo de activación, sino que también puede ayudar a proteger esa zona contra la entrada de suciedad, etc., lo que podría causar un riesgo de infección.

El sistema de control también está preconfigurado de modo que la secuencia de salida incluya una etapa posterior donde la salida de la fuente de luz se establece a una intensidad superior a la que puede activar la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas. Esta es la etapa de la secuencia de salida que efectúa el suministro del antígeno administrado dentro de las células diana al provocar la ruptura de las vesículas endocíticas que contienen el antígeno y, por lo tanto, suministra el antígeno al interior de la célula. El periodo de tiempo a tal intensidad para la fuente de luz dependerá de muchos factores, tales como la intensidad de la luz utilizada, el tipo de agente fotosensibilizante, las células diana, etc.

El dispositivo puede estar provisto de una alarma, tal como una alarma audible o una señal visual, tal como una luz o una pantalla de color, para indicar que se ha completado el ciclo de activación y que el paciente puede retirar el dispositivo.

El sistema de control también está configurado preferentemente para que apague la fuente de luz una vez que se haya completado el ciclo de activación.

La invención se define en las reivindicaciones, dándose a conocer otras realizaciones, métodos y ejemplos únicamente con fines ilustrativos.

Breve descripción de los dibujos

Se describirán ahora con mayor detalle ciertas realizaciones preferidas, solo a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

Las Figuras 1a a 1d ilustran esquemáticamente el proceso detrás del suministro de fármacos dirigido por luz;
 La Figura 2 ilustra un ejemplo de un espectro de emisión de luz de una fuente de luz de la técnica anterior;
 Las Figuras 3a y 3b ilustran una primera realización del dispositivo desde el frente y desde el lado, respectivamente;
 La Figura 4 ilustra una vista en perspectiva de una realización adicional;
 La Figura 5 ilustra una vista en perspectiva de otra realización que usa una manga para mantener el dispositivo en su sitio;
 Las Figuras 6a a 6c ilustran ejemplos de superficies posteriores de tres dispositivos adicionales;
 La Figura 7 ilustra ejemplos de disposiciones de microagujas que podrían usarse en la porción de administración de fármaco; y
 Las Figuras 8a a 8d ilustran ejemplos de secuencias de salida a seguir por el sistema de control para el funcionamiento de la fuente de luz.

Descripción detallada

La tecnología de la técnica anterior para el suministro de fármacos dirigido por la luz fue desarrollada por PCI Biotech AS, para introducir moléculas terapéuticas en una forma biológicamente activa, específicamente en células enfermas. Las moléculas se introducen en la célula por endocitosis, y esto puede incluir la mayoría de los tipos de macromoléculas (tales como proteínas y ácidos nucleicos), fármacos transportados por anticuerpos o nanopartículas, así como algunos fármacos de moléculas pequeñas.

La base de la tecnología es una ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas, liberando moléculas endocitosadas en el citosol celular, desde donde pueden alcanzar su objetivo de acción intracelular, realizando su potencial terapéutico. El proceso utiliza agentes fotosensibilizantes que se localizan específicamente en las membranas de las vesículas endocíticas, abriendo estas membranas mediante un proceso oxidativo tras la iluminación.

El proceso detrás del suministro de fármacos se ilustra con referencia a las Figuras 1a a 1d, que ilustran un proceso de suministro sistémico de fármacos conocido. En la Figura 1a, se muestran el agente fotosensibilizante (S) y el fármaco (D) a medida que se inyectan en el cuerpo y son transportados por el torrente sanguíneo hasta la célula diana, que contenga la molécula diana terapéutica (T). En la Figura 1b, se muestran el agente fotosensibilizante y el fármaco a medida que son absorbidos por la célula, pero el fármaco no puede alcanzar el objetivo, ya que está encapsulado en un endosoma (con el agente fotosensibilizante en la membrana). En la Figura 1c, se iluminan las células diana y esta iluminación activa el agente fotosensibilizante en la membrana del endosoma. Se destruye la membrana y se libera el fármaco. Como se muestra en la Figura 1d, la molécula del fármaco puede unirse entonces a su objetivo terapéutico, iniciando una respuesta terapéutica.

En tales procesos de suministro sistémico de fármacos, el agente fotosensibilizante se activa mediante una fuente de luz independiente después de haber administrado el antígeno y el agente fotosensibilizante y de haberles dado tiempo suficiente para alcanzar las células diana. Esto sucede habitualmente en algún momento cercano a las 96 horas posteriores a la administración de los fármacos, dependiendo de la combinación de antígeno y/o agente fotosensibilizante y las células diana involucradas.

Un ejemplo de una fuente de luz de la técnica anterior es la comercializada con el nombre LumiSource®, que es una fuente de luz independiente comercializada por PCI Biotech AS. Está diseñada específicamente para proporcionar una iluminación homogénea de células vivas en un entorno in vitro. La lámpara comprende tubos de luz con reflectores diseñados para proporcionar tasas de fluencia estables, y homogéneas, sobre un área de iluminación definida de 45 x 17 cm. Además de los tubos, la lámpara también comprende una placa superior extraíble y un obturador. La lámpara LumiSource® está provista de 4 tubos de luz (4 x 18W Osram L 18/67, azul) que emiten principalmente luz azul con una longitud de onda máxima de aproximadamente 435 nm. Estos tubos de luz están diseñados para su uso con la tecnología PCI anteriormente descrita, junto con el agente fotosensibilizante TPPS_{2a} (disulfonato de meso-tetrafenil porfirina) LumiTrans® (también comercializado por PCI Biotech AS). Otro agente fotosensibilizante podría ser TPCS_{2a} (disulfonato de meso-tetrafenilclorina - Amphinex) que también se activa con luz azul. La emisión de luz de la lámpara LumiSource® se selecciona para la excitación óptima del agente LumiTrans® (véase la Fig. 2, que ilustra un espectro de emisión ejemplar para tubos de luz estándar (4 x 18W Osram L 18/67, azul). A modo de ejemplo, la irradiancia del área de iluminación en el centro del campo en esta fuente de luz de la técnica anterior es de aproximadamente 13,5 mW/cm² (medida con un dispositivo IL 1700 Research Radiometer de International Light).

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona un dispositivo que un paciente puede llevar puesto para efectuar la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas en células diana del paciente. De esta manera, puede lograrse el suministro dirigido por luz de un antígeno administrado al paciente (p. ej., una vacuna, que puede promover una respuesta de salud en el paciente sin la intervención de un médico especialista).

En un ejemplo, ilustrado en la Figura 3a, el dispositivo 1 tiene sustancialmente la forma de un reloj. La Figura 3b muestra un alzado lateral del dispositivo 1 en la Figura 3a. Está destinado a que un paciente lo lleve puesto durante un periodo prolongado de tiempo contra una zona de la piel donde se haya administrado o vaya a administrarse un

antígeno y un agente fotosensibilizante.

En la realización, el dispositivo 1 comprende una carcasa 2 que tiene una apariencia que no es muy diferente de una carcasa de reloj convencional. Está provista de una parte de retención, por ejemplo, unas correas 3a y 3b para mantener el dispositivo 1 en su sitio. El dispositivo 1 puede asegurarse, por ejemplo, en la muñeca del paciente, pero igualmente puede asegurarse en el brazo, el tobillo o la pierna del paciente según se prefiera. Una zona preferida del paciente es la parte superior de su brazo, donde se encuentra con la base del complejo del hombro. Para tales zonas, puede ser necesaria una disposición de correa diferente para asegurar el dispositivo 1 cómodamente al paciente (por ejemplo, como se muestra en la Figura 4).

En la Figura 3a, las correas 3a, 3b mostradas, son similares a correas de reloj tradicionales, pero podrían adoptar muchas formas diferentes. En el ejemplo, se proporcionan unos orificios 4 en una correa 3b para recibir un pasador 5 de una hebilla ajustable 6 proporcionada en un extremo de la otra correa 3a, para proporcionar una gama de posiciones de ajuste/apriete. Por supuesto, podrían usarse otras formas de atado, por ejemplo, cordones que se aten alrededor del paciente, diferentes formas de mecanismo de cierre que se conecten o sean ajustables para cambiar el tamaño de la parte de retención, el uso de materiales de broche y corchete en correas opuestas o partes que formen una conexión totalmente ajustable (Figura 4), etc. son solo algunas de las posibilidades. La longitud de las correas deberá ser lo suficientemente flexible para adaptarse a todos los tamaños de paciente que puedan encontrarse. También se prevé que la carcasa 2 del dispositivo 1 pueda integrarse en una manga o manguito, por ejemplo, que sea preferentemente elástico para su uso en una extremidad del paciente (Figura 5), posiblemente con la ayuda de una correa ajustable para apretarlo cuando esté colocado en el paciente. También puede proporcionarse un parche adhesivo para pegar el dispositivo 1 temporalmente al paciente.

En la superficie frontal 7 del dispositivo 1, es decir, la superficie que ve el paciente, puede haber una pantalla 8 que muestre el tiempo restante 9 o el tiempo que ha transcurrido del ciclo de activación, a modo de retroalimentación visual para el paciente. La superficie frontal 7 del dispositivo también puede estar provista de un botón 10 para iniciar el ciclo de activación y/o controlar de otra manera el dispositivo 1. La forma y la posición de la pantalla 8 y/o el botón 10, por supuesto, no se limitan a las mostradas y pueden comprender otras formas y disposiciones; por ejemplo, en vez de una pantalla numérica, la pantalla 8 puede proporcionar una ilustración gráfica del estado del ciclo de activación, o el botón 10 (o botones), cuando esté/n presente/s, puede/n proporcionarse sobre una superficie lateral del dispositivo 1 en vez de la superficie frontal 7.

El dispositivo 1 también podría comprender una pantalla táctil en vez de botones. También podría comprender una placa protectora o activarse mediante un mando a distancia, si se prefiere que el paciente no tenga acceso a dichos botones una vez que se haya iniciado el ciclo de activación.

La superficie posterior 11 del dispositivo 1 está configurada para que el paciente la lleve puesta contra su piel. Dependiendo del tamaño del dispositivo 1, la superficie posterior 11 puede ser plana como un reloj convencional o puede ser cóncava en una o dos dimensiones, para ajustarse a los contornos del cuerpo del paciente (en la Figura 3b, el dispositivo 1 está curvado en una dirección longitudinal pero también puede tener curvatura en la dirección de anchura). Deberá ser cómodo llevarlo puesto de manera continua durante un periodo prolongado, por ejemplo, entre 3 y 100 horas, más preferentemente de 6 a 48 horas, aunque en algunas circunstancias puede ser necesario llevar puesto el dispositivo 1 durante más tiempo.

La Figura 4 muestra otra realización preferida que está destinada a llevarse puesta en la parte superior del brazo de un paciente. En esta realización, las correas 3a, 3b están destinadas a ajustarse alrededor de la parte superior del brazo, donde el músculo deltoides llega al bíceps, y estas correas 3a, 3b están conectadas por una correa adicional 3c que se ajusta sobre el hombro. Las correas 3a, 3b de brazo están provistas de parches de tipos opuestos de material de broche/corchete 12a, 12b que pueden solaparse entre sí para sujetar el dispositivo 1 de forma segura contra el brazo del paciente. También serían posibles otras disposiciones de correas y arneses.

En la superficie posterior 11 del dispositivo 1 se proporciona una zona 13 emisora de luz que se lleva puesta contra la piel del paciente. La zona 13 emisora de luz también puede comprender una porción de administración de fármaco, como se explicará con más detalle a continuación.

La Figura 5 muestra una forma de realización preferida adicional donde el dispositivo 1 está incorporado en una manga elástica 3d, que puede estirarse sobre una extremidad. La manga 3d también puede tener la forma de una tira ancha de material que se envuelva alrededor de la extremidad y se mantenga en su sitio con piezas cooperativas de material broche y corchete, de la misma manera que se colocaría un brazalete de monitoreo de la presión arterial alrededor de un brazo de un paciente. En disposiciones adicionales, también pueden proporcionarse una o más correas alrededor de la manga para apretar la misma.

En la realización de la Figura 5, la carcasa 2 está provista de un botón 10 para iniciar el ciclo de activación. También está provista de una luz 14 para indicar cuándo ha finalizado el ciclo de activación (podría comprender un LED verde, por ejemplo, para indicar al paciente que es seguro retirar el dispositivo 1) o para indicar en qué etapa se encuentra el dispositivo 1 (podría brillar con un primer color para indicar que está listo para usarse o que se ha iniciado el ciclo

de activación, y emitir luz de un segundo color cuando se complete el ciclo de activación). En vez de proporcionar la luz 14, el propio botón 10 u otra parte del dispositivo 1 podría iluminarse.

5 Cualquiera de los dispositivos 1 descritos también puede incluir una alarma audible, y/o un dispositivo vibratorio para proporcionar una alarma física, para indicar cuándo se ha completado el ciclo de activación.

El dispositivo 1 comprende una fuente de luz, que se proporciona dentro de la carcasa 2 y está dispuesta para iluminar la zona de la piel del paciente desde la superficie posterior del dispositivo. Las Figuras 6a a 6c muestran algunas disposiciones ejemplares de la superficie posterior 11 del dispositivo 1.

10 En la Figura 6a, el dispositivo 1 comprende una carcasa ovalada 2. Sobre la superficie posterior 11 se proporcionan dos parches adhesivos 15 para adherir el dispositivo 1 a la piel del paciente durante el ciclo de activación. Estos están dispuestos a cada lado de una zona que tiene cuatro dispositivos 16 emisores de luz, por ejemplo, unidades LED o diodos láser, a modo de fuente de luz que se proporciona dentro de un área que también comprende una porción de administración 17 de fármaco. En un ejemplo donde la porción de administración de fármaco comprende microagujas transparentes, los dispositivos emisores de luz pueden estar montados dentro del dispositivo 1 detrás de las microagujas y emitir su luz a través de las propias microagujas. Alternativamente, las guías de luz dentro de la porción de administración de fármaco pueden dirigir la luz a la piel del paciente.

20 Para evitar molestias por el calor, puede resultar preferible ubicar la una o más fuentes de luz hacia la parte frontal del dispositivo o sobre la misma, y utilizar guías de luz para transmitir la luz hasta la parte posterior del dispositivo y, preferentemente, difundir la luz. De esta manera, puede incorporarse en el diseño del dispositivo una parte de disipación de calor o un disipador de calor, por ejemplo, la parte frontal del dispositivo (que evita el contacto con la piel).

25 En la Figura 6b, se muestra un ejemplo de una superficie posterior 11 para un dispositivo 1 que comprende una carcasa rectangular 2. En este ejemplo, un parche adhesivo 15 rodea un conjunto de dispositivos 16 emisores de luz provistos dentro de una porción de administración 17 de fármaco.

30 En la Figura 6c, se muestra un ejemplo adicional de una superficie posterior 11 para un dispositivo 1 que comprende una carcasa hexagonal 2. En este ejemplo, se proporcionan tres parches adhesivos 15 sobre la superficie posterior 11 para ayudar a mantener sujeto el dispositivo 1 en el paciente. En esta realización, cada una de las tres porciones de administración 17 de fármaco rodea un dispositivo 16 emisor de luz. El dispositivo 16 emisor de luz incluye un difusor de luz en forma de anillo.

35 Adicionalmente, en la Figura 6c se ilustra un sensor 18 proporcionado en la superficie posterior 11. Esto podría servir para controlar propiedades tales como la fluorescencia de un componente o la absorción por parte de la piel, como se explicará con más detalle a continuación. En cualquiera de estos ejemplos podrían proporcionarse uno o más de tales sensores 18.

40 Como se indica en las Figuras 6a a 6c, la carcasa 2, cualquier parche adhesivo 15 (en caso de estar presente), el dispositivo 16 emisor de luz o la porción de administración 17 de fármaco (en caso de estar presente), puede comprender muchas formas y disposiciones diferentes, y no están limitadas a las formas y disposiciones mostradas en los ejemplos. La fuente de luz puede comprender una pluralidad de dispositivos emisores de luz y/o puede dirigir la luz a través de un difusor o guía de luz, para proporcionar un nivel de iluminación más uniforme.

45 La dosis de luz es de al menos $0,05 \text{ J/cm}^2$, p.ej. $0,5\text{-}10 \text{ J/cm}^2$, $1\text{-}7 \text{ J/cm}^2$, o $2,8$ y $4,8 \text{ J/cm}^2$. Preferentemente la dosis de luz es $3,5 \text{ J/cm}^2$. En un conjunto de experimentos, se investigaron dosis de luz de entre $0,24$ y $7,2 \text{ J/cm}^2$ para una fuente de luz LED acoplada a fibra óptica con un pico de emisión de $430\text{-}435 \text{ nm}$ y que produce niveles de irradiancia de $0,05\text{-}20 \text{ mW/cm}^2$, por ejemplo, $2,0 \text{ mW/cm}^2$. Se observaron niveles máximos de respuesta inmune con TPPS_{2a} para dosis de luz de entre $0,48$ y $3,6 \text{ J/cm}^2$.

50 En un ejemplo que no es objeto de la presente invención, la fuente de luz produce luz con una intensidad de al menos 5 mW/cm^2 , más preferentemente al menos 10 mW/cm^2 . Esto podría darse cuando se suministra una dosis de luz durante un periodo de entre 2 y 20 minutos, más preferentemente entre 5 y 10 minutos. Sin embargo, el tiempo de iluminación también podría extenderse para reducir la intensidad. Por ejemplo, si se extendieran los tiempos de iluminación hasta 12 horas, entonces es posible reducir la intensidad a $0,5 \text{ mW/cm}^2$ o menos. Dichos tiempos pueden resultar adecuados para un agente fotosensibilizante tal como TPPS_{2a} usando una fuente de luz con un espectro de emisión que produzca un pico a aproximadamente 435 nm .

55 La intensidad requerida de la fuente de luz dependerá, entre otras cosas, del agente fotosensibilizante particular (p. ej., cuánta luz requiere, ya sea como nivel umbral, cantidad total de energía luminosa u otra característica de activación) y cómo responde al espectro de emisión de la fuente de luz particular (p. ej., la alineación de las características de emisión y absorción). También dependerá de la duración de la iluminación (p. ej., si la dosis de luz se suministra durante un periodo corto o largo) y las características del paciente (p. ej., piel oscura o clara, profundidad de las células diana, etc.).

La fuente de luz puede tener un pico de emisión principal en el espectro visible, p. ej. tener salidas en las regiones roja, amarilla, verde, o azul, más preferentemente en una zona azul o roja del espectro. En un ejemplo preferido, tiene un espectro de emisión sustancialmente similar al ilustrado para la lámpara LumiSource® ilustrada en la Figura 2, con un pico de emisión en el intervalo de 400 a 500 nm, más preferentemente centrado entre 420 y 470 nm con un pico principal de aproximadamente 430 nm (± 10 nm) y preferentemente un pico secundario a 450 nm (± 10 nm). En otros ejemplos, el dispositivo 1 puede incluir dos o más tipos de dispositivo emisor de luz, teniendo cada tipo un espectro de emisión diferente. Otros agentes fotosensibilizantes pueden activarse mediante luz amarilla, verde o roja, por ejemplo. Para la luz roja, una fuente de iluminación adecuada podría ser un diodo láser con un pico de emisión de 652 nm ± 10 nm aproximadamente.

Se han llevado a cabo pruebas utilizando una fuente de LED con picos de emisión en el intervalo de 435 nm a 430 nm. Una ventaja observada en tales fuentes de luz LED es que los LED pueden producir más energía en el intervalo espectral cuando el agente fotosensibilizante tiene un coeficiente de absorción mayor que el observado para las lámparas usadas anteriormente. Esto significa que se requiere menos energía de la fuente de alimentación para lograr un nivel de irradiancia o fluencia prescrito, llevando los niveles requeridos al alcance de las disposiciones de batería convencionales.

El uno o más parches adhesivos en las Figuras 6a a 6c pueden proporcionarse en vez de, o además de, las partes de retención ilustradas en las Figuras 3a a 5 (es decir, el uno o más parches adhesivos podrían ser la única parte de retención). Así, los dispositivos 1 de las Figuras 6a a 6c también pueden comprender una o más correas, bandas, mangas u otra parte de retención para mantener el dispositivo 1 en su sitio sobre el paciente.

La porción de administración 17 de fármaco puede adoptar muchas formas. En un ejemplo, comprende un parche en forma de gel o almohadilla de espuma impregnada que permita transferir el fármaco a la piel del paciente a través del contacto. Más preferentemente, la porción de administración 17 del fármaco comprende una microaguja, más preferentemente un parche de microagujas, para ayudar a administrar el fármaco (p. ej., el antígeno, el agente fotosensibilizante y posiblemente un adyuvante).

La Figura 7 ilustra un intervalo no exhaustivo de estructuras de microagujas 19 conocidas que serían adecuadas para su uso en la porción de administración 17 de fármaco. Pueden usarse conjuntos de cientos de microagujas por centímetro cuadrado del área, sobresaliendo unos cientos de micras desde un sustrato base (p. ej., pueden tener menos de 500 μm de altura, más preferentemente menos de 300 μm), ya sea para perforar o raspar orificios microscópicos en la capa externa de la piel del estrato córneo. Esta es una capa que mide solo 10-20 μm de espesor, pero proporciona la barrera dominante de la piel para la absorción percutánea. Al perforar la piel, la permeabilidad transdérmica aumenta hasta cuatro órdenes de magnitud. Además, la transmisión del antígeno y otros componentes a través de una gran cantidad de puntos a través de la piel del paciente también ayuda a la absorción de estos componentes.

Así, en algunos ejemplos, pueden usarse microagujas sólidas 19 que estén preparadas con recubrimientos secos de antígeno aplicados sobre un vástago de microaguja de metal (u otro material).

Las microagujas también pueden estar preparadas por completo a partir de un polímero que también contenga el antígeno y/o el agente fotosensibilizante y/o adyuvante, siendo lo más preferente un antígeno y un agente fotosensibilizante. Estos pueden fabricarse lo suficientemente resistentes como para insertarlos en la piel. Mediante el uso de polímeros que se degraden o disuelvan de manera segura en la piel, pueden insertarse microagujas en la piel y dejarlas en su sitio durante unos minutos (o más si se desea), después de lo cual las agujas y su carga de antígeno se habrán disuelto en la piel y solo quedará por descartar el revestimiento del dispositivo. Las microagujas transparentes, que no se disuelven, también pueden actuar como guías de luz para guiar la luz desde la fuente de luz al interior del tejido del paciente.

También pueden usarse microagujas huecas, que permitan el flujo de una formulación líquida a través de las microagujas y al interior de la piel. También son apropiadas agujas hipodérmicas que midan de 1,0 a 1,5 mm de longitud, que ofrecen una profundidad de penetración de hasta 1,5 mm, para el suministro intradérmico independientemente del sexo, edad, origen étnico o índice de masa corporal. Una desventaja de estas microagujas huecas es que necesitan almacenar el fármaco líquido en un depósito (a menudo con la complicación adicional de tener que almacenar los componentes por separado) y se requiere un dispositivo de inyección para bombear el fármaco a través del diámetro interior de las microagujas al interior de la piel del paciente.

El sistema más preferido es aquel en el que las microagujas 19 están fabricadas con un antígeno (y agente fotosensibilizante) sólido, y están destinadas a permanecer en su sitio en el paciente y disolverse durante el ciclo de activación. Las microagujas 19 pueden protegerse antes del uso, por ejemplo, con una membrana protectora de tipo lámina o película que se retire antes del uso y pueda mantener la esterilidad del antígeno y otros componentes. Esta lámina o película también puede descubrir el uno o más parches adhesivos cuando estén presentes.

Las microagujas 19 pueden tener la misma profundidad o profundidades diferentes, por ejemplo, cuando el objetivo

sean diferentes tipos de células. El parche también puede comprender más de un tipo de microaguja 19. Por ejemplo, un tipo podría comprender un antígeno y otro comprender un agente fotosensibilizante. Estos pueden tener diferentes alturas y/o comprender diferentes recubrimientos o materiales de sustrato, p. ej., para escalonar la liberación del uno o más antígenos y el uno o más agentes fotosensibilizantes al interior del paciente. En general, el agente fotosensibilizante pasará más rápidamente a las células diana que el antígeno y, por lo tanto, es preferible proporcionar algún medio para retrasar la liberación o ralentizar el movimiento del antígeno. Por ejemplo, el antígeno y/o el agente fotosensibilizante pueden encapsularse dentro de nanopartículas que recubran microagujas o sean parte de la composición de microagujas, e incrustarse dentro de las microagujas de polímero soluble. De manera similar, puede proporcionarse un adyuvante que se encapsule dentro de nanopartículas.

El parche de microagujas 19 puede perforar la piel al presionar el paciente la carcasa 2. En otras realizaciones, presionar el botón 10 puede desplegar las microagujas 19 en el interior de la piel del paciente, ya sea mecánicamente a través de la presión aplicada en el botón 10, que desplaza las microagujas 19 dentro de la carcasa y dentro del paciente, o electrónicamente al activar mediante el botón 10 un circuito electrónico para desplegar las microagujas 19 a través de un dispositivo electromecánico. La acción de presionar el botón 10 también inicia preferentemente el ciclo de activación dentro de un sistema de control del dispositivo 1.

Puede proporcionarse un mecanismo en el dispositivo 1 para indicar cuándo se ha aplicado suficiente presión para desplegar adecuadamente las microagujas. Por ejemplo, el botón 10 puede proporcionar información en forma de un ruido o un movimiento que la persona pueda sentir (p. ej., un chasquido) para indicar que se ha presionado el mismo lo suficiente como para desplegar las microagujas 19, y también puede proporcionarse un mecanismo de embrague para evitar que se aplique demasiada presión. En otra realización, el dispositivo 1 puede cargarse en un aplicador que aplique una cantidad de fuerza preestablecida a medida que se ajusta el dispositivo 1 al paciente, por ejemplo, precargando un resorte de eyección dentro del aplicador que dispare el dispositivo 1 sobre la piel del paciente.

La carcasa 2 también comprende un sistema de control para controlar el funcionamiento de la fuente de luz, en particular una vez que se ha iniciado el ciclo de activación. El sistema de control es preferentemente un controlador programable que está configurado para variar la salida de la fuente de luz con respecto al tiempo, de acuerdo con una secuencia de salida preconfigurada. La secuencia de salida incluye una etapa inicial en la que la salida de la fuente de luz se establece a cero o, generalmente, por debajo de una intensidad que pueda activar la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas. Esto sirve para permitir que el agente fotosensibilizante, y en particular el antígeno, lleguen a las células diana antes de que estén adecuadamente iluminados. La secuencia de salida también incluye una etapa posterior en la que la salida de la fuente de luz se establece a una intensidad superior a la que puede activar la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas. Esto sirve para efectuar el suministro inducido por luz del antígeno administrado en las vesículas de las células diana.

Las Figuras 8a a 8d ilustran cuatro secuencias de salida ejemplares para la fuente de luz durante el ciclo de activación, que muestran la intensidad de salida (I) con respecto al tiempo (t).

En la Figura 8a, t_0 es el inicio del ciclo de activación, que en este caso es el punto donde se han administrado el antígeno y/o el agente fotosensibilizante. Estos se administran preferentemente al mismo tiempo, p. ej., mediante el despliegue de microagujas que comprenden ambos componentes, pero podrían administrarse en diferentes momentos durante el ciclo de activación, representando t_0 el primer componente, o el ciclo de activación podría iniciarse a través de una acción que cause el despliegue del último componente.

El tiempo t_{min} es el periodo mínimo de tiempo requerido para que el antígeno y el agente fotosensibilizante lleguen a las células diana y sean absorbidos en las vesículas endocíticas (el antígeno dentro de la vesícula y el agente fotosensibilizante en la membrana del endosoma). Es un periodo de al menos seis horas. En muchos casos puede ser de doce horas, veinticuatro horas o más. En un ejemplo es de aproximadamente 18 horas (± 2 horas). En la secuencia de salida para la fuente de luz mostrada en la Figura 8a, existe una correspondiente etapa inicial t_1 igual o mayor que t_{min} , en la que no está presente salida alguna de la fuente de luz. La luz puede apantallarse mediante obturadores durante este tiempo o, más preferentemente, la fuente de luz estará apagada. Una vez que ha transcurrido el tiempo t_{min} , luz procedente de la fuente de luz iluminará la zona de la piel del paciente donde se ha administrado el antígeno. La salida de la luz excederá una intensidad I_1 que puede activar la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas, es decir, excederá un umbral de dosis de luz y/o irradiación que provoca una reacción oxidante en el agente fotosensibilizante que rompe la membrana, para liberar el antígeno en el citosol celular. En el ejemplo mostrado, la luz está en un nivel de intensidad I_2 durante un periodo t_2 , donde I_2 es mayor que el valor teórico I_1 , posiblemente un 10 % mayor que I_1 , más preferentemente superior al 15 %, para evitar efectos de borde y asegurar la activación en toda el área. El tiempo de iluminación es de entre 5 minutos y 15 horas, p. ej. de entre 10 y 12 horas, o puede ser bastante corto, por ejemplo, de entre 5 y 30 minutos, o puede estar comprendido entre estos extremos.

El sistema de control puede estar preconfigurado para que se espere un periodo de tiempo establecido correspondiente a t_{min} , o un breve periodo de tiempo posterior al mismo, antes de activar un circuito que encenderá la fuente de luz durante un periodo de tiempo preestablecido correspondiente a t_2 . Al final del ciclo de activación t_f , vuelve a ponerse a cero la salida de la fuente de luz, p. ej., apagando la fuente de luz.

En la Figura 8b, en el periodo entre t_0 y t_{\min} , la secuencia de salida está preconfigurada para emitir un pulso de luz a una intensidad I_3 (dosis de luz y/o irradiancia que sea menor que la intensidad I_1) durante un periodo t_3 . Una iluminación de preactivación del antígeno, en particular cuando se usa un adyuvante, podría proporcionar una respuesta beneficiosa en el paciente. Demasiada intensidad de luz durante este periodo inicial t_1 , sin embargo, puede ser perjudicial para el funcionamiento del agente fotosensibilizante y el suministro del antígeno.

En la secuencia de salida de la Figura 8b, existe un periodo adicional de retraso t_4 antes de emitir el pulso de luz que inducirá la ruptura de las vesículas endocíticas, en este ejemplo, el pulso que tiene una intensidad de $I_2 + \delta I$ durante un periodo t_2 . Durante este periodo t_4 , el dispositivo 1 podría monitorear la extensión de la absorción del agente fotosensibilizante, por ejemplo, a través del monitoreo del cambio en la fluorescencia del agente fotosensibilizante o un marcador, o podría monitorear algún otro indicador del proceso y retrasar el pulso de activación en consecuencia más allá de t_{\min} durante un tiempo t_4 . El dispositivo 1 también puede medir las características de absorción de luz de la piel del paciente, o responder a una entrada en el dispositivo que indique el color de la piel, y ajustar la intensidad de la salida en consecuencia, en este caso aumentando el pulso de activación a una intensidad de $I_2 + \delta I$ (indicando δI un ajuste al nivel de intensidad preconfigurado). En otro ejemplo, el periodo del impulso de activación podría incrementarse desde t_2 a $t_2 + \delta t$ (indicando δt un ajuste a la duración de pulso preconfigurada), por ejemplo, en el caso de piel oscura.

En la secuencia de salida de la Figura 8c, existe un pulso de preactivación inicial durante un periodo de t_5 antes del tiempo t_{\min} . En vez de un perfil de salida cuadrado, este pulso es un perfil en rampa donde la intensidad de la luz aumenta de manera constante durante el periodo t_5 . Este pulso de preactivación inicial podría tener, por supuesto, un perfil diferente o comprender pulsos múltiples según se desee para una respuesta clínica óptima al antígeno. Después del tiempo t_{\min} , se muestran tres pulsos de intensidad I_2 cada uno durante un periodo t_6 , donde t_6 es menor que t_2 . Los pulsos podrían tener, por supuesto, diferentes duraciones, amplitudes o perfiles, o podría haber diferentes tiempos de permanencia entre los pulsos, dependiendo del agente fotosensibilizante utilizado y las células diana.

La Figura 8d muestra un ejemplo adicional donde la fuente de luz emite a baja intensidad (dosis y/o irradiancia de luz) durante la etapa inicial (intensidad I_4), que está bastante por debajo de la intensidad I_1 , emitiéndose la luz desde un punto de inicio t_0 después de un periodo t_7 donde no se emite luz. Esta iluminación de intensidad I_4 puede servir para proporcionar una señal visual al paciente de que el dispositivo está funcionando, y que debe mantenerse en su sitio sobre el punto donde se han administrado el antígeno y el agente fotosensibilizante. El periodo t_7 puede servir, por ejemplo, para dar tiempo a aplicar el antígeno y el agente fotosensibilizante como una pomada para el paciente, así como posiblemente para permitir la instalación del dispositivo 1. El pico de activación tras t_{\min} , en este caso $t_{\min} + t_7$, comprende un perfil redondeado que proporciona en conjunto una intensidad de I_2 durante un periodo de t_2 antes del final en t_r .

Estas cuatro secuencias de salida son ejemplares y no pretenden ser exhaustivas de todas las posibilidades. Las características de las secuencias de salida pueden combinarse e intercambiarse entre sí, incluso si no se mencionan expresamente. De manera similar, los tiempos o perfiles de los pulsos pueden ajustarse según se desee para optimizar la respuesta del paciente al antígeno.

El dispositivo 1 también tiene una fuente de alimentación (no visible en las figuras) para alimentar la fuente de luz y el sistema de control, y preferentemente tiene la forma de una batería interna. Como la batería puede ser uno de los componentes más pesados, también podría estar contenida dentro de una carcasa separada y acoplada al dispositivo 1 con un cable eléctrico. En un ejemplo, se proporciona una tira de material aislante entre un contacto eléctrico de la fuente de alimentación para prolongar la vida útil de la batería, que se retirará durante la instalación del dispositivo 1. También puede usarse la conexión de la fuente de alimentación, p. ej. retirando un disyuntor o enchufando un conector de una fuente de alimentación al dispositivo, etc., para iniciar el ciclo de activación.

El dispositivo 1 es solo para uso externo. Preferentemente, está construido como un artículo de un solo uso, es decir, está destinado a ser utilizado para suministrar el antígeno y luego desecharse. Al tener una fuente de alimentación separable, esto puede facilitar la eliminación adecuada de las piezas. También puede ser posible reciclar parte o la totalidad del dispositivo, p. ej., para reutilizarlo en un paciente diferente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo (1) para activar la ruptura inducida por luz de vesículas endocíticas en células diana de un paciente, para efectuar el suministro de un antígeno administrado al citosol en las células diana, estando el dispositivo adaptado para que un paciente lo lleve puesto en una zona de su piel donde se hayan administrado, o hayan de administrarse, el antígeno y un agente fotosensibilizante, en donde el dispositivo (1) comprende:
- 10 una superficie posterior (11) que está configurada para que el paciente la lleve puesta contra la piel;
una parte de retención (3a, 3b; 3c; 3d; 15) para retener el dispositivo en su sitio sobre la zona de la piel del paciente, durante un ciclo de activación;
una fuente de luz (16) dispuesta para iluminar la zona de la piel del paciente desde la superficie posterior (11) del dispositivo;
un sistema de control para controlar el funcionamiento de la fuente de luz (16) tras iniciar el ciclo de activación; y una fuente de alimentación para alimentar la fuente de luz (16) y el sistema de control,
- 15 caracterizado por que el sistema de control está configurado, tras el inicio de un ciclo de activación, para variar la salida de la fuente de luz (16) con respecto al tiempo de acuerdo con una secuencia de salida preconfigurada, en donde la secuencia de salida incluye una etapa inicial y una etapa posterior en donde se emite una dosis de luz de etapa posterior; la duración de la etapa inicial es de al menos seis horas y la salida de la fuente de luz durante la etapa inicial (16)
- 20 se establece en cero, o por debajo de la dosis de luz de etapa posterior, para evitar la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas, para dar tiempo a que el antígeno y el agente fotosensibilizante lleguen a las células diana; y en donde, durante la etapa posterior, la salida de la fuente de luz (16) se establece de manera que se suministre la dosis de luz de etapa posterior para activar la ruptura inducida por luz de las vesículas endocíticas, para efectuar el suministro del antígeno administrado al citosol de las células diana, en donde la dosis de luz de etapa posterior es de al menos 0,05 J/cm² y se suministra durante un periodo de entre 5 minutos y 15 horas, a una intensidad de 0,5 mW/cm² o menos.
- 25
- 30 2. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 1, en donde el dispositivo está provisto de una porción de administración (17) de fármaco para administrar el antígeno y/o el agente fotosensibilizante, comprendiendo la porción de administración de fármaco un depósito de antígeno y/o agente fotosensibilizante para administrar al paciente, y preferentemente también un depósito de adyuvante.
- 35 3. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 2, en donde la porción de administración (17) de fármaco comprende una microaguja (19) o un parche de microagujas (19).
- 40 4. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 3, en donde las microagujas (19) comprenden un polímero que está destinado a disolverse en el paciente, dentro del cual se proporcionan el antígeno y/o el agente fotosensibilizante.
- 50 5. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 3, en donde las microagujas (19) comprenden un recubrimiento que comprende el antígeno y/o el agente fotosensibilizante.
- 45 6. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde el antígeno y/o el agente fotosensibilizante está encapsulado dentro de partículas situadas en o sobre las microagujas (19).
7. Un dispositivo como el reivindicado en la reivindicación 3, en donde las microagujas (19) comprenden proyecciones huecas a través de las cuales se administran el antígeno y/o el agente fotosensibilizante.
8. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en donde la fuente de luz (16) comprende uno o más dispositivos emisores de luz que están dispuestos para iluminar la piel del paciente directamente o mediante una guía de luz, preferentemente en forma de microagujas (19).
9. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en donde la parte de retención (3a, 3b; 3c; 3d; 15) comprende un parche adhesivo (15) y/o una correa (3a, 3b; 3c), banda o manga (3d) para ajustar alrededor de una extremidad del paciente.
10. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en donde el dispositivo (1) está configurado para que el paciente lo lleve puesto en un brazo, preferentemente en una zona superior del brazo.
- 60 11. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en donde el sistema de control está configurado para suministrar una secuencia de salida desde la fuente de luz (16) que comprende una pluralidad de pulsos de luz.
- 65 12. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en donde el dispositivo (1) comprende una capa de sellado que se retira antes de su uso.

13. Un dispositivo como el reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en donde se proporciona un sensor (18) para monitorear la fluorescencia de un componente durante el ciclo de activación.

Fig. 1a

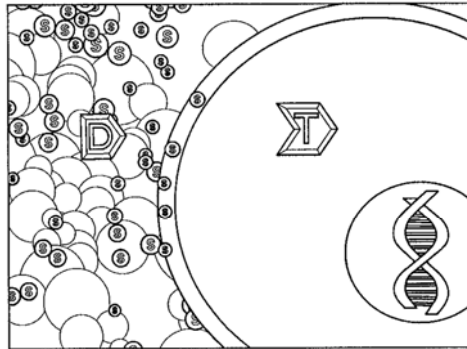


Fig. 1b

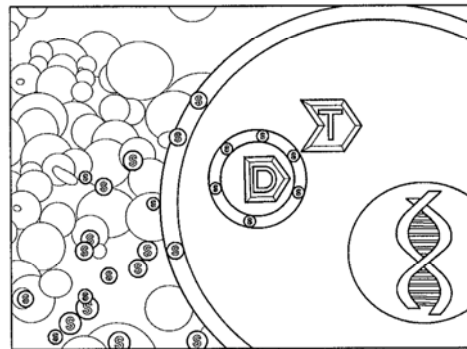


Fig. 1c

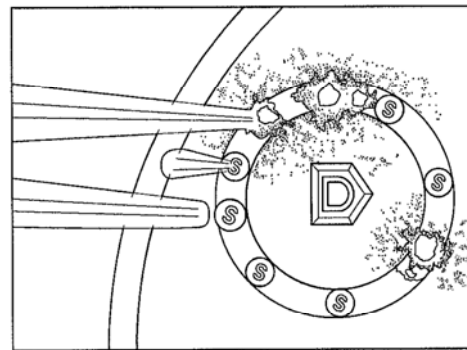


Fig. 1d

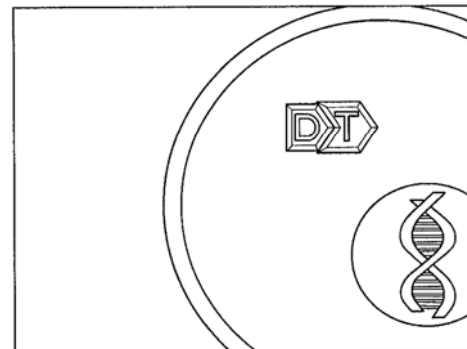
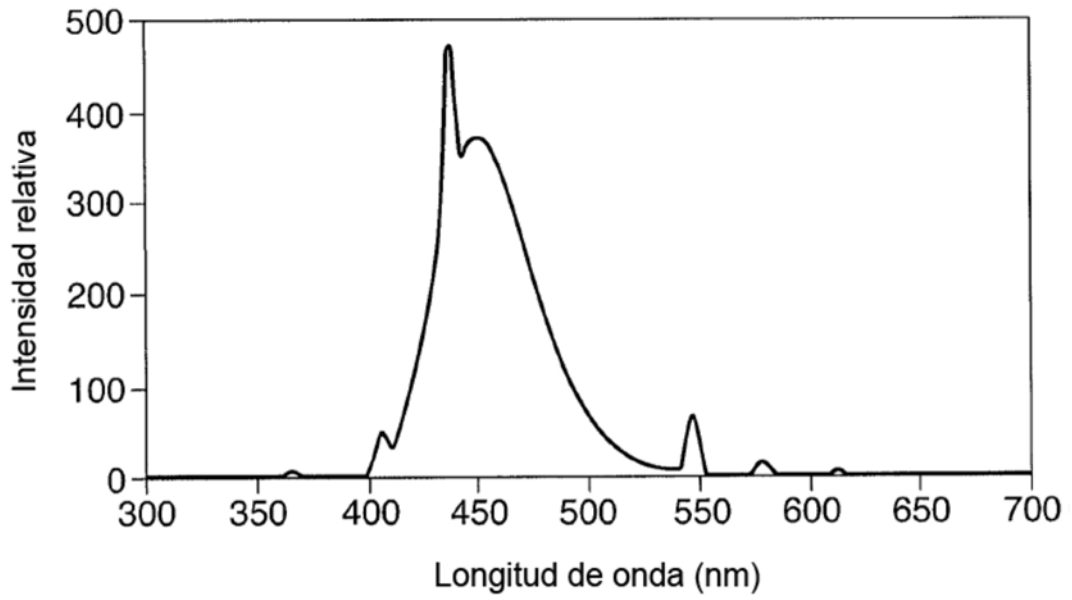


Fig. 2



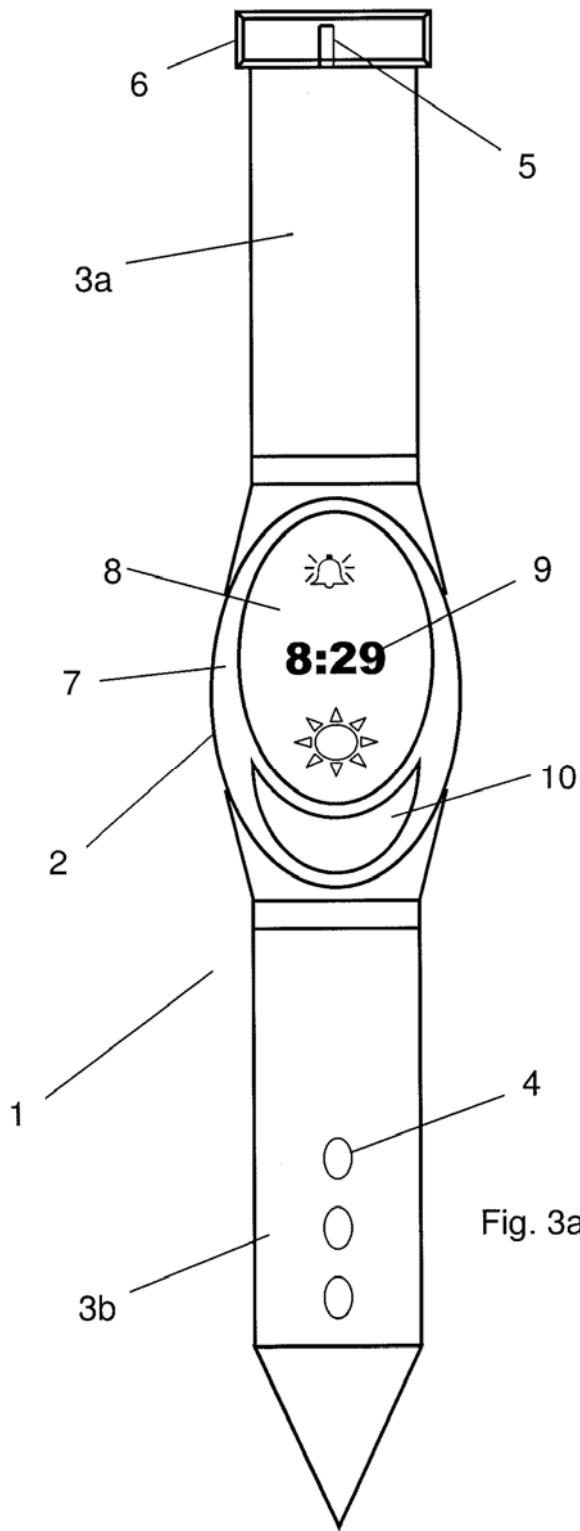


Fig. 3a

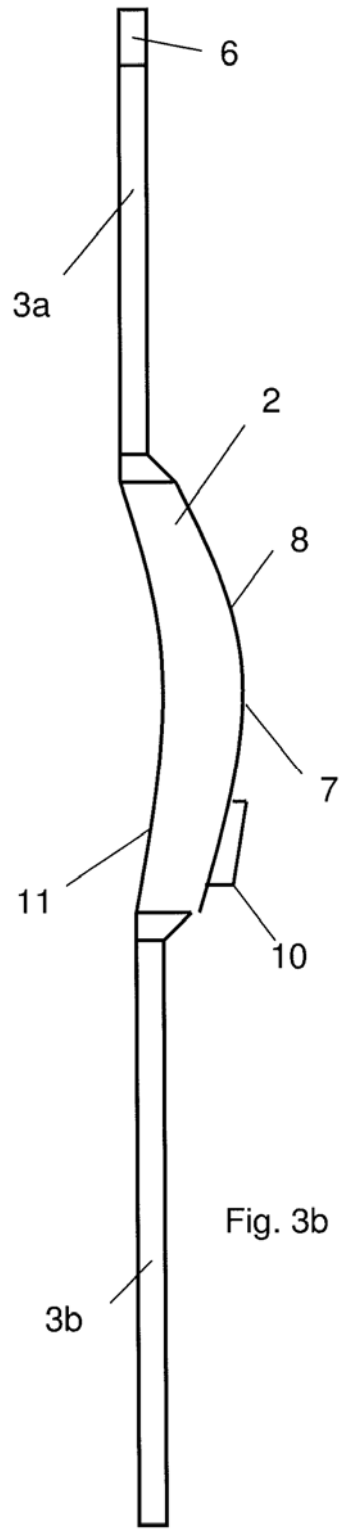
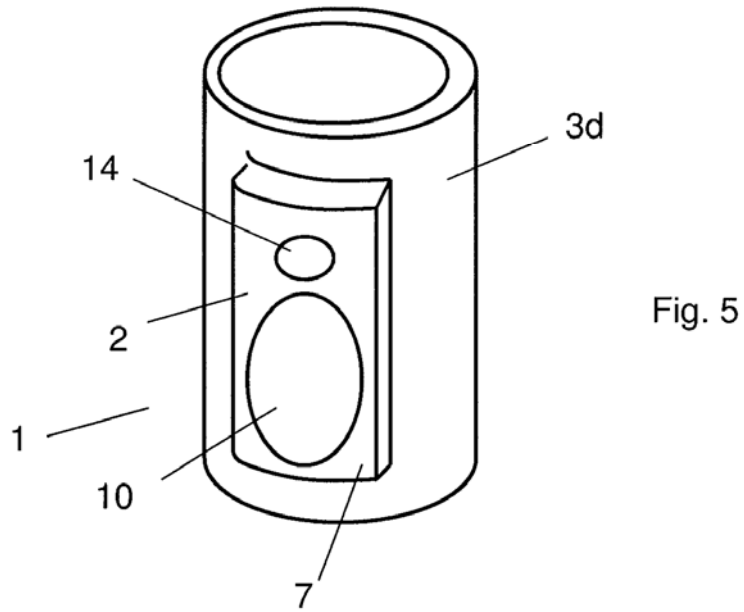
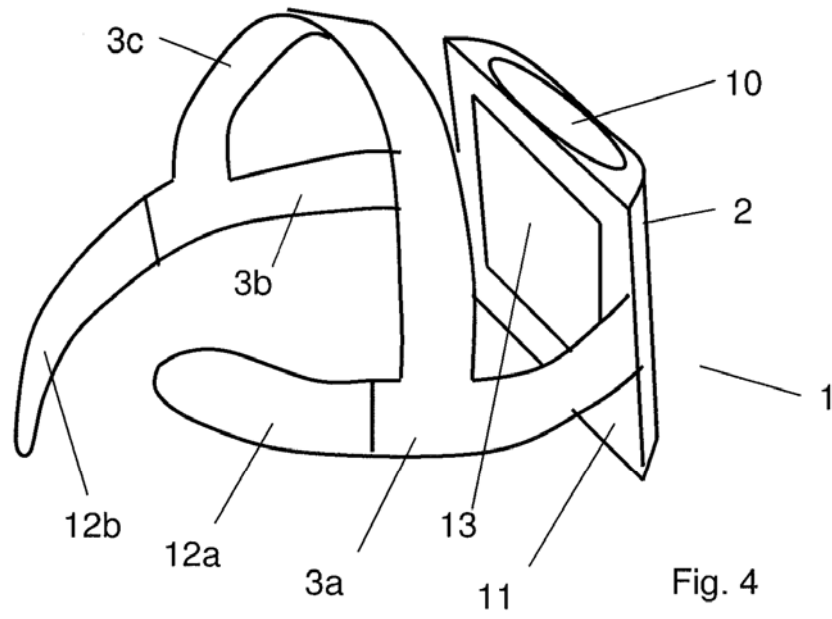


Fig. 3b



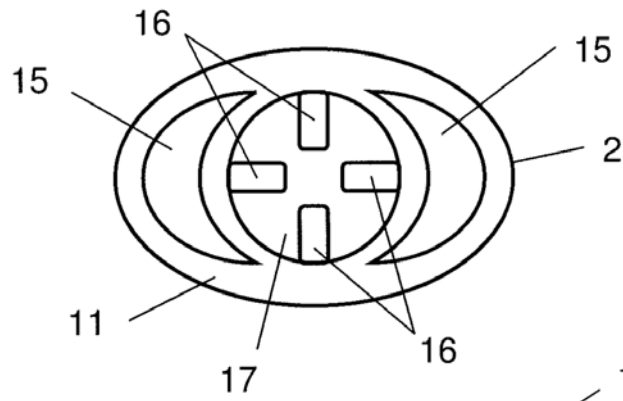


Fig. 6a

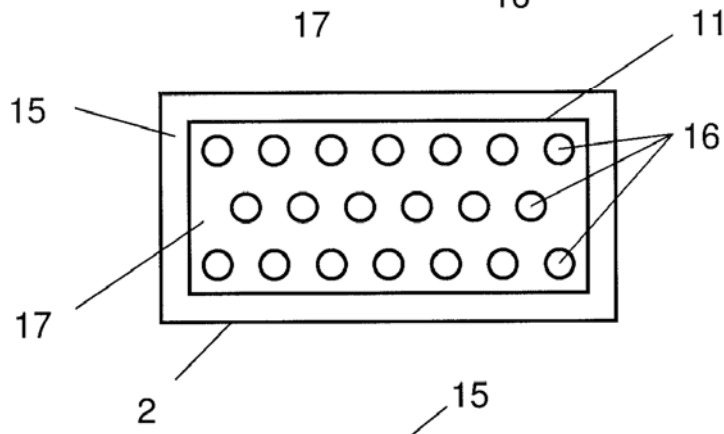


Fig. 6b

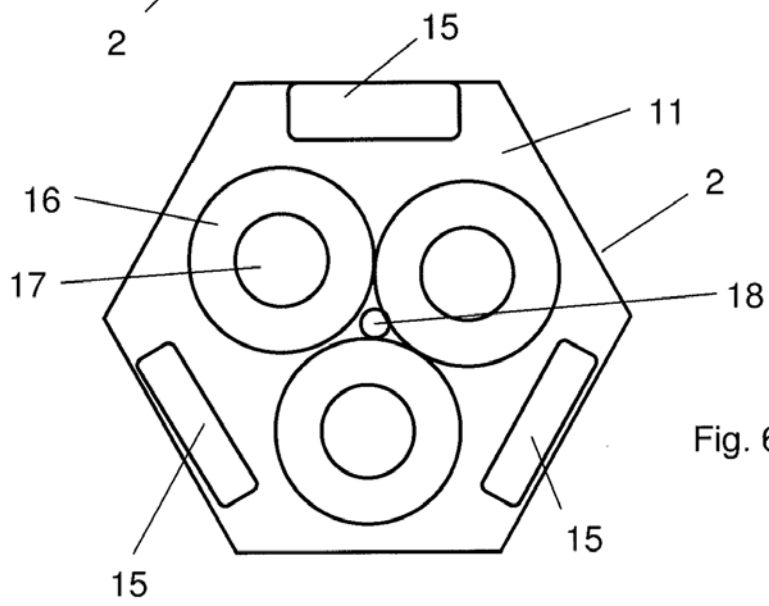


Fig. 6c

Fig. 7

