



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

51 Int. Cl.³: A 61 K 9/70

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



12 **FASCICULE DU BREVET** A5

11

627 646

21 Numéro de la demande: 16262/77

22 Date de dépôt: 30.12.1977

30 Priorité(s): 31.12.1976 FR 76 39710

24 Brevet délivré le: 29.01.1982

45 Fascicule du brevet
publié le: 29.01.1982

73 Titulaire(s):
Institut Mérieux, Lyon (FR)

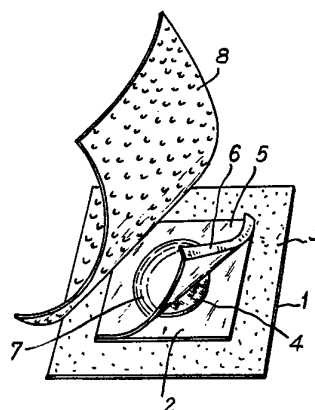
72 Inventeur(s):
Pierre Jacquet, Tassin-la-Demi-Lune (FR)
Micha Roumiantzeff, Lyon (FR)

74 Mandataire:
Pierre Ardin & Cie, Genève

54 **Tampon adhésif pour tests épicutanés.**

57 Le tampon adhésif comporte un tissu adhésif 1 sur la face adhésive duquel est disposée une feuille d'aluminium 2 de plus petite dimension laissant autour d'elle une zone adhésive périphérique 3. La feuille d'aluminium 2 est recouverte sur sa face non adhérente d'une couche de polyéthylène à laquelle est soudée une pastille 4 de matériau absorbant contenant une dose de substance de test, recouverte à son tour d'une feuille d'aluminium 5 qui est soudée à la périphérie 7 de la pastille 4 à la feuille 2. Le tout est recouvert d'une tarlatane 8 de protection de la zone adhésive 3.

On assure ainsi une excellente protection de la substance test et évite tout contact avec cette dernière lors de l'application du tampon sur la peau du patient.



REVENDECATIONS

1. Tampon adhésif pour tests épicutanés, caractérisé par le fait qu'il comprend une nappe adhésive sur laquelle est disposée, à sa partie centrale, une première couche de métal laminé en feuilles minces et souples revêtue d'une matière synthétique et d'une plaque ou pastille en un matériau absorbant contenant une dose de la substance de test, ladite plaque ou pastille étant fixée au centre de ladite couche, et une deuxième couche de métal laminé en feuilles minces et souples, ladite deuxième couche étant soudée à la première au plus près de la périphérie du matériau absorbant.

2. Tampon selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la substance de test est mélangée à un excipient.

3. Tampon selon la revendication 2, caractérisé par le fait que l'excipient comporte au moins un composé choisi dans le groupe formé par les glycérides d'acides gras et, notamment, les glycérides palmitostéariques, les myristates ou palmitates d'isopropyle, les glycérides d'acides gras en C_{12} , des esters ou éthers d'acides gras, d'alcools gras ou de glycols ou d'alcools à chaîne courte.

4. Tampon selon les revendications 2 et 3, caractérisé par le fait que l'excipient est un glycéride semi-synthétique ayant un point de fusion de 33 à 45°C.

5. Tampon selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que l'excipient comporte au moins un composé choisi dans le groupe formé par le propylèneglycol, la glycérine, les polyoxyéthyl-éneglycols et des alcools.

6. Tampon selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que la substance est un allergène.

7. Tampon selon la revendication 6, caractérisé par le fait que l'allergène est constitué par du dinitrochlorobenzène ou du dinitrofluorobenzène.

8. Tampon selon les revendications 6 et 7, caractérisé par le fait que la quantité d'allergène est au moins égale à 60 γ et constitue un tampon de sensibilisation.

9. Tampon selon la revendication 8, caractérisé par le fait que la quantité d'allergène est inférieure à 150 γ .

10. Tampon selon les revendications 6 et 7, caractérisé par le fait que la quantité d'allergène est comprise entre 1 et 10 γ et constitue un tampon de révélation.

11. Tampon selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé par le fait que la première couche est revêtue de polyéthylène ou de polycarbonate.

12. Tampon selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé par le fait que le matériau absorbant est du papier filtre ou du papier buvard.

13. Tampon selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé par le fait que la surface de matériau absorbant est comprise entre 2 et 7 cm².

14. Tampon selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé par le fait que la deuxième couche externe présente une languette de préhension.

15. Procédé de fabrication d'un tampon adhésif selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé par le fait que l'on fait défiler une bande de métal laminé en feuilles minces et souples revêtue d'une matière synthétique destinée à former la première couche située sous le matériau absorbant, qu'on fixe à intervalles réguliers des plaques ou pastilles de matériau absorbant sur ladite bande, qu'on répartit sur chaque pastille une quantité déterminée de la substance diluée dans un solvant, que l'on évapore le solvant, que l'on amène sur la bande une deuxième bande formant la deuxième couche, que l'on soude les deux couches l'une à l'autre au plus près de la périphérie desdites pastilles, à la suite de quoi on effectue les différentes opérations de découpage, de liaison avec une bande de nappe adhésive à intervalles réguliers et de découpage des tampons définitifs.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé par le fait que l'on répartit sur chaque pastille une quantité déterminée de la

substance et d'un excipient dans un solvant commun à la substance et à l'excipient.

17. Procédé selon les revendications 15 et 16, caractérisé par le fait que le solvant est du trifluorotrichloroéthane ou un mélange acétone/chloroforme.

18. Procédé selon les revendications 16 et 17, caractérisé par le fait que l'excipient est un glycéride semi-synthétique ayant un point de fusion de 33 à 45°C.

La présente invention a trait à un tampon adhésif pour tests épicutanés ainsi qu'à un procédé de fabrication de ce tampon.

On connaît déjà de nombreux tampons adhésifs pour tests épicutanés dits patch test présentant une pastille absorbante et un support adhésif tel que, par exemple, un tissu du genre sparadrap. Au moment de l'utilisation, l'opérateur dispose sur la partie absorbante un liquide de test, à la suite de quoi le tampon est appliqué sur la peau, par exemple sur le bras ou le dos du patient.

Les dispositifs actuellement connus présentent de nombreux inconvénients. Tout d'abord, les substances de test utilisées, notamment les allergènes tels que le dinitrochlorobenzène, présentent des dangers sérieux de sensibilisation pour les personnes exposées de façon fréquente à leur contact, ce qui est le cas pour les opérateurs qui doivent déposer la substance sur la pastille absorbante au moment d'appliquer le tampon de test. Ces difficultés sont accrues par la nécessité de préparer ces solutions peu de temps à l'avance ou parfois sur place, notamment pour les allergènes instables et difficiles à manipuler. En outre, il est difficile ou impossible de réaliser de cette façon une application homogène de substance sur la peau. Il arrive fréquemment d'obtenir soit des surdosages locaux qui peuvent provoquer des irritations ou d'autres manifestations sérieuses chez le patient, soit une insuffisance de dose se traduisant alors par une absence de réaction conduisant à une interprétation erronée. Enfin, les contours de la zone de peau recevant l'application de substance possèdent souvent une forme irrégulière qui peut empêcher de reconnaître une réaction positive lorsque cette réaction est faible ou qui peut rendre difficile l'interprétation de l'intensité de la réaction.

La présente invention se propose de remédier à ces différents inconvénients et de fournir un tampon pour tests épicutanés ne nécessitant pas de préparation au moment de l'usage, supprimant pratiquement tout risque de contact entre les substances et l'opérateur et permettant, en outre, d'appliquer sur la peau une quantité de substance homogène, exactement dosée et répartie sur une surface constante, facilitant notablement la reconnaissance et l'interprétation des réactions.

L'invention se propose également de fournir de tels tampons pour tests épicutanés qui soient susceptibles d'être conservés longtemps tout en gardant leurs qualités aux substances à tester, particulièrement en ce qui concerne les allergènes volatils ou faiblement dosés.

Ces tampons permettent en effet une excellente protection des substances à tester vis-à-vis des phénomènes extérieurs tels que l'oxydation, l'action de la lumière, l'humidité, etc. Elle permet également, au moins dans certains cas, de modifier la procédure d'application des tests en provoquant avec une reproductibilité suffisante des réactions spontanées primaires qui rendent inutile une deuxième application comme cela est actuellement en général le cas. Enfin, elle permet également de diminuer notablement les doses administrées et, par conséquent, les risques d'accident ou d'indisposition tout en assurant les réactions avec la reproductibilité et la sécurité désirées.

L'invention a pour objet un tampon adhésif pour tests épicutanés, caractérisé en ce qu'il comprend une nappe adhésive sur laquelle est disposée, à sa partie centrale, une première couche de métal laminé en feuilles minces et souples revêtue d'une matière synthétique et d'une plaque ou pastille en un matériau absorbant contenant une

dose de la substance de test, ladite plaque ou pastille étant fixée au centre de ladite couche, et une deuxième couche de métal laminé en feuilles minces et souples, ladite deuxième couche étant soudée à la première au plus près de la périphérie du matériau absorbant.

Dans une forme de réalisation préférée, la deuxième couche externe est de préférence pourvue d'un moyen simple et sûr permettant sa préhension et son enlèvement. La première couche disposée entre la nappe adhésive et le matériau absorbant est de préférence revêtue en une matière synthétique telle que, par exemple, du polyéthylène, une résine vinylique, une résine alkylvinylique, du chlorure de polyvinylidène ou un copolymère vinylique ou acrylique. De façon générale, on peut utiliser toutes les résines ou polymères susceptibles d'enduire des feuilles d'aluminium ou d'un métal similaire. La matière synthétique permet la soudure de la deuxième couche externe sur la première et permet également de fixer le matériau absorbant.

Parmi les métaux qui se laissent laminier en feuilles minces et souples, on peut en particulier citer, outre l'aluminium, l'étain et le plomb. De façon générale, et en particulier dans le cas de l'aluminium, les feuilles doivent avoir une épaisseur d'au moins 25 μ .

Le matériau absorbant se présente de préférence sous la forme d'une plaque ou pastille ronde de papier filtre ou de papier buvard ayant une surface comprise entre 2 et 7 cm^2 .

La soudure étanche entre les deux couches doit être effectuée au plus près de la périphérie et, de préférence, à la périphérie même de la pastille ou plaque de matériau absorbant, de façon à éviter tout risque de contamination par la substance à tester d'une partie de la première couche.

En effet, si la soudure étanche n'était pas réalisée au plus près de la périphérie de la pastille ou plaque de matériau absorbant, il pourrait s'ensuivre, par un phénomène d'évaporation ou de sublimation, une condensation partielle de la substance à tester sur la première couche qui serait alors également imprégnée, ce qui rendrait extrêmement difficile la lecture de la réaction compte tenu de sa surface non régulière.

Dans une forme de réalisation particulièrement préférée, la substance de test, notamment lorsqu'il s'agit d'une substance telle que le dinitrochlorobenzène, le dinitrofluorobenzène ou d'autres allergènes tels que l'oxazolone, le fluorure de béryllium ou le paraphénylènediamine, est mélangée à une quantité convenable d'excipient plus ou moins solide à l'ambiance, mais susceptible de se ramollir ou de fondre au contact de la peau sans être volatil à chaud.

Parmi les matières susceptibles d'être utilisées comme excipient, on peut citer les glycérides d'acides gras et, notamment, les glycérides palmitostéariques, les myristates ou palmitates d'isopropyle, les glycérides d'acides gras en C_{12} , ainsi que des esters ou éthers d'acides gras, d'alcools gras ou de glycols ou d'alcools à chaîne courte.

On utilise de préférence des glycérides semi-synthétiques dont le point de fusion est compris entre 33 et 45°C et, notamment, ceux vendus par la société Gattefosse sous la dénomination commerciale de Suppocire.

Des excipients hydrosolubles peuvent également être prévus, seuls ou mélangés aux précédents, tels que le propylèneglycol, la glycérine, les polyoxyéthylèneglycols, des alcools.

De façon surprenante, il a été constaté que, par exemple dans le cas d'un allergène très utilisé comme le dinitrochlorobenzène présenté dans un excipient convenable de ce type, il était possible à la fois de diminuer notablement la dose d'allergène et de provoquer de façon systématique une réaction spontanée primaire permettant d'effectuer le test en une seule application.

De tels résultats s'expliquent non seulement par le fait que dans le tampon selon l'invention la substance allergène se trouve stabilisée avant l'utilisation du tampon et aussi pendant que le tampon se trouve appliqué sur la peau, mais également par une action facilitant et régularisant la pénétration percutanée de la substance allergène.

Ainsi, dans le cas d'un tampon adhésif au dinitrochlorobenzène, la quantité de substance allergène pour sensibiliser le sujet est de préférence comprise entre 60 et 150 γ (1 γ = 1 μg), la concentration étant de moins de 50 γ/cm^2 de surface de matériau absorbant. On

peut cependant, bien entendu, utiliser des quantités plus importantes, mais l'expérience prouve que cela est inutile alors que lors des tests habituels des doses d'au moins 300 γ/cm^2 sont normalement nécessaires; la technique la plus classique consiste en une application totale de 1000 ou même de 2000 γ . De même, des tampons de révélation de la sensibilité peuvent contenir des doses inférieures, par exemple de 1 à 10 γ , alors qu'habituellement des doses de 20 à 50 γ et même 100 γ sont nécessaires.

L'invention a également pour objet un procédé de fabrication en continu du tampon adhésif, caractérisé par le fait que l'on fait défiler une bande de métal laminé en feuilles minces et souples revêtue d'une matière synthétique destinée à former la première couche située sous le matériau absorbant, qu'on fixe à intervalles réguliers des plaques ou pastilles de matériau absorbant sur ladite bande, qu'on répartit sur chaque pastille une quantité déterminée de la substance diluée dans un solvant, que l'on évapore le solvant, que l'on amène sur la bande une deuxième bande formant la deuxième couche, que l'on soude les deux couches l'une à l'autre au plus près de la périphérie desdites pastilles, à la suite de quoi on effectue les différentes opérations de découpage, de liaison avec une bande de nappe adhésive à intervalles réguliers et de découpage des tampons définitifs. De préférence, ladite bande de nappe adhésive est revêtue d'une bande gaufrée protectrice de l'adhésif, avant que les différents tampons ne soient définitivement découpés.

La deuxième couche peut être identique ou différente de la première. La soudure étanche entre les deux couches est de préférence effectuée à chaud, la température étant fonction de la nature de la matière synthétique utilisée.

Selon un modèle de mise en œuvre préféré dans lequel on fabrique des tampons pour tests épicutanés au dinitrochlorobenzène ou d'autres substances voisines, on peut avantageusement dissoudre la substance et son excipient dans un solvant commun tel que, par exemple, le trifluorotrichloroéthane ou un mélange d'acétone/chloroforme.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture de la description suivante, faite à titre d'exemple non limitatif et se référant au dessin annexé dans lequel:

la fig. 1 représente une vue de dessus d'un tampon selon l'invention, et

la fig. 2 représente une vue en coupe transversale de ce tampon.

En se référant au dessin, on voit que le tampon adhésif représenté comporte un morceau de tissu adhésif 1, du genre sparadrap, de forme généralement carrée et ayant environ 6 cm de côté. Sur la face dorsale de cette pièce se trouve disposé un certain nombre d'inscriptions qui permettent d'identifier clairement l'allergène et sa concentration. Cette pièce présente, du côté de sa face adhésive, une première couche 2 de forme également carrée, ayant environ 3,5 cm de côté, ce qui laisse autour de la couche 2 une bande périphérique 3 qui permettra de maintenir le tampon collé contre l'épiderme de l'utilisateur en établissant un contact continu tout le long de la zone périphérique 3.

La couche 2 est réalisée par un complexe formé d'une feuille d'aluminium revêtue, sur la face non adhésive contre la nappe 1, d'une mince couche d'une matière synthétique, par exemple de polyéthylène, apparaissant en foncé sur la fig. 2.

Au centre de la couche 2 se trouve soudée sur le polyéthylène une pastille circulaire 4 de matériau absorbant ayant une surface d'environ 3 cm^2 .

La couche 2 et la pastille 4 sont revêtues d'une couche externe 5 réalisée simplement d'une feuille d'aluminium, de préférence d'une surface légèrement supérieure à la couche 2, la couche 5 étant pourvue, sur l'un de ses bords, d'un repli 6 formant languette de préhension.

Comme on le voit sur la fig. 1, une soudure circulaire 7 réalisée avec soin applique la couche 5 contre la couche complexe 2, de façon à réaliser une soudure étanche entre les deux couches au plus près de la périphérie de la pastille 4.

Le tampon peut être encore avantageusement recouvert par une

nappe habituelle de protection de l'adhésif telle qu'une tarlatane ou une bande gaufrée plastique 8.

Pour fabriquer un tampon de façon continue, on fait tout d'abord défiler, de façon continue ou pas à pas, une bande réalisée dans le matériau de la couche 2, par exemple un complexe aluminium/polyéthylène ou un complexe papier/aluminium/polyéthylène, et l'on met en place, à intervalles réguliers, une pastille de matériau absorbant sur le complexe en soudant cette pastille par chauffage sur le polyéthylène ou un autre matériau convenable du complexe. On fait ensuite défiler la bande revêtue de ces pastilles devant un poste de répartition de la substance.

Dans le cas d'un tampon au dinitrochlorobenzène, le poste de répartition de substance contient avantageusement une solution de dinitrochlorobenzène et d'excipient, par exemple un Suppocire, dans du trifluorotrichloroéthane ou un mélange acétone/chloroforme, de préférence 50/50. Le poste est prévu pour déposer sur chaque pastille une dose de solution et, dans le cas de pastilles de 3 cm² de surface en papier filtre susceptible d'absorber par exemple 40 µl de liquide, chaque dose de 40 µl contient 100 γ de dinitrochlorobenzène et 4 mg de Suppocire. Lorsque la dose a été répartie sur la pastille, la bande passe ensuite dans un courant d'air chaud ou froid permettant l'évaporation du solvant. On amène alors une feuille d'aluminium en coïncidence sur la bande revêtue de pastilles imprégnées, et cette feuille d'aluminium est soudée à la bande, de place en place, par la réalisation des soudures 7 obtenues par chauffage.

À la suite de cette opération, la bande complexe obtenue est découpée en tronçons carrés contenant chacun en son centre la pastille protégée de façon étanche. Chaque tronçon est ensuite déposé sur une bande de sparadrap à intervalles réguliers, à la suite de quoi une bande gaufrée protectrice est appliquée sur le côté adhésif du sparadrap. Il reste ensuite à découper l'ensemble obtenu régulièrement tous les 6 cm environ pour obtenir le tampon tel que représenté sur le dessin. L'impression des mentions légales sur chaque tampon peut être faite soit avant ce découpage soit après.

On obtient ainsi un tampon pour tests épicutanés avec une substance prête à l'emploi, exactement dosée, stable et répartie de façon homogène sur la pastille, ce tampon était facile à manipuler, sans risque de sensibilisation pour l'opérateur et d'erreur de dosage pour le patient.

La comparaison entre l'application du présent tampon au dinitrochlorobenzène et les techniques antérieures montre les avantages suivants:

Tout d'abord, le résultat du test effectué est parfaitement reproductible. Ensuite, le test est lisible sans ambiguïté. La pastille 5 ronde uniformément revêtue de substance ne provoque aucune confusion avec un effet d'irritation dû au sparadrap, la lecture ne débord pas le diamètre de la pastille, et aucun surdosage local ne se produit.

10 Par ailleurs, le test peut être obtenu avec un dosage bien moindre que dans l'art antérieur et, en particulier, une sensibilisation est systématiquement obtenue avec une dose de 100 γ alors que des doses de 2000 γ étaient auparavant courantes. De même, la révélation de la sensibilisation peut s'effectuer avec des tampons dosés à 5 ou 10 γ au 15 lieu de tampons de révélation de 50 à 100 γ comme par le passé.

La procédure de test se trouve également simplifiée comme le montre la comparaison suivante:

1) Test avec tampon habituel

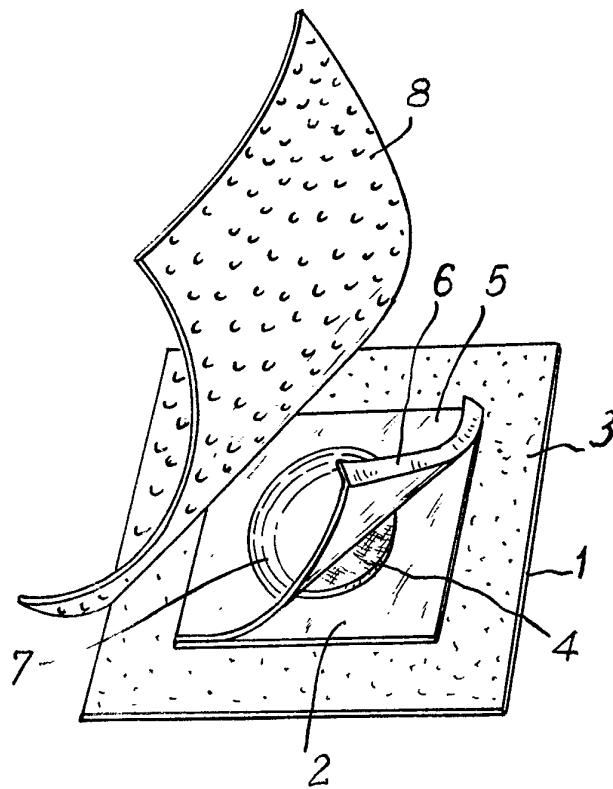
Dans un test traditionnel, le malade est sensibilisé par le dépôt 20 direct sur la peau de quelques gouttes d'une solution acétonée apportant 1000 à 2000 γ. Un pansement protecteur est ensuite appliqué au lieu du dépôt après évaporation du solvant. Le malade ôte lui-même le pansement protecteur après 24 h de contact. Deux à trois semaines plus tard, le malade revient, et l'on regarde si une 25 éventuelle réaction primaire spontanée a eu lieu. Ce n'est généralement pas le cas, et l'on dépose à nouveau une dose de 100 γ ou des doses variables (100, 50, 20 γ) pour provoquer la révélation de l'état de sensibilisation. Une troisième visite du malade est ensuite nécessaire, 24 à 48 h plus tard, pour la lecture de la réaction.

30 2) Test avec tampon selon l'invention

Lors de la première visite, on pose un tampon à 100 γ selon l'invention et, 24 h après, le malade ôte lui-même le tampon.

Une deuxième visite a lieu, 10 à 12 j après l'application du test, pour la lecture de la réponse, qui peut être faite immédiatement en 35 raison d'une réaction spontanée primaire (spontaneous flare des auteurs de langue anglaise) systématique.

On peut naturellement, si on le désire, compléter l'investigation immunologique par l'application d'un test de révélation dosé de 1 à 10 γ.

Fig.1*Fig.2*