

S/Ref. 23 567/Te  
N/Ref. OG. 24.598/mc.



PATENTE DE INVENCION 412785

F. C. 22-3-76

Int. Cl. C12K//A61K
---------------------

M E M O R I A        D E S C R I P T I V A

S o b r e :

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN PREPARADO CONTRA EL ACNE ORALMENTE ADMINISTRABLE".

- - - - -

Solicitante: Don Helmut STICKL, de nacionalidad alemana, domiciliado en Starenweg nº 6, 8033 KRAILLING B. MUNICH, Alemania Federal.

- - - - -

Inventor: El Solicitante.

- - - - -



Extracto de la descripción

Procedimiento de obtención de un preparado oralmente administrable contra el acné y método para su preparación, en el que un medio nutriente, tal como un caldo peptónico de carne, se inoculara con corynebacterium acnes, tal como cualquiera de las razas Beck, Gerrath y Vogel y combinaciones de ellas, se lleva a cabo la fermentación, se inactivan los corynebacterium acnes, preferiblemente mediante tratamiento con ultrasonidos, y se secan por congelación, para formar un constitutivo inmunizador. Este constitutivo inmunizador se mezcla preferiblemente con productos metabólicos de corynebacterium acnes como constitutivo de sensibilizador, preferiblemente antígenos contenidos en el medio nutriente en el que se cultivan los corynebacterium acnes. La composición puede prepararse en forma de tabletas o líquidos, tales como emulsiones o jarabes, y puede contener coadyuvantes convencionales, vehículos y/o agentes auxiliares.

La presente invención se relaciona con un procedimiento de obtención de un preparado oralmente administrable para el tratamiento del acné vulgar.

El acné vulgar es una enfermedad del aparato constituido por las glándulas y folículos sebáceos. Se manifiesta como perturbación cornificadora que empieza en la desembocadura de los conductos excretorios de las glándulas sebáceas en el canal de los folículos pilosos y que se extiende desde allí hasta la superficie epidérmica. Tal enfermedad se presenta en la pubertad y se manifiesta en forma de glándulas sebáceas inflamadas, designadas también por barrillos, pústulas o pápulas, en la cara, pecho y espalda.



Las eflorescencias inflamadas se curan generalmente con el drenaje de una masa graso-sebácea, las denominadas - espinillas, que con frecuencia están mezcladas con pus y -- que, después de la curación, dejan cicatrices desfigurado-- ras.

5.

En el tratamiento clásico del acné vulgar, se prescribían terapéuticas locales con uso de azufre, iotiol, resorcina y ácido salicílico, Schneider (W. Schneider, "Experiencias con una nueva terapia del acné", revista médica -- alemana, V. 91, (1966), p. 2017) y Tronnier (H. Tronnier, "Acné vulgar", Folia Ichthyolica nº 15) han propuesto una - terapia del acné basada en el principio de la aplicación a la piel afectada de una emulsión que contiene un exceso de agente emulsionador, consistente en ésteres alquilatados de ácidos fosfóricos. En el pasado se ha propuesto el trata-- miento de los lípidos de la superficie de la piel por medio de una sistemática terapia a largo plazo con tetraciclinas. Sin embargo, a pesar de muchas y muy variables propuestas - terapéuticas, no se conoce hasta la fecha ningún tratamien-- to suficientemente efectivo y satisfactorio que asegure una rápida curación de la enfermedad.

10.

15.

20.

Importante para un tratamiento inmunogénico es el - conocimiento de que, particularmente en la forma inflamada de la enfermedad con la formación de pequeñas ampollas y ci-- catrices reactivas del tejido cutáneo, el corynebacterium -- acnes participa siempre en la enfermedad de la piel, que es una erupción ubicua y muy extendida de la piel sana y res-- pectivamente de las glándulas sebáceas y cuya importancia - causal en la aparición del acné vulgar se ha considerado -- incierta durante largo tiempo (F.A. Lentze, Abl. Bakt, Hyg.

25.

30.



Orig. 155 (1950), páginas 290-294; A. Wiskemann, Pädiat. Frax. 10 (1971), páginas 579-584). Actualmente es un hecho conocido el que los conductos excretores de las glándulas sebáceas en las aberturas foliculares de los afectados de acné están plagados de colonias de corynebacterias que tienen fermentos lipolíticos particularmente activos. El corynebacterium acnes libera más ácidos grasos del sebo de los afectados de acné que en el caso de gentes no afectadas y más de lo que pueden hacer otras bacterias. Por una parte, los ácidos grasos favorecen el desarrollo de las bacterias del acné en los folículos pilosos y luego dan lugar a la irritación directa de los tejidos inmediatamente adyacentes a la eflorescencia. Por otra parte, las bacterias del acné y sus productos metabólicos dan lugar con el tiempo a reacciones alérgicas del tipo retardado, que puede resultar evidente en la proliferación de elementos celulares reticulares y, en la segunda fase del acné, en la formación de pequeñas ampollas.

Por consiguiente, un tratamiento de inmunización con una vacuna actuaría mejor en la segunda fase, que se caracteriza por fenómenos alérgicos de los tejidos y en la que fallan los medios terapéuticos locales hasta ahora empleados. Se creó por consiguiente, hace ya nada menos que sesenta años, una vacuna formada a partir del corynebacterium acnes y usada experimentalmente (Alexander Fleming en "Lancet", 1909, páginas 1035-1038). Aunque algunos autores han confirmado unos tratamientos satisfactorios entre 1910 y 1921, otros no pudieron hacer otro tanto, no pudiéndose encontrar ningún otro informe relativo a tales tratamientos después de 1921 aproximadamente. El tratamiento del acné vulgar con vacunas se basó



hasta ahora en la inyección de éstas, en la que la cantidad de corynebacterias destruídas e inyectadas no podía medirse en condiciones de seguridad. La razón de ello ha de considerarse que reside en el hecho de que el corynebacterium acnes se multiplica en unidades celulares firmemente cohesivas de centenares a varios miles de bacterias.

Otra desventaja del tratamiento mediante inyección de vacunas consiste en que la inyección de razas inactivadas de corynebacterium acnes da lugar a una alergia adicional. --

10. Después de la inyección, se produce normalmente una erupción de eflorescencia del acné, frecuentemente de una extensión considerable. Además, estos antígenos bacterianos no son bien tolerados en caso de inyección. La causa de ello es la formación de anticuerpos precipitadores que, durante la reacción con el antígeno presente en el tejido, dan lugar a una reacción similar al fenómeno de Arthus e incrementan también --- este fenómeno que caracteriza la reacción de inflamación de la eflorescencia del acné. Por consiguiente, la dosificación de las inyecciones ha de incrementarse lentamente en 6 a 8 --

20. pequeñas inyecciones individuales y no ha de exceder de un máximo de  $10^4$  gérmenes por raza y por inyección. En este momento se producirá inicialmente una alergia y, en consecuencia, durante el cauteloso tratamiento del hombre, la erupción de los puntos de acné focales en la cara, su fusión parcial y, --

25. en casos desfavorables, una polineuritis inmunogénica. -- Sin embargo, cuando se disminuye la dosis de la inyección, el éxito resulta incierto.

Se ha intentado anteriormente (vacunas de la Merieux Company) añadir a una baja dosis de bacterias del acné otros

30. antígenos que se originan con los habituales gérmenes saprofiti



5. ticos acompañantes (por ejemplo, estreptococos cutáneos, entre otros). Esto había de tener el efecto de controlar los gérmenes ubicuos secundariamente implicados en los procesos de fusión de los focos en el acné florido. Los éxitos de estos intentos siguieron siendo insatisfactorios.

10. Otras desventajas del método de inyección son las de que las razas de Beck y Gerrath, que son casi idénticas, pueden combinarse bien, pero la adición de la raza de Vogel causa dificultades en relación con la tolerancia y la urea no es utilizable como coadyuvante.

15. La incierta eficacia, el variable éxito del tratamiento o curación, un frecuente incremento temporal del acné vulgar con agudos fenómenos inflamatorios e indeseables complicaciones, parecen indicar por consiguiente que el tratamiento de acné vulgar con una vacuna inyectada no constituye una terapia satisfactoria.

20. Se ha descubierto ahora la posibilidad de eliminar las desventajas e inconvenientes anteriormente descritos relativos a las vacunas inyectadas, por medio de una composición caracterizada por el hecho de que puede administrarse oralmente y de que contiene un constitutivo inmunizante, preferiblemente junto con un constitutivo desensibilizante. En aquélla se contiene como constitutivo inmunizante bacteria de acné inactivada y como constitutivo desensibilizador productos metabólicos de dicha bacteria. También pueden incluirse, si se desea, los coadyuvantes habituales, vehículos y/o agentes auxiliares.

25. Como constitutivos inmunizantes principales son preferibles las razas de Beck, Gerrath y Vogel, puesto que no son muy tóxicas, apenas alérgicas e inmunizan bien. Estas

30.



- razas están depositadas en el Instituto de Inoculación del Estado de Baviera, de Munich, y en el Instituto de Higiene de la Universidad de Colonia; Erlangen (Beck CA I/69 (Nr. 17); Gerrath CA II/69 (Nr. 13); Vogel CA III/69 (Nr. 19); en el
5. Centro Internacional de Información sobre Distribución de Cultivos Típicos, Lausana, 19 Ave. Cesar Roux (Beck La 1159; Gerrath La 1162; Vogel La 1166), Colección de Cultivos Típicos Americanos, Washington, y en el Instituto de Investigaciones sobre Fermentaciones, Agencia de Ciencia y Tecnología
10. Industriales, No. 8-1 Inage, Higashi-5-chome Chiba-ahi, Chiba-ken, Japón.

- La proporción numérica de las razas contenidas en la composición según la presente invención puede variar dentro de amplios límites. Las razas de bacterias de Beck, Gerrath y Vogel se emplean preferiblemente en una relación de
15. 1-3:1-3:0,5-1,5 y en particular de 2:2:1 aproximadamente, y a una dosificación de  $5 \times 10^9$  gérmenes por tratamiento. Se han obtenido muy buenos resultados con la administración de 10 a 20 y preferiblemente 15 millares de millones aproximadamente de gérmenes.
- 20.

Lo que sigue es una clasificación morfológica y taxonómica de la *Corynebacteria Acnes*.

- La descripción de la *Corynebacteria Acnes*, respecto a la morfología y sistemática, se ofrece exhaustivamente
25. en el Manual de Bacteriología Determinativa de Bergey (Bailliere, Tindall & Cox Ltd., VII Ed., 1957, página 595, No. 29).

- Las *Corynebacterias acnes* son barras indesplazables grampositivas no resistentes a los ácidos y que a veces se desarrollan con dilatación en forma de columna de lados simples o dobles, presentando con frecuencia el aspecto de gra-
- 30.

- 8412785



- nulación. Tales bacterias pueden colorearse típicamente de acuerdo con Neisser con una solución azul-violeta (azul-metílico - violeta cristalino). Con ello, los cuerpos polares adquieren un aspecto oscuro. Es típico de estas bacterias su aglutinamiento en grupos, de manera que las barras individuales, que son de 5 a 7 veces más largas que anchas, con frecuencia se disponen adyacentemente entre sí formando ángulos en V. Esta tendencia a la aglutinación dificulta mucho el conteo de dichas bacterias (tratamiento ultrasónico de conteo).
- 5.
- 10.

- Las tres razas de Corynebacterias varían notablemente en su morfología. En cultivos puros, se mezclan elementos en forma de cocos conjuntamente con cuerpos en forma de paños y barras. En los cultivos más viejos, aparecen granos, es decir, bacterias en forma de cocos, más frecuentemente que las bacterias en forma de barras.
- 15.

#### Taxonomía

- La clasificación de cultivos de las corynebacterias acnes se identifica por presentar típicas características de desarrollo y por una específica aglutinación por antisueño. En contraste con el corynebacterium diphtheria, que es el representante principal del grupo coryne, las bacterias del acné se identifican por crecer en agar de suero ácido o en caldo que contiene glicerina, con un pH de 6,8. Las bacterias del acné disuelven la gelatina y las de la difteria no. Además, las bacterias del acné desarrollan catalasas.
- 20.
- 25.

- Bajo condiciones aeróbicas tiene lugar un desarrollo limitado, en tanto que se produce un óptimo desarrollo bajo condiciones de cultivo anaeróbicas.
- 30.

412785

4



Mientras la raza de Vogel se multiplica lentamente bajo estrictas condiciones anaeróbicas de desarrollo, la raza de Beck muestra una rápida multiplicación, que también se produce bajo condiciones anaeróbicas menos rigurosas. El desarrollo es muy evidente en medios ácidos y con la adición de un 2% de glicerina.

Las razas de Gerrath y Vogel, con un específico -- antisuero de la raza de Beck, se aglutinan igualmente pero en menor grado. Hemos descubierto que la relación antigénica entre las razas de Beck y Gerrath es muy elevada, mientras que en contraste, con la raza de Vogel dicha relación -- antigénica (antígeno parcial común) es claramente inferior.

La aglutinación con suero tiene lugar con un anti-suero específico contra las corynebacterias acnes, raza de Beck, de 1:256, en contraste con 1:128 a 1:256  $\pm$  para la -- raza de Gerrath o con 1:68 para la raza de Vogel.

Generalmente, puede decirse que todas las razas -- recién aisladas de pacientes de acné pueden emplearse, siempre que no presenten propiedades tóxicas en absoluto o alérgicas demasiado fuertes. Por consiguiente, son preferibles -- las razas atenuadas de Corynebacterias acnes, en particular en forma inactivada.

La preparación de las razas de corynebacterium -- acnes puede efectuarse de manera conocida. Preferiblemente, se realiza cultivando dicha bacteria en un medio nutriente adecuado, tal como uno de peptona -- extracto de carne líquido en condiciones prácticamente neutras (pH,  $\pm$  0,2), con -- exclusión de aire, y mediante su inactivación, por ejemplo por calentamiento, mezclado con fenol (aproximadamente 0,2%) o formalina (aproximadamente del 0,2 al 0,4%), mezclado con



acetona en frío y precipitación y/o mediante tratamiento con ultrasonidos.

5. El tratamiento por ultrasonidos de las bacterias -- que se están inactivando es la forma preferida para liberarlas de las unidades celulares muy firmes formadas durante -- su propagación. Después de centrifugarse, las bacterias inactivadas obtenidas se secan por congelación de manera conocida y preferiblemente se dotan de un aditivo hidrofílico -- que acentúa la absorción por el estómago y paredes intestinales, tales como urea particularmente para preparados sólidos o azúcar y mucinas para preparados líquidos (emulsiones o jarabes).

10. De acuerdo con una versión preferida, los preparados de la invención contienen razas inactivadas de corynebacterium acnes en forma secada por congelación. Esta versión presenta la ventaja adicional de poderse emplear peptonas como agente auxiliar para la operación de secado por congelación, que por diferir de los procedimientos habituales, se precisó anteriormente como medio nutriente del corynebacterium acnes Gerrath, conteniendo así productos metabólicos de dicha bacteria. Esta peptona pretratada contiene aminas de acción superficial, así como el citado constitutivo de sensibilizante. En virtud de las aminas de acción superficial, se consigue eficazmente una buena distribución del --
15. antígeno en los órganos linfáticos de los intestinos. En --
20. contraste con ello, el uso de aminas biógenas en vacunas inyectadas no se sugiere debido a su efecto circulatorio tóxico.

25. Sin embargo, cuando se toman oralmente no son tóxicas.
- 30.



La práctica hasta ahora realizada de usar razas --  
inactivadas de corynebacterium acnes en forma de vacunas --  
inyectadas conduce, tal como se ha expuesto anteriormente,  
a una adicional alergia y formación de precipitinas como --  
5. anticuerpos y con ello a un incremento del fenómeno de --  
Arthus. Esta forma de alergia perturba la terapia. Se ha --  
descubierto ahora sorprendentemente que no sólo puede evi-  
tarse una alergia adicional cuando el componente antigéno -  
se administra oralmente, sino que incluso puede eliminarse  
10. una alergia ya existente contra el corynebacterium acnes, en  
el sentido de una desensibilización.

Como componente desensibilizador se emplean pro--  
ductos metabólicos del corynebacterium acnes, que actúan -  
en forma desensibilizadora sin perturbar el efecto antigé-  
15. no inmunizante. Este componente puede producirse particular-  
mente a partir del medio de cultivo del acné. La fracción -  
del medio nutriente del bacterium acnes que contiene los --  
antígenos puede emplearse ventajosamente. Los implicados --  
son esencialmente lipopolisacáridos. La eliminación de la -  
20. forma de alergia indeseable tiene lugar en un período de --  
tiempo muy corto en el caso de toma oral.

El suministro o administración de: antigéno cor--  
puscular, es decir, de las propias bacterias, conduce en -  
consecuencia a la inmunidad del tejido y no a una alergia  
25. con la aplicación oral. La específica reacción protectora  
adquirida de las células y tejidos impide una extensión e  
incremento incontrolados de los gérmenes. Estos desaparecen  
de la piel y se producirá un efecto curativo sin superación,  
tal como por ejemplo en el caso del tratamiento por inyec-  
30. ción, en 21 días. Así, en el presente caso, con la adminis-



tración oral, existe una diferente immuno-fisiología que no cabría esperar.

La posibilidad de inmunización oral y de desensibilización simultánea representa un resultado inesperado.

5. Como coadyuvante inmunizante, la presente vacuna - contiene preferiblemente urea, así como aminas biógenas superficialmente activas de la peptona que sirve de medio nutriente. Esta última puede servir simultáneamente de agente auxiliar para la operación de secado por congelación, tal -
10. como se ha expuesto anteriormente. Si se usa el corynebacterium acnes Gerrath para el tratamiento preliminar de la - peptona, no se formará ningún producto secundario tóxico. El hecho de que la urea actúa de coadyuvante inmunizador en la aplicación oral del antígeno del acné no se conocía anteriormente.
- 15.

La fabricación y administración del preparado de - la invención contra el acné se describirán seguidamente con detalle mayor, sobre la base de varios ejemplos.

Ejemplo 1

20. Preparación del cultivo de acné.  
(a) Medio

Se esterilizó durante una hora en un autoclave a 120°C aproximadamente, una solución nutriente de 2300 ml de caldo peptónico de carne (valor pH de 7,1) y 600 ml de neutralizador de Sörensen (pH, 7,1).

25.

Seguidamente, se añadieron 60 ml de glycerinum -- purissimum y se pasaron porciones de 300 ml a frascos de Erlenmeyer de esta capacidad, de manera que estos frascos se llenaron hasta su estrecho cuello. Esto se cubrió luego con parafina líquida y perfectamente pura de la Merck Com-

30.



pany y se mantuvo en el autoclave durante 60 minutos a 100°C. Antes del enfriamiento del medio nutriente, se formó un cierre hermético al aire mediante un tapón de gasa - sellador previamente empapado en cera de abejas caliente - y parafina dura.

5. El medio, al enfriarse a 35°C, se hallaba prácticamente libre de oxígeno adsorbido.

La inoculación con el corynebacterium acnes se efectuó a través de la capa líquida de parafina con ayuda de - pipetas de Pasteur.

10. (b) Inoculación con corynebacterium acnes

La inoculación se efectuó fuera de las placas de -- almacenamiento (agar nutriente en recipientes de Fortner planos de una altura de borde de 10 mm con adición de un 2% de glicerina, incubado anaeróbicamente de acuerdo con - Fortner) y se preparó una suspensión en caldo peptónico de carne. Seguidamente tuvo lugar una inoculación masiva de los frascos.

15. (c) Cultivo, producción de gérmenes

20. La incubación se efectuó durante 10 días a una temperatura de 30 a 32°C aproximadamente. La inoculación se -- realizó desde los pequeños frascos a efectos de control -- de pureza. Se añadió una solución fenólica al 5% de 1:10 (igual a un contenido fenólico del 0,5% en el medio de cultivo). Al cabo de un período de reacción de 24 horas, se - calentó durante 2 horas a 60°C. Luego se dejó enfriar el - cultivo. A efectos de desegregación de las bacterias, se - realizó un tratamiento ultrasónico durante 30 segundos con una energía de salida de 500 W. Para la subsiguiente regu-

25. lación de las tabletas, se efectuó un conteo en la corres-

30.



- pondiente cámara. Para probar la destrucción de todas las bacterias, se iniciaron cultivos de control. Si los controles permanecían estériles durante 10 días, se hacía la recolección de las bacterias mediante centrifugación durante 20 minutos a 3500 rpm (unos 8000 gramos). El sedimento, consistente en corynebacterium acnes, fue absorbido en 1/20 a 1/10 del medio de cultivo sobrenadante (dependiendo del conteo de bacterias). Este último sirve, junto con la pectona todavía presente, de material auxiliar para el proceso de secado por congelación y contiene (además de residuos mínimos de glicerina no perturbadores) aminos dializables, de bajo peso molecular y superficialmente activas. Seguidamente se llevó a cabo el proceso de secado por congelación. El medio sobrenadante se inyectó intraperitonealmente (con exclusión de impurezas que contenían al botulinus bacilli anaeróbico y del botulinus toxins) en conejillos de Indias, cada uno en una cantidad de 30 ml por lo menos (1/10 de la carga) por frasco de cultivo. La misma cantidad fue aplicada gástricamente a los citados conejillos con una sonda. Período de observación: 18 días.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

(d) Fracción desensibilizadora

- La cantidad sobrenadante del medio de cultivo de corynebacterium Gerrath o Beck se dispuso en membranas dialíticas estériles y se colocó en un refrigerador recién descongelado. Debido a la evaporación en frío a través de la membrana, se produjo una concentración del medio a 1/4 del volumen original en una semana (secado por congelación). Se produjo un polvo higroscópico suelto y blanquecino que se mezcló con las corynebacterias acnes secadas por congelación, de las razas Beck, Gerrath y Vogel. Se añadió urea en las
- 25.
- 30.

412785



5. mismas partes en peso. Se ajustaron las tabletas a un conteo bacteriano tal que hubiese en cada una de ellas por lo menos mil millones de bacterias. Las razas Beck, Gerrath y Vogel se combinaron de tal manera que las dos primeras tenían por lo menos una concentración doble, medida respecto al peso -- en seco, en comparación con la raza Vogel (por ejemplo, 1 B : 1 G : 1 V: normalmente, 2 B : 2 G : 2 V).

Ejemplo 2

Fabricación de las tabletas

10. La masa seca de las tabletas contenía corynebacterium acnes, medio de cultivo de las tres razas en pequeñas cantidades, medio de cultivo dializado de la raza Gerrath y urea como coadyuvante inmunizador. Después de su compresión, se colocaron grupos de 25 tabletas en botes. Estos fueron sometidos a vacío, regados con argon como gas inerte y sellados.

15. Esto mejora la preservación del preparado.

Ejemplo 3

Administración del preparado contra el acné

20. (a) A una secretaria de 27 años afectada de acné en la cara (fase II), que había sido tratada sin éxito durante 9 años con soluciones, ungüentos, inhibidores de ovulación (hormonas) y antibióticos, se administraron 5 tabletas en cada uno de 5 días sucesivos (5 x 5). La administración se efectuaba por la mañana, en cada caso 30 minutos antes de la comida (1 serie). Las tabletas fueron tomadas sin molestias

25. y no se presentó ningún síntoma general de ninguna clase. Al quinto día de tomar la medicación, así como durante subsiguientes controles (véase más adelante), se efectuó un examen de las transaminasas (SGOT, SGPT) y de la orina. En el

30. octavo día, y más claramente aún en el décimo día, después

412785<sup>4</sup>

AGO



de tomar primeramente las tabletas, se produjo una disminución del enrojecimiento e infiltración alrededor de las --  
eflorescencias de acné. En el vigésimo primer día, tuvo lugar una apreciable mejoría con general retrogresión y re--  
5. absorción de las eflorescencias. Un control efectuado después de cuatro y de quince meses mostró la curación del acné (cicatrices residuales).

(b) La administración se efectuó a un hombre de 22 años con acné conglobado (fases II-III) en la cara y numerosas cicatrices, que había sido tratado sin éxito durante --  
10. seis años con diferentes remedios. Se le administraron 5 tabletas en cada uno de 5 días consecutivos, por la mañana y con el estómago vacío. Después de una recesión temporal del enrojecimiento y de la sensación de picor de una gran eflorescencia en el arco zigomético derecho, se produjo un enro--  
15. jecimiento inflamatorio renovado. Por consiguiente, en el vigésimo octavo día después del comienzo del tratamiento, se le administró una segunda serie de 5 x 5 tabletas, que fue seguida al cabo de dos semanas (cuadragésimotercer día posterior al comienzo del tratamiento) de otra serie. De cuatro --  
20. a cinco días después del comienzo de la segunda serie se produjo una apreciable mejoría. Dos semanas después de la tercera serie, no existía ya enrojecimiento inflamatorio y la aflorescencia fue reabsorbida, a excepción de unos residuos mínimos. Un control efectuado después de diez meses, --  
25. mostró la curación del acné. En el quinto día posterior al comienzo del tratamiento, así como en ocasión de subsiguientes series de tratamientos y visitas, se efectuó el examen de las transaminasas (SGOT y SGPT) y de la orina, sin nin--  
30. gún hallazgo especial.



En contraste con la vacuna destinada a inyección, el uso del preparado de la presente invención permite también la utilización de tres diferentes razas de corynebacterium acnes con una gran dosificación y con buena tolerancia. No deriva ninguna alergia nociva que malogre la aplicabilidad de la vacuna; por ejemplo, no se produce ningún brote incrementado de los focos del acné, ninguna supuración ni ningún síntoma general, tal como fiebre y dilatación de las nodos linfáticos. Como el preparado de la invención es tolerado -

5. sin reacción, no puede señalarse un límite superior de dosificación. Por ejemplo, una administración diaria de 24.000 millones de bacterias durante 5 días, conteniendo cada tableta tres mil millones, no tuvo ningún efecto adverso.

10.

Con ayuda del preparado, es posible evitar satisfactoriamente todas las desventajas del tratamiento por inyección, al tiempo que se incrementa el efecto útil. La inclusión de gérmenes infecciosos secundarios en la vacuna, que realmente no es sino una solución dilemática no carente de riesgos. no es necesaria en el caso del preparado de la presente invención.

15.

20.

N O T A

La Patente de Invención, que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN PREPARADO CONTRA EL ACNE ORALMENTE ADMINISTRABLE", con Prioridades de las Patentes en Alemania Federal núm. P 22 13 677.2-41 de fecha 21 de Marzo de 1972, a nombre de Heide Rentschler, nacida Weihemmaier y núm. P 23 06 223.9 de fecha 8 de Febrero de 1973, según las características esenciales de las siguientes:

25.

30.

412785



REIVINDICACIONES

5. 1.ª.- Procedimiento de obtención de un preparado contra el acné oralmente administrable, caracterizado por el hecho de que por medio de pasajes de cultivos en células se cultivan en condiciones anaerobias y preferentemente en medio debilmente ácido, preferentemente con adición de un 2% de glicerina, bacterias de acné atenuadas; por el hecho de que las bacterias se separan eventualmente por sedimentación y por el hecho de que, por medio de sustancias auxiliares o soporte, se transforman en preparados para administración oral.

15. 2.ª.- Procedimiento de obtención de un preparado contra el acné oralmente administrable, según la reivindicación 1.ª, caracterizado por el hecho de que las bacterias cultivadas en el medio de cultivo, así como los antígenos de elevado peso molecular, generados por las bacterias, se liberan de sales y de componentes de bajo peso molecular del cultivo por medio de una diálisis de la totalidad del caldo; por el hecho de que eventualmente se concentran por medio de una desecación ulterior, por el hecho de que se separa el residuo no dializable, compuesto de 1 parte en peso de bacterias y de aproximadamente 1-3 partes en peso, referidas cada una al peso en seco, de componentes de bacterias que quedan en libertad y que poseen una acción de sensibilizante y por el hecho de que se transforma en preparados para administración oral utilizando para ello eventualmente urea en calidad de adyuvante inmune que favorece la resorción y otros productos auxiliares.

25. 3.ª.- Procedimiento de obtención de un preparado contra el acné oralmente administrable, según una de las reivindicaciones 1-2, caracterizado por el hecho de que como bacterias de acné cultivadas, según la reivindicación 1.ª, se uti-

30.

MG

- 19  
412785-4



lizan las familias Beck, Gerrath y Vogel en la proporción de 1-3 : 1 - 3: 0,5 - 1,5, en especial en la proporción -- 2:2:1.

- 4<sup>a</sup>.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN PREPARADO  
5. CONTRA EL ACNE ORALMENTE ADMINISTRABLE".

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de diecinueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, = 4 AGO. 1975

10.

D. HELMUT STICKL

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P. P.

firmado: M.<sup>a</sup> Dolores Jorquera

*me*