



P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de INSTITUT MÉRIEUX, de nacionalidad francesa, domiciliada en 17, rue Bourgelat, 69002 Lyon, Francia, por "Procedimiento de fabricación de tampones adhesivos para tests epicutáneos", con prioridad de la solicitud francesa 76 39710 de fecha 31 diciembre 1976. - - - -
- 5.

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente tiene por objeto reivindicado un procedimiento de fabricación de tampones adhesivos para tests epicutáneos. - - - - -
- 10.

- Se conocen ya numerosos tampones adhesivos para tests epicutáneos llamados "patch test" que presentan una pastilla absorbente y un soporte adhesivo, tal como por ejemplo un tejido del tipo esparadraps. En el momento de la utilización, el operador dispone sobre la parte absorbente un líquido de test, a continuación de lo cual el tampón es aplicado sobre la piel, por ejemplo sobre el brazo, o la espalda del paciente. Los dispositivos actualmente conocidos presen-
- 15.

- taa numerosos inconvenientes. En principio, las sustancias de test utilizadas, particularmente los alérgenos tales como el dinitroclorobenceno presentan serios peligros de sensibilización para las personas expuestas de forma frecuente a su contacto, lo que es el caso para los operadores que deben depositar la sustancia sobre la pastilla absorbente en el momento de aplicar el tampón de test. Estas dificultades están incrementadas por la necesidad de preparar estas soluciones poco tiempo antes, o algunas veces en el mismo momento, particularmente para los alérgenos inestables y difíciles de manipular. En segundo lugar, es difícil o imposible realizar de esta manera una aplicación homogénea de sustancias sobre la piel. Ocurre frecuentemente que se obtienen o bien unas sobredosis locales que pueden provocar irritaciones u otras manifestaciones serias en el paciente, o incluso una insuficiencia de dosis que se traduce entonces por una ausencia de reacción que conduce a una interpretación errónea. Finalmente los contornos de la zona de piel que recibe la aplicación de sustancia poseen a menudo una forma irregular que puede impedir reconocer una reacción positiva cuando esta reacción es débil, o que puede hacer difícil la interpretación de la intensidad de la reacción. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La presente invención se propone evitar estos diferentes inconvenientes y proporcionar un tampón para teste epicutáneos que no necesita preparación en el momento del uso, suprimiendo prácticamente todos los riesgos de contacto entre las sustancias y el operador, y permitiendo además aplicar

25.

sobre la piel una cantidad de substancia homogénea, exactamente dosificada y repartida sobre una superficie constante que facilita notablemente el reconocimiento y la interpretación de las reacciones. - - - - -

5. La invención se propone también proporcionar dichos tampones para teste epicutáneos que sean susceptibles de ser conservados largo tiempo conservando sus cualidades a las substancias a ensayar particularmente en lo que concierne a los alérgenos volátiles o débilmente dosificados. - - - - -

10. Los tampones según la invención permiten, en efecto, una excelente protección de las substancias a ensayar frente a fenómenos exteriores tales como la oxidación, la acción de la luz, la humedad, etc. La misma permite también, por lo menos en ciertos casos, modificar el procedimiento de

15. aplicación de los tests provocando, con una reproductibilidad suficiente, reacciones espontáneas primarias que hacen inútil una segunda aplicación, como es actualmente en general el caso, Finalmente, la invención permite también disminuir notablemente las dosis administradas y por consiguiente

20. los riesgos de accidente o de indisposición asegurando al mismo tiempo las reacciones con la reproductibilidad y la seguridad deseadas. - - - - -

25. La invención tiene por objeto un tampón adhesivo para teste epicutáneos que comprende una capa adhesiva sobre la cual se dispone, en su parte central, una primera capa de

hoja de aluminio o de un metal similar revestida de un material sintético, de una placa o pastilla de un material absorbente que contiene una dosis de la substancia de test, estando dicha placa o pastilla fijada en el centro de dicha capa, y por una segunda capa de hoja de aluminio o de un metal similar, estando dicha segunda capa soldada a la primera muy cerca de la periferia del material absorbente. - - - - -

5.

En una forma de realización preferida, la segunda capa externa está preferentemente provista de un medio simple y seguro que permite su asido y su extracción. La primera capa, dispuesta entre la capa adhesiva y el material absorbente, está preferentemente revestida de un material sintético tal como por ejemplo polietileno, una resina vinílica, una resina alquívínica, cloruro de polivinilideno o un copolímero vinílico o acrílico. De manera general se pueden utilizar todas las resinas o polímeros susceptibles de recubrir unas hojas de aluminio o de un metal similar. El material sintético permite la soldadura de la segunda capa externa sobre la primera y permite también fijar el material absorbente. - - - - -

10.

15.

20.

Por la expresión "metal similar" deben entenderse, según la invención, todos los metales que se dejan laminar en hojas delgadas y flexibles. Entre estos metales se pueden en particular citar además del aluminio, el estaño y el plomo. De manera general y en particular en el caso del aluminio, las hojas deben tener un espesor de por lo menos 25 mi

25.

crones. - - - - -

5. El material absorbente se presenta preferentemente en forma de una placa o pastilla redonda de papel de filtro o papel secante que tiene una superficie comprendida entre 2 y 7 cm<sup>2</sup>. - - - - -

10. La soldadura estanca entre las dos capas debe efectuarse muy cerca de la periferia y preferentemente en la periferia misma de la pastilla o placa de material absorbente, de forma que se evite cualquier riesgo de contaminación por la sustancia a ensayar de una parte de la primera capa. - -

15. En efecto, si la soldadura estanca no estuviera realizada muy cerca de la periferia de la pastilla o placa de material absorbente podría producirse, por un fenómeno de evaporación o de sublimación, una condensación parcial de la sustancia a ensayar sobre la primera capa que quedaría entonces igualmente impregnada, lo que haría extremadamente difícil la lectura de la reacción teniendo en cuenta su superficie no regular. - - - - -

20. En una forma de realización particularmente preferida, la sustancia de test, particularmente cuando se trata de una sustancia tal como el dinitroclorobenceno, el dinitrofluorobenceno u otros alérgenos tales como la oxazolona, el fluoruro de berilio o la paraformilendiamina, es mezclado con una cantidad conveniente de excipiente más o menos sólido

do a temperatura ambiente pero susceptible de reblandecerse o fundirse en contacto con la piel sin ser volátil en caliente. - - - - -

5. Entre los materiales susceptibles de ser utilizados como excipientes se pueden citar los glicéridos de ácidos grasos y particularmente los glicéridos palmitoestéaricos, los miristatos o palmitatos de isopropilo, los glicéricos de ácidos grasos con C<sub>12</sub>, así como ésteres o éteres de ácidos grasos, de alcoholes grasos o de glicoles o de alcoholes de cadena corta. - - - - -

15. Se utilizan preferentemente, según la invención, unos glicéridos semisintéticos cuyo punto de fusión está comprendido entre 33 y 45°C y particularmente los vendidos por la sociedad GATTEFOSSE bajo la denominación comercial de "SUPFOCIRE". - - - - -

20. Unos excipientes hidrosolubles pueden también estar previstos, solos o mezclados a los precedentes, tales como el propilenglicol, la glicerina, unos polioxietilenglicoles, alcoholes. - - - - -

25. De forma sorprendente se ha constatado que, por ejemplo en el caso de un alérgeno muy utilizado como el dinil troclorobenceno presentado en un excipiente conveniente de este tipo, era posible a la vez disminuir notablemente la do sis de alérgeno y provocar de forma sistemática una reacción espontánea primaria que permite efectuar el test en una sola

aplicación. - - - - -

5. Tales resultados no se explican solamente por el hecho de que en el tampón según la invención la substancia alérgena se halla estabilizada antes de la utilización del tampón y también mientras el tampón se halla aplicado sobre la piel, sino también por una acción que facilita y regulariza la penetración percutánea de la substancia alérgena. - -

10. Así, en el caso de un tampón adhesivo al dinitroclorobenceno según la invención la cantidad de substancia alérgena para sensibilizar el sujeto está preferentemente comprendida entre 60 gamma y 150 gamma (1 gamma = 1 microgramo), siendo la concentración de menos de 50 gamma/cm<sup>2</sup> de superficie de material absorbente. Se pueden sin embargo utilizar cantidades más importantes, pero la experiencia prueba  
15. que ello es inútil mientras que cuando tienen lugar teste habituales son normalmente necesarias dosis de por lo menos 300 gamma/cm<sup>2</sup>; la técnica más clásica consiste en una aplicación total de 1.000 o incluso de 2.000 gamma. Asimismo unos  
20. tampones de revelado de la sensibilidad pueden contener dosis inferiores, por ejemplo de 1 a 10 gamma mientras que habitualmente dosis de 20 a 50 gamma, e incluso 100 gamma son necesarias. - - - - -

25. La invención tiene también por objeto un procedimiento de fabricación en continuo del tampón adhesivo caracterizado porque se hace pasar una banda de aluminio o de me

- tal similar revestida de un material sintético, destinada a constituir la primera capa situada bajo el material absorbente, porque se fijan a intervalos regulares unas placas o pastillas de material absorbente sobre dicha banda, porque se reparte sobre cada pastilla una cantidad determinada de la sustancia y eventualmente de su excipiente en una solución, porque se evapora el solvente, por ejemplo haciendo pasar la banda por una corriente de aire, porque se lleva sobre dicha banda una segunda banda que constituye la segunda capa, y porque se sueldan las dos capas la una a la otra muy cerca de la periferia de dichas pastillas, a continuación de lo cual se efectúan las diferentes operaciones de cortado, y de unión con una banda de capa adhesiva con intervalo regular, siendo entonces preferentemente revestida dicha capa adhesiva por una banda gofrada protectora del adhesivo antes de que los diferentes tampones sean definitivamente cortados. -
- 5.
- 10.
- 15.

Según la invención la segunda capa puede ser idéntica o diferente de la primera. La soldadura estanca entre las dos capas se efectúa preferentemente en caliente, siendo la temperatura función de la naturaleza del material sintético utilizado. - - - - -

20.

En un modo de realización preferido de la invención, en el cual se fabrican unos tampones para tests epicutáneos al dinitroclorobenceno u otras sustancias próximas, se puede ventajosamente disolver la sustancia y su excipiente en un solvente común tal como por ejemplo trifluo-

25.

rotrocliceroetano o una mezcla de acetona-cloroformo. - - - - -

Otras ventajas y características de la invención aparecerán con la lectura de la descripción siguiente, dada a título de ejemplo no limitativo con referencia al plano anexo en el cual: - - - - -

5.

- la figura 1 representa una vista por encima de un tampón según la invención, - - - - -

- la figura 2 representa una vista en sección transversal de este tampón. - - - - -

10.

Con referencia al plano se ve que el tampón adhesivo representado comprende una porción de tejido adhesivo 1, del tipo esparadrapo, de forma generalmente cuadrada y que tiene aproximadamente 6 cm de lado. Sobre la cara dorsal de esta pieza se encuentra dispuesto un cierto número de inscripciones que permiten identificar claramente el alérgeno y su concentración. Esta pieza presenta, por el lado de su cara adhesiva, una primera capa 2, de forma también cuadrada, que tiene aproximadamente 3,5 cm de lado, lo que deja alrededor de la capa 2 una banda periférica 3 que permitirá mantener el tampón pegado contra la epidermis del usuario estableciendo un contacto continuo a todo lo largo de la zona periférica 3. - - - - -

15.

20.

La capa 2 está realizada por un complejo formado

por una hoja de aluminio revestida, en su cara no adherente contra la capa 1, de una delgada capa de un material sintético, por ejemplo de polietileno, que aparece en oscuro en la figura 2. - - - - -

5. En el centro de la capa 2 se encuentra soldada sobre el polietileno una pastilla circular 4 de material absorbente que tiene una superficie de aproximadamente  $3 \text{ cm}^2$ . La capa 2 y la pastilla 4 están revestidas con una capa externa 5 realizada simplemente en una hoja de aluminio, preferentemente de una superficie ligeramente superior a la capa 2, estando la capa 5 provista en uno de sus bordes de un pliegue 6 que forma la lengüeta de asido. - - - - -
- 10.

15. Como se ve en la figura 1, una soldadura circular 7 realizada con cuidado aplica la capa 5 contra la capa compleja 2, de forma que realice una soldadura estanca entre las dos capas lo más cerca posible de la periferia de la pastilla 4. - - - - -

20. El tampón según la invención está aún ventajosamente recubierto por una capa habitual de protección del adhesivo, tal como una tarlatana o una banda gofrada plástica 8. - - - - -

Para fabricar un tampón según la invención tal como se ha descrito, de forma continua, se hace pasar en principio de forma continua o paso a paso una banda realizada en

el material de la capa 2, por ejemplo un complejo aluminio-poliétileno o un complejo papel-aluminio-poliétileno y se coloca a intervalos regulares una pastilla de material absorbente sobre el complejo soldando esta pastilla, por calentamiento, sobre el poliétileno u otro material conveniente del complejo. Se hace pasar a continuación la banda revestida de estas pastillas frente a un puesto de repartición de la substancia. - - - - -

5. En el caso de un tampón al dinitroclorobenceno el puesto de repartición de substancia contiene ventajosamente una solución de dinitroclorobenceno y de excipiente, por ejemplo un "Suppocire", en trifluorotricloroetano o una mezcla acetona-cloroformo preferentemente 50/50. El puesto está previsto para depositar sobre cada pastilla una dosis de solución, y en el caso de pastillas de 3 cm<sup>2</sup> de superficie de papel filtro susceptible de absorber por ejemplo 40 microlitros de líquido cada dosis de 40 microlitros contiene 100 gamas de dinitroclorobenceno y 4 mg de Suppocire. Cuando la dosis ha sido repartida sobre la pastilla de banda pasa a continuación a una corriente de aire caliente o frío que permite la evaporación del solvente. Se llevan entonces en coincidencia sobre la banda revestida de pastillas impregnadas, una hoja de aluminio y esta hoja de aluminio es soldada a la banda, progresivamente, por la realización de las soldaduras 7 obtenidas por calentamiento. - - - - -

A continuación de esta operación la banda comple

ja obtenida es cortada en trozos cuadrados que contienen ca  
da uno en su centro la pastilla protegida de forma estanca.  
Cada porción es a continuación depositada sobre una banda de  
esparadrapo a intervalos regulares, a continuación de lo cual  
5. una banda gofrada protectora es aplicada sobre el lado adhe-  
sivo del esparadrapo. Queda solamente cortar a continuación  
el conjunto obtenido regularmente, cada seis centímetros apro-  
ximadamente, para obtener el tampón tal como el que se ha re-  
presentado en el plano. La impresión de las mencións legales  
10. sobre cada tampón puede realizarse o bien antes de este corte  
o bien después. - - - - -

Se obtiene así un tampón para teste epicutáneos  
con una substancia preparada para el empleo, exactamente dosi-  
ficada, estable y repartida de forma homogénea sobre la pas-  
tilla, tampón fácil de manipular sin riesgo de sensibiliza-  
15. ción para el operador y de error de dosificación para el pa-  
ciente. - - - - -

La comparación entre la aplicación del tampón se-  
gún la invención al dinitroclorobenceno y las técnicas ante-  
20. riores muestra las ventajas proporcionadas por la invención.

En principio el resultado del test efectuado gra-  
cias a la invención es perfectamente reproducible. En conse-  
cuencia el test es legible sin ambigüedad. La pastilla redon-  
da uniforme revestida de substancia no provoca ninguna confu-  
25. sión con un efecto de irritación debido al esparadrapo. La

lectura no desborda el diámetro de la pastilla y no se produce ninguna sobredosificación local. - - - - -

5. Por otra parte el test puede obtenerse con una dosis mucho menor que en la técnica anterior, y en particular una sensibilización es sistemáticamente obtenida con una dosis de 100 gamma mientras que eran anteriormente corrientes dosis de 2.000 gamma. Asimismo la revelación de la sensibilización puede efectuarse con tampones según la invención dosificados con 5 ó 10 gamma en lugar de tampones de revelación de 50 a 100 gamma como anteriormente. - - - - -
- 10.

El procedimiento de test se encuentra también simplificado como muestra la comparación siguiente: - - - - -

#### 1º) Test convencional

15. En un test convencional el enfermo es sensibilizado por el depósito directo sobre la piel de algunas gotas de solución acetona que lleva 1.000 a 2.000 gamma. Un apósito protector es a continuación aplicado en el lugar del depósito después de evaporación del solvente. El enfermo quita por sí mismo el apósito protector después de 24 horas de contacto. Dos a tres semanas más tarde el enfermo vuelve y se mira si una eventual reacción primaria espontánea ha tenido lugar. Ello no es generalmente el caso y se deposita de nuevo una dosis de 100 gamma o dosis variables (100-50-20 gamma) para provocar la revelación del estado de sensibiliza
- 20.

ción. Una tercera visita del enfermo es a continuación necesaria 24 a 48 horas más tarde para la lectura de la reacción.

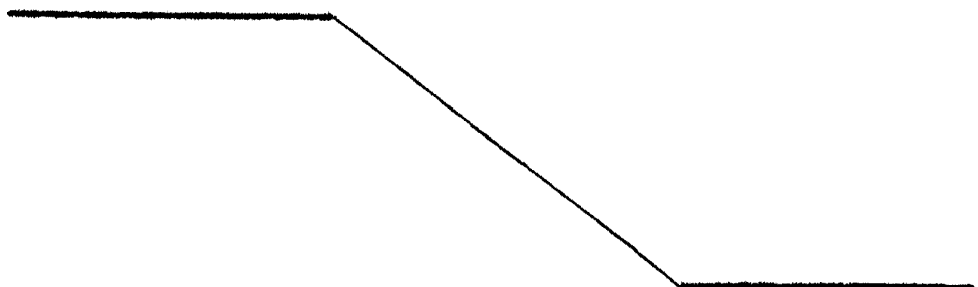
2º) Test según la invención

5. Cuando tiene lugar la primera visita se coloca un tampón con 100 gamma según la invención y 24 horas después el enfermo quita por sí mismo el tampón. - - - - -

10. Una segunda visita tiene lugar 10 a 12 días después de la aplicación del test para la lectura de la respuesta que puede realizarse inmediatamente en razón de una reacción espontánea primaria ("spontaneous flare" de los autores de lengua inglesa) sistemática. - - - - -

Se puede naturalmente, si se desea, completar la investigación inmunológica por la aplicación de un test de revelación dosificado de 1 a 10 gamma. - - - - -

15. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento de fabricación de tampones adhesivos para tests epicutáneos, que están constituidos por una capa adhesiva sobre la cual está dispuesta, en su parte central, una primera capa de hoja de aluminio o de un metal similar revestida de un material sintético, por una placa o pastilla de un material absorbente que contiene una dosis de la substancia de test, estando dicha placa o pastilla fijada en el centro de dicha capa, y por una segunda capa de hoja de aluminio o de un metal similar, estando dicha segunda capa soldada a la primera muy cerca de la periferia del material absorbente, caracterizado porque se hace pasar una banda de aluminio o de un metal similar revestida de un material sintético destinada a constituir la primera capa situada bajo el material absorbente, porque se fijan a intervalos regulares unas placas o pastillas de material absorbente sobre dicha banda, porque se reparte sobre cada pastilla una cantidad determinada de la substancia diluida en un solvente, porque se evapora el solvente, porque se lleva sobre la banda una segunda banda que constituye la segunda capa, y porque se sueldan las dos capas la una a la otra muy cerca de la periferia de dichas pastillas, a continuación de lo cual se efectúan las diferentes operaciones de corte y de unión con una banda de capa adhesiva con intervalo regular y de corte de los tampones definitivos. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caract

terizado porque se reparte sobre cada pastilla una cantidad determinada de la substancia y de un excipiente en un solvente común a la substancia y al excipiente. - - - - -

5. 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el solvente es trifluorotricloroetano o una mezcla de acetona-cloroformo. - -

10. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque el excipiente es un glicérido semisintético que tiene un punto de fusión de 33 a 45°C. - - - - -

5.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE TAMPONES ADHESIVOS PARA TESTE EPICUTANEOS". - - - - -

15. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciséis hojas foliadas y mg mecanografiadas por una sola de sus caras y de una lámina de dibujos que la ilustra.

MADRID, 30 DIC. 1977  
P.A. M. CURELL SUÑOL



Fig:1

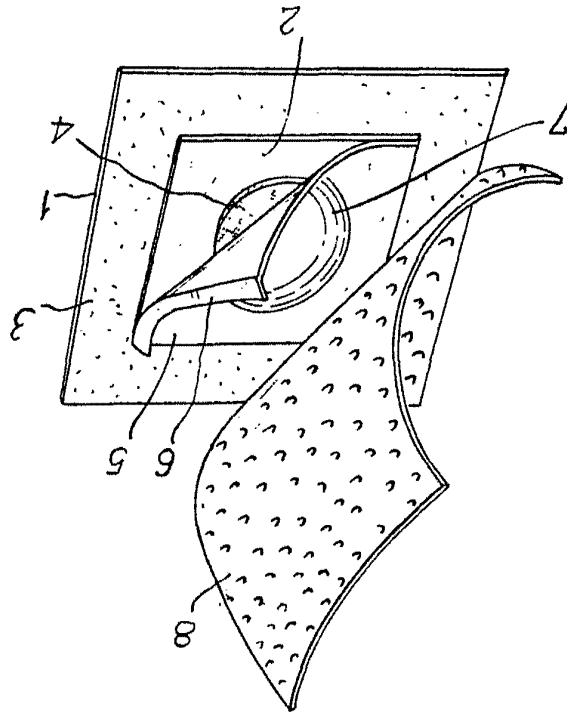
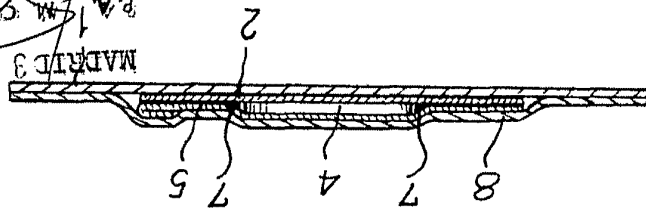


Fig:2



*[Handwritten signature]*  
P. A. 1 M. C. H. L. S. U. I. O. I.  
M. A. I. R. I. D. 3 9. D. I. C. 1977