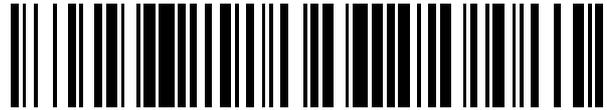


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 425**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/56**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2003 E 03770295 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 1663104**

54 Título: **Composiciones terapéuticas basadas en Spongilla para tratar y prevenir el acné**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.05.2014**

73 Titular/es:

**VILLANI, MARIA (100.0%)**

**Villani Medical, 220 Newport Centre Dr., Suite 11-578**

**Newport Beach, CA 92660 , US**

72 Inventor/es:

**VILLANI, MARIA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 463 425 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

Composiciones terapéuticas basadas en Spongilla para tratar y prevenir el acné

**Campo de la invención**

5 La presente invención está dirigida al uso de composiciones terapéuticas adecuadas para tratar el acné que comprenden polvo de Spongilla Lacustris.

**Fundamento de la invención**

10 Las enfermedades de la piel siguen siendo un problema médico y social significativo en todo el mundo. Las más comunes, y por lo tanto las más significativas enfermedades de la piel, incluyen acné vulgar, rosácea, dermatitis seborreica, eczema (dermatitis atópica), psoriasis, foto-envejecimiento y queratosis actínica. Estas enfermedades de la piel se combinan para justificar billones de dólares en tratamientos médicos y sufrimiento emocional incalculable. El impacto emocional de la enfermedad de la piel es particularmente relevante porque los pacientes se convierten en presa fácil para médicos sin escrúpulos y regímenes de tratamiento de cuestionable eficacia. Durante los últimos cien años avances significativos en compuestos farmacéuticos y procedimientos dermatológicos han reducido en gran medida la gravedad y frecuencia de enfermedades de la piel. Sin embargo, muchos pacientes no cumplen con los a menudo complejos y tediosos protocolos de tratamiento que sus médicos les prescriben. Además, el uso a largo plazo de antibióticos ha dado por resultado la resistencia microbiana aumentada de las bacterias responsables de varias enfermedades de la piel. Adicionalmente, otras quimioterapias pueden ser extremadamente tóxicas y tienen efectos nocivos a largo plazo en la salud y la piel del paciente. Por lo tanto, se necesitan urgentemente terapias alternativas para tratar los trastornos de la piel que sean seguras, efectivas y fáciles de usar.

20 El acné vulgar es el más común de todos los trastornos de la piel que afecta al 85% de los adolescentes. Casi el 80 por ciento de la población experimenta acné en algún momento de sus vidas. Además, añadido a ser un proceso médico serio, el acné inflige una pesada carga emocional y psicológica en sus víctimas. Marion Sulzberger, MD, una de las figuras fundadoras de la dermatología moderna, escribió en 1948 "no hay una sola enfermedad que provoque más trauma psíquico, ni inadaptación entre padres e hijos, más inseguridad general y sentimientos de inferioridad y sumas generales de sufrimiento psíquico que el acné vulgar." El impacto puede ser devastador, llevando a la depresión e incluso a pensamientos de suicidio. Una encuesta de 1.985 personas por el ASG reveló que tres de cada cuatro personas con acné se sintieron deprimidas y casi la mitad se sintió nerviosa. La investigación por William Cunliffe, MD, en el Reino Unido, mostró que los pacientes con acné tenían una tasa mayor de desempleo que los controles de igual edad y sexo. Más de una tercera parte sentía que tendría un mejor trabajo si no tuvieran acné, reveló la encuesta.

35 El acné es una enfermedad crónica que implica a los folículos pilosebáceos. Las glándulas sebáceas se encuentran de forma más abundante en la cara y el cuero cabelludo, aunque están presentes en todas partes de la piel excepto en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Los trastornos cutáneos atribuidos a la glándula sebácea son realmente trastornos de la unidad pilosebácea entera. Las áreas implicadas más comúnmente en el acné son la cara, la parte superior del pecho y la espalda. Otras áreas menos comunes incluyen la parte superior de los brazos, nalgas y la parte superior de los muslos.

40 El acné vulgar evoluciona con la unidad pilosebácea por medio de una patogénesis multifactorial. Los factores patogénicos centrales en el acné incluyen excesiva producción de sebo secundaria a la estimulación androgénica, obstrucción de la salida del folículo sebáceo que surge del exceso de producción de queratinocitos (la célula básica de la epidermis), proliferación de *Propionibacterium acnes* y la inflamación posterior a la quimiotaxis y la liberación de varios mediadores proinflamatorios.

45 Durante el periodo pre-pubescente el aumento en andrógenos adrenales desencadena el aumento de las glándulas sebáceas. Estas glándulas sebáceas aumentadas producen cantidades aumentadas de sebo, que fluye a través del canal del folículo sebáceo. Este canal está forrado con un epitelio queratinizante. En pacientes con acné, hay producción aumentada de los corneocitos foliculares que forran el folículo y la retención de estos corneocitos en el folículo. Los corneocitos anormalmente descamados y el exceso de sebo se desarrollan en el folículo para formar una masa microscópica abultada. Este medio cerrado, rico en sebo, es ideal para la proliferación de *P. acnes*, la bacteria anaerobia que produce factores quimiotácticos y recluta moléculas pro-inflamatorias implicadas en la fase inflamatoria del acné. La obstrucción del folículo sebáceo, el evento patológico primario en el acné, da lugar al microcomedón, el precursor de todas las lesiones del acné. Es una masa microscópica abultada que resulta de una combinación de corneocitos hiperproliferativos y sebo y lleva a la obstrucción folicular.

55 Una vez que el folículo está obstruido, su parte inferior se hincha y se expande con descarga sebácea y queratinocitos. Mientras la abertura del poro permanece cerrada, la lesión se llama un comedón cerrado, o "grano". Es una lesión no inflamatoria que se desarrolla a partir del microcomedón y aparece como un punto blanco que oscila de 0,1 a 3,0 mm de diámetro y elevado muy ligeramente.

La oxidación se da cuando el folículo se agranda lo suficiente para estirar el poro y la materia atrapada se expone al aire. Esto provoca la apariencia oscura característica de comedones abiertos o “puntos negros”. El comedón abierto es una lesión no inflamatoria que aparece como plana o ligeramente elevada, de color marrón a negro, aproximadamente de 3-5 mm de diámetro.

- 5 El acné temprano, que implica una mayoría de comedones abiertos y cerrados, es un proceso no inflamatorio. Cuando la dilatación del folículo continua, el epitelio folicular se altera e irritantes tales como sebo, pelo y queratinocitos se liberan en la dermis circundante. Este derrame provoca una reacción inflamatoria e inicia la formación de las pápulas, pústulas y nódulos de lesión inflamatoria. Aunque el *P. acnes* es una bacteria viva, que vive en el folículo, muere cuando la estructura folicular se altera. Las toxinas se liberan en la dermis, lo que aumenta la inflamación. Por lo tanto, el acné inflamatorio, sin complicaciones, es un proceso estéril y no una infección de la piel. Cuando la inflamación continúa para empeorar, se crean pápulas y pústulas mayores. Una pápula es una lesión palpable, elevada, de rosa a roja, sin una acumulación visible de fluido, que puede oscilar de 1 a 4 mm de diámetro.

- 15 Una pústula es una acumulación elevada de material purulento en la superficie de la piel, y es similar en tamaño a la pápula. Las pústulas se caracterizan algunas veces como superficiales o profundas. En una pústula superficial hay una ruptura localizada del epitelio cerca de la superficie de la piel, y en una pústula profunda hay una destrucción extensiva del epitelio entero. Los nódulos de acné son lesiones inflamatorias elevadas, sólidas, que exceden de 6-10 mm de diámetro y están situadas más profundamente en la dermis. Un nódulo puede persistir durante semanas. El quiste de acné es un nódulo grande (puede ser tan grande como de varios centímetros de diámetro) que ha supurado y se vuelve fluctuante. Las cicatrices se forman como resultado del daño a la dermis circundante. Las cicatrices pueden aparecer como hoyos perforados de poca profundidad (“picahielos”), máculas atróficas, pápulas hipertróficas o depresiones inclinadas anchas. La piel pigmentada de forma oscura afectada por el acné tiende a desarrollar hiperpigmentación post-inflamatoria significativa. Esta tendencia ha dado lugar a la sugerencia de que debería designarse una nueva lesión por acné – la mácula hiperpigmentada del acné (MHA). La MHA puede persistir durante cuatro meses o más, y es a menudo la queja central de los pacientes con acné con piel de color.

- 25 No hay un único sistema de clasificación estandarizado para el acné, sino que hay varios métodos útiles usados para clasificar la enfermedad. En el más sencillo, el acné se describe como suave, moderado o severo. Porque el acné es un proceso crónico, emocionalmente estresante, que puede persistir durante años, se necesita a menudo terapia a largo plazo. Actualmente el médico tiene numerosas opciones de tratamiento. Sin embargo, cada una tiene unas calidades adversas significativas y grados variables de eficacia.

- 30 El producto tópico sin receta usado más comúnmente es peróxido de benzoilo. El peróxido de benzoilo (PB) es un compuesto antimicrobiano que es efectivo para matar *P. acnes*. Necesita normalmente aproximadamente dos semanas para funcionar y debe usarse de forma continua para mantener el acné a raya. Esto es porque el PB no afecta a la formación de microcomedón, producción de sebo o la forma en que las células del folículo de la piel se pierden, y cuando los pacientes paran de usarlo, el acné vuelve. El peróxido de benzoilo se vende bajo una variedad de marcas comerciales en más de 200 formulaciones, que incluyen geles, cremas, lociones, lavados y jabones en barra, en una variedad de concentraciones (las más habituales 2,5%, 5% y 10%). Si se usa de forma continua, a menudo mejora la enfermedad para los casos más suaves de acné. La concentración debería elegirse de acuerdo con el tipo de piel y tolerancia. Los efectos secundarios consisten principalmente en irritación de la piel que incluye quemaduras, ampollas, costras, prurito, eritema severo, erupción de la piel, sequedad y desequilibrio químico de la piel. El peróxido de benzoilo reduce además los niveles en la piel de superóxido dismutasa, catalasa y otros antioxidantes de la piel que son importantes en la prevención y curado del acné. Además, destruyendo los antioxidantes que se dan de forma natural en la piel, el peróxido de benzoilo promueve el envejecimiento prematuro de la piel.

- 45 Otro tratamiento tópico sin receta es ácido salicílico. El ácido salicílico ayuda a corregir la pérdida anormal de células y es útil para tratar el acné más suave. El ácido salicílico ayuda a desobstruir los poros para solucionar y prevenir lesiones. Sin embargo, el ácido salicílico no inhibe la producción de sebo o posee propiedades antimicrobianas. El paciente debe usar ácido salicílico en una base regular para evitar que el acné regrese. El ácido salicílico está disponible en muchos productos para el acné, incluyendo lociones, cremas, lavados, geles y almohadillas.

- 50 En muchos casos preparados de venta libre (OTC) no son efectivos y deben usarse en combinación con fármacos con receta. Los antibióticos son la clase de medicamentos anti-acné recetada más comúnmente. Los antibióticos funcionan inhibiendo el crecimiento de *P. acnes* y pueden aplicarse de forma tópica o tomarse sistémicamente. Los antibióticos tópicos recetados más ampliamente son eritromicina y clindamicina. Los antibióticos tópicos están limitados en su capacidad para penetrar en la piel y limpiar *P. acnes* asentados más profundamente y no inhiben solos la formación de comedón y así deben usarse en terapias de combinación.

- 55 Los antibióticos sistémicos circulan por todo el cuerpo y en las glándulas sebáceas. Los antibióticos sistémicos se usan para tratar el acné severo aunque generalmente tienen más efectos secundarios que los medicamentos aplicados de forma tópica. Además no se dirigen a otros factores causantes en el acné y puede tardar varias semanas o meses en hacer desaparecer el acné. Los antibióticos orales se usan normalmente en combinación con otros fármacos que “desobstruyen” los folículos tales como ácido salicílico. Sin embargo, la terapia de antibióticos

sistémicos es incompatible con el embarazo y algunos pueden reducir la eficacia de las píldoras contraceptivas orales, arriesgando un embarazo durante el tratamiento.

Los antibióticos orales de primera línea para el tratamiento del acné son las tetraciclinas. La tetraciclina no puede tomarse con alimentos que contengan cationes divalentes tales como calcio y hierro y predisponen al paciente a quemaduras solares graves o una erupción prurítica debido a sus cualidades fotosintéticas. Todas las tetraciclinas están contraindicadas en el embarazo y en niños que no tengan aún formados sus dientes permanentes (riesgo de decoloración). Adicionalmente, los antibióticos denominados tetraciclina a menudo provocan irritación esofágica. Los efectos secundarios de la minociclina (una tetraciclina sintética recetada comúnmente) pueden incluir vértigo, decoloración azul-gris de la piel y los dientes y un síndrome parecido a lupus.

La eritromicina se ha considerado durante mucho tiempo el antibiótico oral de segunda línea preferido para la terapia del acné. Tiene un excelente perfil de efectos secundarios (siendo generalmente el malestar gastrointestinal el problema más común) y puede aprobarse para el uso incluso en mujeres embarazadas. Sin embargo, la resistencia antimicrobiana es un problema principal asociado con todos los antibióticos usados comúnmente para tratar acné y esto es más pronunciado con la eritromicina. La aparición de *P. acnes* resistente al antibiótico es un tema de preocupación creciente tanto con antibióticos tópicos como orales en el tratamiento del acné. Durante los pasados 25 años, los estudios de laboratorio han demostrado un patrón rápidamente creciente de resistencia de *P. acnes* a los antibióticos, especialmente a eritromicina (estudios publicados indican que la incidencia total de *P. acnes* resistente al antibiótico ha aumentado de 20% en 1978 a 62% en 1996). La resistencia bacteriana está disminuyendo la efectividad de las terapias habituales para el acné y amenaza con limitar las opciones disponibles para curar el proceso de la piel más común diagnosticado y tratado por los médicos. La resistencia a los antibióticos en el tratamiento del acné es un problema global ya que cepas resistentes a los antibióticos de *P. acnes* se han presentado en el Reino Unido, Alemania, Francia, Japón y los Estados Unidos.

Los derivados de vitamina A o "retinoides" se están usando con frecuencia creciente como tratamientos tópicos para acné de moderado a severo. Los retinoides tópicos incluyen ácido de vitamina A (tretinoína), sus análogos, y agentes más nuevos que se unen a y activan los receptores retinoides. Los preparados retinoides tópicos ayudan a desobstruir poros y normalizar el crecimiento y pérdida de la piel. Sin embargo, los retinoides tópicos pueden provocar irritación severa de la piel y por lo tanto necesitan valoración en el inicio de la terapia para permitir a los pacientes ajustarlos. Además, los retinoides tópicos y los análogos de retinoide plantean un riesgo de teratogenicidad. Por ejemplo, el tazaroteno es un fármaco de categoría X para el embarazo y no debería usarse en mujeres embarazadas.

Recientemente, la FDA ha aprobado el retinoide oral Isotretinoína (Acutano). El acutano está recomendado para pacientes que tiene acné con cicatrizado severo y quístico. El acutano es anti-inflamatorio y disminuye el tamaño de las glándulas sebáceas, disminuyendo así la cantidad de sebo producido y provoca la remisión del acné a largo plazo y reduce la cicatrización. El acutano es el tratamiento que se indica si se observa menos del 50% de mejora en la gravedad del acné después de 6 meses de tratamiento con combinación tópica y terapia oral, la aparición de cicatriz, acné que está asociado con distrés psicológico significativo o acné que recae rápidamente durante o poco después de la terapia convencional. Sin embargo, el acutano tiene muchas reacciones adversas, incluyendo hepatotoxicidad, niveles aumentados de triglicéridos, pancreatitis e hipercalcemia con pérdida de masa ósea. Además, el acutano es teratogénico. Consecuentemente, la FDA mandó que las mujeres que se someten a terapia con acutano deben usar dos formas de control de natalidad. Además, recientemente el acutano se ha asociado a depresión y suicidio. Se necesita que los padres firmen un formulario de consentimiento afirmando que entienden esta posibilidad y deben tener cuidado de monitorizar cuidadosamente el estado emocional de los adolescentes que se tratan con acutano.

Los medicamentos anti-inflamatorios denominados corticosteroides pueden inyectarse por un dermatólogo directamente en lesiones de acné inflamadas severas para ayudar a curar las lesiones existentes. Sin embargo, estos no previenen el desarrollo de nuevo acné y pueden dejar un endurecimiento permanente en el lugar de la inyección.

El acné vulgar es un trastorno dermatológico crónico que debe tratarse sistemáticamente. No es inusual que la terapia tópica tradicional empeore inicialmente el acné debido a propiedades irritantes, sensibilizadoras y tóxicas de los agentes terapéuticos químicos. Esta respuesta inicial normalmente dura de 2 a 4 semanas. Como tarda aproximadamente 28 días para regenerar la piel, el efecto de los medicamentos no aparece inmediatamente. La mejora, si hay alguna, se vuelve apreciable después de 4 a 8 semanas de terapia. El beneficio máximo de agentes sistémicos, tal como contraceptivos orales, en acné no se da antes de 3-4 meses.

Muchos preparados OTC son tóxicos para las enzimas de la piel, que las hace automáticamente tóxicas para toda la piel. Las enzimas intracelulares y extracelulares que se encuentran en la piel son esenciales para la condición de piel sana, pH correcto y capacidad protectora de la piel frente a los patógenos. Las consecuencias de un deterioro de las enzimas, incluso a través de la inactivación de elementos traza que actúan principalmente para el rendimiento de la enzima, no puede ser evidente después de una o unas pocas aplicaciones sino solo después de tratamientos repetidos, por ejemplo, como en el caso con preparados de peróxido de benzoilo para piel con tendencia al acné, que puede aplicarse varias veces al día durante muchos años.

Una falta de obediencia con el régimen anti-acné es una de las principales razones para el fallo del tratamiento entre pacientes con acné vulgar. Motivar a los pacientes para seguir el tratamiento, especialmente durante la fase de mantenimiento, sigue siendo un reto. Un reciente estudio controlado, aleatorio, que implica adultos jóvenes con acné vulgar evaluó la eficacia de varias intervenciones no farmacológicas para mejorar el seguimiento al peróxido de benzoilo. El seguimiento se midió a través de una combinación de auto-examen del paciente y la devolución de tarjetas de auto-monitorización. La tasa de seguimiento total después de 3 meses fue 48%. El estudio encontró que el 52% de los pacientes no fueron obedientes. No siguieron exactamente las directivas de sus dermatólogos debido a la complejidad del régimen.

Tanto los investigadores como los médicos en activo coinciden en que cuanto más sencillo sea el régimen de medicación para los pacientes de acné, mejor será el seguimiento. Para mejorar la obediencia entre este grupo de los pacientes, se necesita un régimen efectivo, bien tolerado y simplificado.

Aunque el acné es la enfermedad de la piel más común y una con la mayor importancia económica y sociológica, no es el único trastorno de la piel que puede beneficiarse de regímenes y composiciones terapéuticas mejoradas. Por ejemplo, rosácea, dermatitis seborreica, eczema (dermatitis atópica), psoriasis, foto-envejecimiento, queratosis actínica, y gran número de otras enfermedades bacterianas, víricas y fúngicas, además de trastornos de pigmentación de la piel, son también problemas significativos de salud y cosméticos que necesitan terapias mejoradas con regímenes simplificados.

El Santo Grial de la medicina sería disminuir o invertir el proceso de envejecimiento. El envejecimiento es un proceso complejo que está determinado en gran medida genéticamente. Sin embargo, el daño por radicales libres provocado por especies de oxígeno reactivo contribuye significativamente al proceso de envejecimiento. Una manifestación de envejecimiento asociado con radicales libres son las denominadas "manchas de la edad". Las manchas de la edad son realmente la acumulación de pigmentos especiales denominados lipofuscina, un desecho marrón, que se acumula en la piel en áreas altamente dañadas.

La protección frente al daño oxidativo asociado a los radicales libres incluye la activación de agentes reductores solubles en agua en el citosol, antioxidantes solubles en lípido que residen en las membranas celulares, y las enzimas antioxidantes, superóxido dismutasa, catalasa, ascorbato peroxidasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa. La producción biogénica de radicales libres se da mayoritariamente durante los procesos normales de metabolismo celular. Un subproducto del metabolismo de energía es el desacoplamiento de electrones en la cadena de transporte para generar superóxido, por medio de la activación de oxígeno molecular, llevando a la producción de peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo supra-reactivo. Dichas especies de oxígeno reactivo (ROS) son altamente dañinas para el ADN, proteínas y lípidos de la membrana provocando disfunción celular. En el proceso normal de envejecimiento, las funciones antioxidantes disminuyen para acelerar más el proceso de envejecimiento, y esto agrava la progresión de enfermedades degenerativas relacionadas con la edad. Por lo tanto, prevenir o disminuir la formación de oxidantes reactivos en el transporte de electrones metabólico presenta una clara estrategia para reducir el estrés oxidativo celular y la velocidad de envejecimiento.

El daño por radicales libres se ha implicado también como una causa, o factor de agravamiento en el eczema. Un reciente estudio patrocinado universitario examinó los niveles de peroxidación de lípidos en eritrocitos, algunos parámetros del sistema antioxidante y la actividad de enzimas lisosomales en pacientes con eczema de origen mixto (exo/endógeno). Los resultados del estudio revelan una intensificación de peroxidación de lípidos del eritrocito y una depresión de protección antioxidante. Este desequilibrio de sistemas de peroxidación/antioxidantes de lípidos induce modificaciones en la estructura de la biomembrana, especialmente las de lisosomas. Eso sigue a un aumento de la actividad intracelular lisosomal y después una penetración lisosomal en la circulación sanguínea y facilita las manifestaciones inflamatorias cutáneas. Por lo tanto, el tratamiento complejo de eczema debe incluir una terapia antioxidante y una estabilización farmacológica de membranas lisosomales.

El Departamento de Dermatología y Envejecimiento de la Piel, y el Centro de Investigación del Cáncer de la Universidad de Pavía en Italia estudiaron la actividad de 14 enzimas, representativas de las rutas metabólicas principales en la epidermis de 63 sujetos humanos normales que oscilan en edad de 1 mes a 90 años. No se observó diferencia de actividad en ninguna de las enzimas estudiadas a pesar de la edad variada. La falta de influencia de la edad en la actividad de las enzimas en la epidermis humana aumenta la importancia de las variaciones, que se presentan en procesos patológicos como psoriasis, piel dañada por el sol crónica y neoplasma.

Además, la depresión de la actividad enzimática en piel expuesta al sol de forma crónica ha contribuido de forma significativa a la formación de neoplasma. Este se evidencia claramente por el hecho de que las áreas expuestas normalmente a los rayos solares (por ejemplo, cara, dorso de las manos) son 100 veces mayores que en la piel de las áreas no expuestas (por ejemplo, abdomen). Esto lleva a considerar el daño solar crónico como un estado precanceroso. La exposición crónica a la luz ultravioleta (UV) es la causa principal de envejecimiento extrínseco, o alteraciones de la piel debido a la exposición medioambiental. Las estimaciones indican que casi la mitad de la exposición UV de una persona se da a la edad de 18. El fotoenvejecimiento provoca numerosos cambios histológicos, fisiológicos, bioquímicos y clínicos.

Una de las manifestaciones del envejecimiento de la piel es la capacidad disminuida de despojarse de las células muertas, dando por resultado varios antiestéticos procesos de la piel. El soporte principal de la terapia tópica de la piel foto-envejecida continua siendo las exfoliaciones químicas. Una exfoliación química es un procedimiento en que un agente lacerante aplicado tópicamente crea piel lisa, rejuvenecida, por medio de un proceso de preparación organizado. Complicaciones de la renovación química, que incluyen secuelas permanentes, tales como discromías pigmentarias, infección o cicatrizado, pueden darse incluso aunque se induzca una laceración química controlada.

Por lo tanto, permanece una necesidad de composiciones tópicas terapéuticas que sean seguras, efectivas, posean mecanismos multifacéticos de acción y sean contributivos a la obediencia del paciente.

#### Técnica anterior

El método RU-C1-2183967 (Anchevskij y Glinskaja) describe un método para el tratamiento de celulitis por frotamiento de una crema estimulante que contiene el polvo de alga azul-verde y esponja de agua dulce, plancton de agua marina, extractos de piña, papaya y kiwi con extractos de castaña roja y yedra como sustancias activas. Puede tratarse todo el cuerpo o partes del cuerpo.

El documento RU-C1-2182820 (Anchevskij y Glinskaja) describe una crema cosmética estimulante caracterizada por el hecho de que contiene como orígenes activos el polvo de alga azul-verde, el polvo de Spongillidae de agua dulce, fitoplancton marino, extractos de piña, papaya y kiwi. La crema cosmética puede usarse para el tratamiento de una amplia gama de problemas de la piel.

El documento RU-C1-2176511 (Anchevskij y Glinskaja) se refiere a un agente para el tratamiento preventivo del acné. La esencia de la invención es que el agente propuesto es una tintura (extracto) de alcohol acuoso al 40-70% de la esponja de agua dulce Spongilla. También se propone un método para obtener el agente para el tratamiento preventivo del acné, que consiste en la extracción de biomasa de Spongilla a temperatura ambiente durante 20-40 días con alcohol etílico al 40-70% en una proporción de materia prima a agente de extracción de 1:(5-20). El uso del agente propuesto provoca la abertura de los poros de la piel, la liberación de cualquier excedente de masa sebácea y queratoide desde los orificios y conductos de las glándulas sebáceas, normalización de los procesos de queratinización y secreción de grasa cutánea.

#### Compendio de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos terapéuticos del cuidado de la piel derivados de especies invertebradas Spongilla Lacustris del filo Porífera para usar en el tratamiento terapéutico del acné. Los poríferos se denominan comúnmente como esponjas. Un suceso de ramificación temprana en la historia de los animales separó las esponjas de otros metazoanos. Las esponjas fósiles datan del periodo Precámbrico tardío están entre los animales conocidos más antiguos y representan por encima de 900 géneros de fósiles. Las aproximadamente 5.000 especies de esponjas vivas se clasifican en el filo Porífera, que está compuesto por tres grupos distintos, la Hexactinellida (esponjas de cristal), la Demospongia y la Calcarea (esponjas calcáreas).

Las composiciones terapéuticas del cuidado de la piel para usar en la presente invención como se define en la reivindicación 1 son útiles en el tratamiento del acné. En una realización ejemplar de la presente invención, las composiciones se aplican tópicamente. Las aplicaciones tópicas pueden aplicarse mensualmente, semanalmente, diariamente o múltiples veces al día dependiendo del proceso a tratar y la extensión de la progresión de la enfermedad. Además, las composiciones de la presente invención pueden aplicarse en combinación con otras terapias tópicas o sistémicas.

Según la presente invención un compuesto terapéutico tópico del cuidado de la piel está hecho a partir de Spongilla lacustris en polvo.

En otra realización de la presente invención la Spongilla en polvo está compuesta con otros ingredientes activos e inactivos. Los ingredientes incluyen, aunque no están limitados a antibióticos, anti-inflamatorios, antisépticos (tales como, aunque no limitados a, peróxido de hidrógeno y ácido bórico), anestésicos, polvo de coral, polvo de alga marina blanca, polvo de alga marina verde, gel enzimático, aceite de jojoba. El polvo de S. lacustris está presente en la cantidad de aproximadamente 0,1% a 100% de polvo de S. lacustris.

En otra realización de la presente invención los ingredientes inactivos incluyen agua seleccionada del grupo que consiste en agua para inyección, agua destilada, agua desionizada, agua de camomila y agua de caléndula.

En otra realización de la presente invención los ingredientes inactivos incluyen diluyentes farmacéuticamente aceptables, fragancia, colorante y emolientes.

En aún otra realización de la presente invención la composición terapéutica comprende de 1 a 1,5 gramos de polvo de S. lacustris esencialmente puro, y al menos un excipiente adicional seleccionado del grupo que consiste en 0,1 a 0,5 gramos de polvo de alga marina verde, de 0,1 a 0,5 gramos de polvo de alga marina blanca, de 0,1 a 5 gramos de 0,2 gramos de polvo de coral, de 0,5 mL a 5 mL de peróxido de hidrógeno de 0,1% a 10%, de 0,5 mL a 5 mL de ácido bórico de 0,1% a 10% y de 0,5 a 10 mL de agua.

Otras realizaciones y características de la invención aparecerán en el curso de la descripción y ejemplos que siguen.

### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa una situación geográfica específica donde una especie de las Porífera de la presente invención puede cosecharse.

- 5 La Figura 2 representa un paciente antes de recibir tratamiento para acné de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Figura 3 representa el paciente de la FIG 2 después de recibir tratamiento para acné de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

### Descripción detallada de la invención

- 10 Los Productos Marinos Naturales son relativamente nuevos y se han convertido en un área activa de investigación para nuevos compuestos químicos industriales, compuestos biológicos y compuestos quimioterapéuticos. La Química de Productos Marinos Naturales es una parte crítica de esta investigación y es responsable del aislamiento e identificación de la vasta selección de nuevas moléculas producidas por organismos marinos. Muchas de estas moléculas poseen características estructurales que son únicas de los organismos marinos y resultan del medio acuático único (alto nivel de halógenos y nitrógeno) en que viven los organismos huéspedes. Hay evidencia cada vez mayor de que muchos de los productos naturales aislados de los organismos marinos pueden derivarse de microorganismos simbióticos que residen en los organismos marinos.

- 15 Los metabolitos biológicamente activos se producen por organismos para un intervalo de propósitos que incluyen alivio de estrés ambiental, señalización química y agresión entre especies. Estos procesos naturales pueden notificar la búsqueda de biomoléculas funcionales dirigidas hacia aplicaciones específicas. Por ejemplo, nuevos productos de apantallamiento del sol se descubrieron a través de investigación básica en la tolerancia de corales de arrecife a la radiación ultravioleta.

- 20 Las esponjas son animales marinos multicelulares que pertenecen a un gran grupo de especies animales sencillas conocidas como invertebrados. Las esponjas es originaron hace billones de años y están entre los animales más antiguos de la tierra. Actualmente, se conocen aproximadamente 5.000 especies de esponjas. Las esponjas están compuestas de un tejido suave suspendido en una matriz proteínica parecida a gelatina soportada por un esqueleto duro compuesto de estructuras parecidas a agujas conocidas como espículas. Las espículas están compuestas principalmente de carbonato de calcio o sílice y colágeno.

- 25 Las esponjas pertenecen al filo Porífera, un grupo altamente primitivo sin grado de organización de tejido. El cuerpo rígido alberga numerosos canales y poros que permiten entrar corrientes de agua dulce. El mayor de los poros corrientes se conocen como ósculos, y los más pequeños son ostia. El agua que porta comida fluye en la esponja a través de la ostia en su cuerpo parecido a un montículo y sale a través del ósculo. El agua se mueve para fluir en la esponja mediante la acción de coanocitos flagelados. Los coanocitos constituyen además el aparato de filtro-alimentación, atrapando partículas de alimento suspendidas mientras pasan a lo largo de la serie de canales internos. Porque las esponjas son esencialmente sésiles, son fuertemente dependientes de la efectividad de sus canales alineados en células para atrapar alimento, absorción de oxígeno y eliminación de productos de desecho. Las esponjas son altamente susceptibles a la contaminación y liberación de sedimentos en suspensión que bloquean su delicado sistema de tubos y poros, evitando así las funciones corporales básicas. Las esponjas tienen grandes poderes de regeneración a partir de lesiones o depredación.

- 30 Se sabe que se dan dos procesos reproductivos en las esponjas: uno de ellos, asexual, y el otro propiamente sexual. En las esponjas de agua dulce comunes, hacia el otoño, la capa más profunda de la esponja se llena de muchísimos pequeños cuerpos, a veces denominados "semillas" o "gémulas". La esponja entera muere poco a poco, y las semillas, encerradas en su carcasa, permanecen ilesas a lo largo del invierno. En la primavera, las masas enquistadas de partículas de esponja estimuladas por la temperatura alterada del agua, salen de sus "semillas", y crecen hasta esponjas.

- 35 La tasa de éxito para encontrar un nuevo compuesto químico activo en organismos marinos es 500 veces más alto que a partir de fuentes terrestres. Las esponjas han probado que son una fuente prolífica de nuevos agentes terapéuticos, a menudo con acción biomédica superior a la de compuestos farmacéuticos existentes. El descubrimiento de fármacos a partir de colonias de esponjas es ahora un foco principal de las industrias farmacéuticas y biotecnológicas. Sin embargo, el área principal de preocupación sobre esta nueva fuente de compuestos terapéuticos es la cuestión de su suministro y las dificultades de cultivo de esponjas y sus simbioses en el laboratorio. La fiabilidad y capacidad de reproducción del material a partir de fuentes naturales es además crítico, ya que los cambios estacionales y medioambientales interfieren con la composición química y propiedades biológicas de las muestras naturales. Además, las moléculas biológicamente activas se espera que se produzcan solo temporalmente como una respuesta al estrés medioambiental específico. Extraer cantidades suficientes del compuesto químico activo a partir de la fuente natural solo para completar un estudio clínico necesita muchas

toneladas de colonias de esponjas y como resultado no es una opción viable por la distribución mundial. Por lo tanto, mientras la biotecnología marina presenta un tremendo potencial para nuevos compuestos farmacéuticos, el éxito comercial es de mínimo a ninguno.

5 Sin embargo, como muchos productos naturales, las esponjas se han usado en homeopatía y otras formas de medicina natural durante siglos. Europa del este y Eurasia tienen una larga historia de preparación de tinturas y polvos a partir de animales acuáticos que incluyen esponjas de agua dulce. Las medicinas tradicionales conocidas de forma colectiva como "Bardiaga" se refieren a esponjas de agua dulce en polvo y se usan con propósitos medicinales. La tradición rusa y las enseñanzas homeopáticas sugieren que la Bardiaga es útil para tratar diversos síndromes como artritis con moratones y reumatismo.

10 Las esponjas de baño (*Spongia officinalis*) también se han usado durante siglos para limpiar heridas, para la contracepción e incluso como implantes después de operaciones de cáncer de mama. Además, la bibliografía de medicina tradicional y medicina natural está repleta de diversos preparados hechos a partir de esponjas secas y usados para tratar y paliar innumerables enfermedades. El preparado de esponja medicinal más antiguo en la historia registrada es *S. officinalis* seco y quemado que se ofrece como un tratamiento para bocio y enfermedades relacionadas con la tiroides. La inusualmente alta concentración de yodo en *S. officinalis* la hace un remedio tradicional efectivo único.

20 Como las esponjas son animales esencialmente no móviles que son altamente susceptibles a los depredadores y cambios en sus microambientes, han desarrollado un elaborado sistema de bio-defensa que incluye una cornucopia de compuestos biológicamente activos (bioactivos). Al día de hoy, se cree que muchos de estos compuestos bioactivos derivados de esponja poseen propiedades citotóxicas, antibióticas, anti-virales, anti-inflamatorias y anti-contaminantes. Sin embargo, la mayoría de estos compuestos bioactivos permanecen sin caracterizar. Además, como se trata anteriormente, estos compuestos bioactivos se producen en concentraciones extremadamente bajas en una base de porcentaje en peso y por lo tanto su aislamiento en forma pura requeriría el cosechado y procesado de literalmente toneladas de esponjas. Muchos de estos compuestos bioactivos pueden derivar su eficacia a través de mecanismos naturalmente sinérgicos y complementarios que se perderían si se purificaran y estudiaran en aislamiento. Por lo tanto, el actual inventor ha inventado la tecnología de desarrollo de composiciones de especies Porífera, su formulación y aplicaciones que elimina la necesidad de purificar y caracterizar compuestos bioactivos individuales, mantiene la integridad de sus propiedades potencialmente sinérgicas y resuelve los problemas de suministro e impacto medioambiental.

30 Las esponjas de agua dulce que incluyen, aunque no están limitadas a, *Spongilla lacustris* L., *Spongilla fragilis* Leidy, y *Ephydatia fluviatilis*, no se usan actualmente para proporcionar composiciones farmacéuticas que han sufrido un ensayo riguroso de seguridad y eficacia. El actual inventor ha descubierto que los Poríferos pueden ser fuentes naturales de compuestos biológicos complejos que proporcionan nuevas composiciones útiles para tratar, paliar y prevenir una variedad de enfermedades, que incluyen, aunque no están limitadas a, acné vulgar, rosácea, dermatitis seborreica, eczema (dermatitis atópica), psoriasis, foto-envejecimiento y queratosis actínica. La poli-farmacía sinérgica de estos compuestos biológicos complejos tienen ventajas sobre fármacos de un solo ingrediente sintéticos proporcionando mayor beneficio terapéutico y menos toxicidad total. Específicamente, y sin pretenderse como una limitación, sino meramente como una realización ejemplar de la invención, el actual inventor ha desarrollado composiciones terapéuticas derivadas de la especie de esponja de agua dulce *Spongilla lacustris* L.

40 En una realización de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto terapéutico anti-acné vulgar que trata de forma efectiva, palia y en algunos casos previene los factores patológicos más importantes en el desarrollo del acné. Estos factores patológicos incluyen la producción excesiva de sebo, la producción excesiva de queratinocitos, la obstrucción de salida del folículo sebáceo, la proliferación de *P. acnes* y la inflamación. Además, los preparados anti-acné usados en la presente invención son contributivos a regímenes terapéuticos y no son tóxicos cuando se usan como se dirigen. Los preparados tópicos anti-acné de la presente invención pueden usarse solos, o en combinación con otros compuestos terapéuticos tópicos o sistémicos.

50 Como se trata anteriormente, el acné vulgar es una enfermedad inflamatoria multifactorial común del conducto pilosebáceo. El *Propionibacterium acnes* prolifera en sebo, produce factores quimiotácticos seguido por fagocitosis. Este proceso da por resultado la producción de especies de oxígeno reactivo, que contribuyen a la reacción inflamatoria en el acné tipo papulopustular. El sobreuso de antibióticos ha dado por resultado el surgimiento de cepas resistentes al antibiótico de *P. acnes* complicando así su tratamiento y prevención. Aproximadamente el sesenta por ciento de *P. acnes* son resistentes a uno o más de los antibióticos usados típicamente para tratar el acné. El peróxido de bencilo, como un tratamiento alternativo, mata el *P. acnes* pero promueve el envejecimiento prematuro de la piel. Además, el peróxido de bencilo reduce los ya disminuidos niveles de la piel de superóxido dismutasa, catalasa y otros antioxidantes de la piel que son importante en la prevención y curado del acné. Consecuentemente, la resistencia bacteriana a antibióticos anti-acné normalmente disponibles, los efectos dañinos de los compuestos aplicados tópicamente tal como peróxido de bencilo y con la preocupación aumentada por los serios efectos secundarios de fármacos orales tal como los retinoides, ha creado una gran necesidad de tratamientos nuevos, seguros y efectivos para el acné vulgar además de otras enfermedades de la piel.

Los mecanismos de acción asociados con el uso de nuevos compuestos terapéuticos anti-acné de la presente invención son de múltiples facetas. Como la mayoría de compuestos terapéuticos biológicos complejos tal como preparados de heparina de bajo peso molecular (por ejemplo, enoxaparina, sodio), el mecanismo exacto de acción de las actuales composiciones no se conocen totalmente. Sin embargo, el actual inventor cree, sin estar atado a estas teorías, que los ingredientes activos de los preparados anti-acné descritos en esta memoria actúan de forma sinérgica por medio de uno o más de los siguientes mecanismos. La presente invención estimula una reacción de histamina localizada que dilata los vasos sanguíneos aumentando así el flujo sanguíneo al área de tratamiento. Esto da por resultado cantidades aumentadas de oxígeno, nutrientes y anticuerpos que alcanzan las células de la piel. Debido a la estimulación de la circulación sanguínea y el drenaje linfático, se aumenta la eliminación del exceso de fluido, bacterias y desechos. Además, los compuestos terapéuticos tópicos de la presente invención disuelven el exceso de sebo, reduce la producción de sebo y hace al sebo excretado menos pegajoso. Esto previene la oclusión de los poros y la consecuente formación de comedones. Además, el residuo orgánico refinado, tal como, aunque no limitado a espículas esqueléticas separan mecánicamente las capas de superficie de epidermis reduce la cohesión de queratinocitos aumentando así la esfacelación del estrato córneo y tapón de sebo y la eliminación de queratinocito suelto, lo que abre los poros y previene la oclusión futura y consecuente formación de comedones. Los compuestos antibióticos que se dan de forma natural matan las bacterias que provocan el acné. Los esteroides naturales reducen la inflamación. Además pueden actuar como un vasodilatador y mejorar la microcirculación local. El uso continuo de los compuestos terapéuticos tópicos de la presente invención puede reducir las concentraciones de ácidos grasos en la piel y normalizar la producción de queratina en los folículos sebáceos. Además, evidencia clínica significativa soporta la conclusión de que el uso de preparados terapéuticos en la presente invención también produce efecto anti-inflamatorio directo e indirecto.

Múltiples infecciones de acné a lo largo del tiempo cambian el equilibrio químico de la piel y en último término cambian el equilibrio de la química del cuerpo. Por ejemplo, gente con acné moderado a severo tienen significativamente menos zinc en su cuerpo que gente que a su edad no ha tenido acné. Además, los sufridores de acné crónico tienen piel que es deficiente únicamente en ácido linoleico y antioxidantes protectores.

La presente invención corrige los desequilibrios anteriores permitiendo a los procesos inmunes de la piel controlar de forma efectiva las bacterias y prevenir infecciones. Por consiguiente, en una realización de la presente invención se preparan composiciones que tienen alta bioactividad y contienen altas concentraciones de zinc, ácido linoleico, antioxidantes, calcio y otros compuestos bioquímicos que actúan para bloquear los procesos que llevan al acné y facilitan la curación.

Cuando se usa como un agente exfoliante, la presente composición rejuvenece la piel, estimula el crecimiento de nuevas células, la producción de elastina y colágeno y mejora el tono y textura de la piel. Las enzimas contenidas en las composiciones disuelven y digieren las células viejas, debilitadas o muertas de la capa externa de la piel sin dañar las células vivas, más jóvenes, y dan por resultado piel más suave, más lisa. Por encima de todo, las composiciones ayudan a disolver puntos calcificados, infiltrados, eliminan comedones de cicatrices superficiales, regulan el pH de la piel y la producción de sebo y previenen la erupción de acné adicional y la formación de cicatrices.

El presente inventor ha demostrado que las composiciones descritas en esta memoria son efectivas en el tratamiento de acné suave, moderado y severo. Además, las composiciones pueden usarse de forma segura con terapias tradicionales para el acné y otras enfermedades dermatológicas que incluyen, aunque no están limitadas a restregados antimicrobianos tradicionales, astringentes, preparados de ácido salicílico y compuestos terapéuticos sistémicos que incluyen, aunque no están limitados a fármacos con receta antibióticos y anti-inflamatorios.

Preparados sin receta y preparados farmacéuticos con receta, usados en la presente invención se consideran ambos dentro del alcance del uso de la presente invención. Además, las composiciones usadas en la presente invención se están sometiendo actualmente a ensayos clínicos y se pretenden para usar en un ambiente profesional administrado y usado bajo la dirección de un médico cualificado. Como tal las composiciones usadas en la presente invención pueden también incluir instrucciones para el uso y etiquetado de producto aprobado por la Administración de Alimentación y Fármacos de los Estados Unidos (USFDA) y otras agencias reguladoras del cuidado de la salud en todo el mundo. En una realización de la presente invención se proporciona el etiquetado de producto e instrucciones para el uso que cumplen con todas las secciones aplicables de 21 U.S.C. Capítulo 9, Subcapítulo V, parte A sección 352 y sección 21 CFR parte 201 (denominado en adelante como etiquetado de producto y/o prospecto aprobado por FDA).

Las composiciones hechas de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención se han analizado de forma extensiva. La materia prima desecada y granulada de la presente invención es un polvo inodoro, no higroscópico, rojo grisáceo. El polvo es parcialmente soluble en agua y forma una disolución coloreada de rojo verdoso cuando se mezcla en una relación de 1 parte a 3; aproximadamente 50 a 60% del porcentaje permanece insoluble y comprende la fracción orgánica que proporciona composiciones de la presente invención con propiedades abrasivas mecánicas. El pH de la fracción soluble está entre aproximadamente 7,0 a 7,5 con una pH medio de 7,35; la gravedad específica está entre aproximadamente 1,04 a 1,07 con una gravedad específica media de 1,058. Se observa un pico de

absorción entre 210 nm y 250 nm cuando se mide entre 200 y 900 nm usando métodos conocidos por los expertos en la técnica de química física.

La tabla 1 incluye un análisis representativo no limitante de los constituyentes orgánicos e inorgánicos.

Tabla 1\*

Componente inorgánico (CI)	CI mg/g de materia prima seca	Componente orgánico (CO)	CO g/110 g de materia prima seca	Actividad enzimática (AE)	Unidades por 100 g
Sodio	160-170	Proteína	1,90-2,00	Fosfatasa alcalina	80-90
Potasio	120-130	Grasas neutras	1,10-1,20	Asparraguina transferasa	20-25
Amoniaco	30-40	Glucosa	0,3-0,4	Alanina transaminasa	9-10
Calcio	160-170	Esteroides	0,0002	Gamma-glutamil transpeptidasa	7-8
Magnesio	20-40	Hidroxi-purinas	Traza	Catalasa	50-55
Hierro	320-330	Nitrógeno total	0,012-0,014	Dialdehído malánico	0,15-0,2
Cobre	190-200			Superóxido dismutasa	6030-6040
Zinc	11-13			Ceruloplasmina	450-500
Cloro	130-140				
Sulfato	115-120				
Fosfato	420-430				
Nitrato	25-30				
Bicarbonato	540-550				
Carbonato	120-125				
Silicatos	13-15				

5 \* Los intervalos son aproximados y en base a las desviaciones estándar del laboratorio normales para los métodos de ensayo empleados. Los ensayos se realizaron usando procedimientos analíticos estándar conocidos por los que tienen capacidades normales en la técnica de la química analítica. La actividad enzimática se expresa en unidades de actividad enzimática por 100 mg de materia seca. Las unidades se basan en un Patrón Biológico Internacional reconocido para cada ensayo.

10 Como se trata anteriormente, puede haber innumerables moléculas bioactivas presentes en los productos de Porífera que no se han identificado anteriormente. Los datos analíticos en la Tabla 1 proporcionan a los expertos en la técnica datos no limitantes que pueden ser útiles en la caracterización de composiciones hechas de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención. Sin embargo, además de otros compuestos bioactivos sinérgicos y complementarios posibles usados en la presente invención, los ingredientes identificados en la Tabla 1 pueden proporcionar además ciertos efectos beneficiosos. Sin estar atado a esta teoría, el actual inventor propone un papel posible para muchos de los ingredientes cuantificados en la Tabla 1.

15 El Consejo de Investigación Médica en el Centro de Nutrición Clínica Dunn, Cambridge, Reino Unido, realizó el estudio que mostraba la reducción desasimilatoria de nitrato por *P. acnes* aislado de caras humanas. Applied and Environmental Microbiology, noviembre de 1989, págs. 2899-2903 (Allison y Macfarlane). Bajas concentraciones de nitrito (alrededor de 0,2 mM) inhibieron el crecimiento de *P. acnes* en el cultivo. El nitrito se redujo lentamente a óxido nitroso permitiendo que se diera el crecimiento, sugiriendo que la desnitrificación funciona como un mecanismo de detoxificación.

20

El cobre está implicado en la producción de colágeno, la proteína responsable de la integridad estructural del hueso, cartílago, piel y tendón. También está implicado en la producción de elastina, la proteína que es principalmente responsable de las propiedades elásticas de los vasos sanguíneos y la piel. Los estudios han probado que el cobre es también esencial para los procesos de construcción tisular. Mientras envejecemos, nuestra piel se hace más fina, y líneas y arrugas se desarrollan mientras nuestros cuerpos se vuelven más lentos para producir colágeno, elastina y glicosaminoglicano (GAG). El GAG funciona como cemento que une los componentes tisulares. Las manchas de la edad aparecen y la piel se vuelve apagada y sin vida ya que la renovación celular se ralentiza y la piel retiene menos humedad. Estudios científicos han demostrado que el cobre juega un papel vital en la salud de la piel, ayudando a restaurar la capacidad de la piel para repararse a sí misma. El cobre es un promotor poderoso de colágeno y elastina y juega un papel antioxidante en el cuerpo. Es importante en la producción de GAG. Las enzimas dependientes de cobre aumentan los beneficios de los procesos naturales de construcción tisular.

El zinc, a través de un grupo de enzimas denominadas metaloproteinasas, rompe los tejidos disfuncionales del acné, permitiendo así la reconstrucción del sitio de infección. El zinc dirige las células T del cuerpo a las bacterias y la infección por medio de un compuesto químico de señalización denominado adenosina desaminasa. El zinc es un elemento clave en la producción de nuevas células de la piel, nuevo colágeno y elastina, nuevos vasos sanguíneos y otros componentes de la piel. El acné moderado a severo literalmente consume el suministro corporal de zinc, provocando que el paciente se vuelva sistémicamente deficiente en zinc. Cuando la piel es deficiente en zinc, la limpieza y reparación de infecciones puede ser lenta y posiblemente incompleta, permitiendo el potencial de cicatrización. El zinc es especialmente crítico con el acné quístico porque las infecciones quísticas no descargan materiales de desecho.

El zinc en cantidades suficientes y forma correcta actúa para prevenir el acné también. La testosterona en la piel se convierte a dihidrotestosterona, que estimula la producción de sebo y contribuye al acné. El zinc por medio de la inhibición de 5-alfa-reductasa bloquea esta conversión y reduce así la producción de sebo. El zinc se necesita en la producción de los super-antioxidantes de la piel que reducen el daño de los radicales libres, reduciendo la inflamación y manteniendo el proceso de curado moviéndose hacia adelante.

Los glucocorticoides se usan ampliamente para el tratamiento de varias enfermedades, a pesar de los efectos secundarios conocidos tales como atrofia de la piel. Muchos estudios han mostrado que el estado de las fibras de colágeno en la piel se afecta por el tratamiento de glucocorticoides. Los resultados de un estudio en Japón mostraron que el tratamiento de la piel con glucocorticoides interfiere fuertemente tanto con la síntesis como la degradación del colágeno tipo I y, más drásticamente, del colágeno tipo III, la molécula que se conoce por jugar un papel principal en la iniciación del curado de heridas. El estudio proporcionó una base molecular para el deterioro de la función de la piel, curado deteriorado de heridas y atrofia de la piel provocada por el tratamiento con glucocorticoides. Al contrario que la experiencia con esteroides sintéticos, los esteroides que se dan de forma natural contenidos en la presente invención proporcionan excelentes efectos anti-inflamatorios sin las propiedades adversas descritas anteriormente.

Las enzimas son catalizadores biológicos específicos en la piel. El fallo en la producción o deterioro de actividad de una sola enzima lleva a trastornos metabólicos y empeoran la enfermedad del acné. Como la actividad de muchas enzimas se deprime significativamente en la piel con las enfermedades metabólicas, foto-envejecimiento y cáncer, su presencia en compuestos terapéuticos es lo más deseable para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La Fosfatasa alcalina (AAP) es una enzima sencilla del tipo "hueso-hígado-riñón", que está presente en una forma tanto soluble como en unión con la membrana en la piel. Se da casi exclusivamente en la dermis, no más que el 1% de la fosfatasa alcalina total de la piel humana está presente en la epidermis.

En un estudio que se llevó a cabo en leucocito la actividad enzimática a partir del análisis cito-químico de impresiones de heridas cortadas de la piel reveló un rápido aumento en la actividad enzimática en la cuarta hora después de darse la herida, que puede explicarse por la alteración del metabolismo del leucocito inducido por el agente dañino. Así se sugiere un papel crítico para AAP en el curado de heridas.

La asparraginasa es una enzima que ha probado ser particularmente prometedora para el tratamiento del cáncer. Su acción depende del hecho de que las células tumorales son deficientes en actividad aspartato-amoniaco ligasa, que restringe su capacidad para sintetizar el normalmente no esencial aminoácido L-asparraguina. Por lo tanto, se fuerzan a extraerlo de los fluidos corporales. La acción de la asparraginasa no afecta al funcionamiento de las células normales que son capaces de sintetizar suficiente para sus propias necesidades, aunque reduce la concentración exógena libre y así induce un estado de inanición fatal en las células tumorales susceptibles. Un sesenta por ciento de incidencia de remisión completa se ha presentado en un estudio de casi 6.000 casos de leucemia linfocítica aguda.

La gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) es otra enzima crítica en defensa antioxidante y anti-cáncer. La actividad de GGT se encontró tanto en la epidermis como en la dermis, siendo la primera más activa. La GGT es uno de los compuestos químicos más estudiados en la quimioprevención del cáncer, una faceta deseable e importante de la investigación biomédica.

La Superóxido Dismutasa (SOD) es la mejor conocida y quizás la más importante de las enzimas antioxidantes. Convierte el superóxido de radicales libres muy dañino al peróxido menos activo, que se convierte entonces adicionalmente por otras enzimas antioxidantes Catalasa (CAT) en agua. La interacción sinérgica natural entre estas dos enzimas antioxidantes constituye el sistema más efectivo de control de radicales libres en nuestros cuerpos. Su actividad combinada representa un factor anti-envejecimiento principal. La deficiencia en SOD/CAT es el factor más notorio en los procesos más inflamatorios.

La investigación sugiere que la SOD puede ser la enzima más importante implicada en la integridad de la membrana celular recogiendo y macerando radicales libres. Las composiciones que contienen SOD/CAT han demostrado utilidad como suplementos pre y post operativos. Cuando se administran a pacientes de cirugía se ha observado mejora significativa en las tasas de recuperación y periodos reducidos de convalecencia. Además, cuando se usa como un compuesto terapéutico, SOD puede ejercer fuertes efectos regenerativos en tejidos que se han endurecido o fibroma debido a la edad, enfermedad o lesión.

En un estudio realizado por el Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina de la Universidad Suleyman Demirel, Isparta en Turquía, los investigadores investigaron el papel de las especies de oxígeno reactivo en la inflamación del acné determinando la actividad de enzimas de defensa antioxidante en leucocitos. Journal of Dermatology, marzo de 2001, vol. 28 núm. 3, págs. 123-127 (Basak, Gultekin y Kiline). Los resultados mostraron que la actividad de SOD se disminuyó significativamente en el grupo con acné. Los investigadores sugirieron que los fármacos con efectos antioxidativos son valiosos en el tratamiento de pacientes con acné, ya que sus enzimas de defensa antioxidativa están gravemente deterioradas.

La ceruloplasmina (CP) es una proteína que contiene cobre que es un importante antioxidante extracelular y barredor de radicales libres. El hígado es el órgano principal que expresa CP; sin embargo, recientes estudios han identificado al pulmón como otro sitio principal de síntesis de CP. La ceruloplasmina juega un papel crítico en la defensa del huésped frente al daño oxidativo y la infección.

En una realización ejemplar de la presente invención la Porífera que se usa para preparar compuestos terapéuticos tópicos es *Spongilla lacustris*. Como se trata brevemente anteriormente, los preparados en crudo de colonias de esponja de agua dulce de géneros mixtos, que incluyen aunque no están limitados a *Spongilla lacustris* L., *Spongilla fragilis* Leidy y *Ephydatia fluviatilis*, se han usado por los nativos para preparar remedios tradicionales (por ejemplo, Bardiağa) durante siglos. Sin embargo, estos preparados en crudo generalmente comprenden mezcla inconsistente de varios géneros de esponja, innumerables contaminantes que incluyen otras formas de vida marina, sedimento del suelo y otros desechos asociados con el hábitat natural de las esponjas. Se produce sin consistencia carga a carga, necesaria para compuestos farmacéuticos. Además, las colonias de esponja se recogían aleatoriamente sin respetar las condiciones medioambientales tales como, aunque no limitadas a, la presencia o ausencia de depredadores, temperatura del agua y presión del agua, disponibilidad de oxígeno, salinidad, estación y ciclo vital. En consecuencia, estas composiciones, como muchos otros productos naturales en crudo eran raras veces eficaces y a menudo peligrosas de usar. A diferencia de los remedios tradicionales en crudo las composiciones terapéuticas de la presente invención comprenden polvo de *Spongilla* esencialmente puro. Como se usa en esta memoria, "esencialmente puro" se refiere a un producto natural, específicamente un Porifera sp. que se ha separado del desecho medioambiental que incluye rocas, palos, otra vida marina, etc., se ha lavado, secado, molido, cribado y clasificado.

El actual inventor ha determinado a través del análisis e investigación clínica que las condiciones de cosechado y protocolos de formulación son importantes para proporcionar un compuesto terapéutico tópico reproduciblemente efectivo. Las esponjas de agua dulce se identifican fácilmente por biólogos marinos entrenados de forma competente que poseen no más que capacidades normales. Por ejemplo, cuando un medio acuático de agua dulce se observa la *Spongilla* aparece como cuerpos amorfos de marrón cremoso a marrón medio de tono mate. A menudo colonias de esponja mayores aparecerán verdosas debido a las algas atrapadas en los cuerpos de las esponjas. Además, la evidencia de disponibilidad de esponja y excreción de compuesto bioactivo puede observarse de forma empírica e incluye factores tales como la falta de crecimiento de algas y tasa de depredación baja.

La *Spongilla lacustris* se usa para hacer las composiciones para el uso de la presente invención porque este género de esponja es altamente tolerante a la variación ambiental natural y crece extremadamente bien en un amplio intervalo de hábitats. Para evitar recoger variantes inducidas ambientalmente que tienen menos que la potencia ideal el actual inventor ha determinado que *S. lacustris* se recoge preferiblemente al final del verano en días soleados cálidos. Si de repente se dan cambios ambientales que afectan de forma adversa la viabilidad de la esponja el cosechado se terminaría.

Los medios acuáticos favorables para la producción de *S. lacustris* incluyen un sustrato identificable que tiene rocas sumergidas, palos y ramas. Generalmente, los lagos son hábitats naturales mejores que los ríos y corrientes para el desarrollo de grandes colonias de esponja debido a la ausencia de fuertes corrientes. En aguas tranquilas tales como lagos las esponjas de agua dulce forman colonias que oscilan de 2,4 a 40 cm de un lado al otro en forma de cuerno de ciervo, formas parecidas a dedos y arbustos. La claridad del agua es también un factor ambiental importante en el soporte de grandes colonias desarrolladas de *Spongilla lacustris*. El agua enturbada por la suciedad, lodo y sólidos disueltos deprimen el crecimiento de la esponja reduciendo así el tamaño de la colonia y la

calidad de la esponja. Consecuentemente, aguas enlodadas, turbias y turbulentas, además de lagos que tienen aguas de fuentes contaminadas deberían evitarse cuando se seleccionan localizaciones de cosecha. En una realización de la presente invención *S. lacustris* se cosecha a partir de lagos de agua dulce en la Federación Rusa al noroeste del mar Caspio, específicamente la región de Astrahan como se representa en la FIG 1 a 101.

5 Una vez que un medio acuático y hábitat de esponja apropiado se identifica puede comenzar la recogida de esponjas usando métodos normalmente conocidos por los expertos en la técnica de biología marina. Por ejemplo, las esponjas pueden recogerse manualmente usando técnicas de buceo submarino básicas, o en aguas más profundas se cosechan colonias mayores usando red de arrastre tipo Agassiz (AGT) o arrastre epibentónico (EBS). Sin embargo, las esponjas menores de 0,5 cm de diámetro son poco probable que se recojan por AGT. En ciertas condiciones ambientales se dan colonias de *S. lacustris* en una alfombra tipo costra delgada de varios metros de lado a lado y debe recogerse manualmente, con herramientas de tipo tenedor, y redes.

10 Las esponjas recién cogidas quitadas de su hábitat acuático son masas amorfas mucosas y emiten un olor característico que la mayoría de observadores describe como desagradable. Antes de que la masa de esponja recogida se seque debe limpiarse de contaminación gruesa que incluye porciones de los sustratos, conchas, tallos, plantas, pequeños animales de agua dulce, rocas y otras impurezas. Después la masa de esponja se lava para eliminar la suciedad, arena, lodo e impurezas solubles. El agua de lavado se cambia repetidamente hasta que sea clara y las esponjas aparezcan libres de contaminación. Después de eliminar los desechos gruesos y limpiar, la masa de esponja se pesa y se seca. El secado se hace preferiblemente al aire libre en un día claro cálido. Sin embargo, secadores a escala comercial usados para deshidratar alimentos y compuestos farmacéuticos pueden usarse cuando sea apropiado. Generalmente, el cosechado de esponjas se hace en regiones rurales remotas debido a las dificultades asociadas con el desarrollo y sostenimiento de hábitats de "granja de esponjas" artificiales. En consecuencia, las grandes instalaciones de secado comercial rara vez están disponibles. Como una alternativa, las colonias de esponja recogidas pueden mandarse al lugar de depósito, una instalación de almacenaje a baja temperatura para su cuarentena, retrasando el procesado e investigación adicional.

25 Cuando se seca en condiciones ambiente, al aire libre, la temperatura, punto de condensación, humedad relativa y precipitación pronosticada debe monitorizarse estrechamente. Si la temperatura del aire ambiente es demasiado bajo o si se pronostica precipitación, la masa de esponja debería secarse en el interior donde la temperatura y humedad puede controlarse. No es esencial que se mantenga un intervalo preciso de temperatura o humedad, sin embargo, la masa de esponja debería mantenerse en un intervalo de temperatura y humedad adecuado para proceder a un proceso evaporativo ininterrumpido. Por ejemplo, las temperaturas deberían ser superiores a 60°F (15,556°C) y la humedad relativa debería estar por debajo de 90%. Sin embargo, se recomienda que la masa de esponja debiera estar protegida de la exposición a precipitación atmosférica y temperaturas excesivas después de la recogida. La masa de esponja se seca hasta que el contenido de humedad residual sea menor que 10%, preferiblemente menor que 5%. Si la materia prima se va a almacenar durante periodos largos antes del procesado adicional, la humedad residual puede ser tan baja como 0,1% o menos. Las medidas de humedad residual pueden realizarse usando métodos normalmente conocidos en las técnicas de ciencias alimentarias, química analítica o las ciencias farmacéuticas. Por ejemplo, 10 gramos de material seco se coloca en un bote de peso tarado y después se pesa. El material pesado se expone después a una fuente de calor tal como un horno de secado o lámpara de calor operada a una temperatura suficiente para evaporar cualquier agua restante libre o unida libremente (no unida químicamente). La muestra se enfría entonces en una cámara desecante y se vuelve a pesar. La humedad residual se calcula como la diferencia de porcentaje entre el peso de la muestra antes del secado y el peso después del enfriamiento.

45 Una vez que está seca, la esponja se empaqueta en contenedores sellados, protegidos de la luz y mantenidos en cuarentena a 55° a 75°F (12,778 a 23,889°C). Los procedimientos rutinarios de control de calidad se realizan en el material de esponja seca consecuentes con los regímenes de Requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) y Organización de Estándares Internacionales (ISO) aplicables a los alimentos, fármacos y cosméticos antes de liberarse de la cuarentena y procesarse adicionalmente. Los ensayos incluyen cultivo microbiológico para patógenos, organismos coliformes y biocarga. El análisis químico se realiza también para verificar la identidad, potencia y pureza del producto. Todo el procesado después de la fase de secado inicial debería realizarse en instalaciones controladas medioambientalmente que cumplen con las directrices GMP e ISO. El personal de fabricación debe estar entrenado en procedimiento GMP e ISO y todo el procedimiento de fabricación se monitoriza y se graba cuidadosamente.

55 Después de la liberación de la cuarentena la esponja materia prima seca, se refina adicionalmente y se procesa a un tamaño de partícula estándar usando cribas. La esponja seca es extremadamente frágil y necesita solo molienda ligera, suave, para formar un particulado consistentemente fino. Las esponjas secas recogidas y procesadas de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención no deberían procesarse usando técnicas de molido agresivas, más bien la esponja seca se procesa suavemente para evitar machacar los desechos que pueden estar presente en la muestra. Por ejemplo, las conchas de moluscos acuáticos pueden contaminar la muestra en bruto; la molienda del preparado de esponja en bruto debería realizarse en una manera que no pulverizará las conchas contaminantes hasta un grado que no podrían eliminarse en los procedimientos de cribado. Varias etapas de molido y cribado se realizan para reducir el tamaño de partícula promedio a no más de 0,2 mm. Primero un procedimiento de molido y

cribado se usa para reducir el tamaño de partícula a al menos 2 mm. Este procedimiento de cribado inicial permite también la inspección visual y eliminación de desechos restantes que no son esponja y se sigue mediante procedimientos posteriores de molido y cribado donde la materia prima se reduce en último lugar a partículas de no más de 0,2 mm.

- 5 Después el material clasificado se muele y criba de nuevo para reducir el tamaño de partícula a más de 0,2 mm. Después de molerse el polvo de esponja desecado, se purifica adicionalmente y se separa de contaminantes procesando el polvo con cribas que tienen aberturas progresivamente menores (1 mm, 0,5 mm y 0,2 mm respectivamente). Todo el procesado se realiza bajo condiciones GMP.

- 10 Después de completarse los procedimientos finales de molido y clasificación el material de esponja seca se empaqueta en contenedores herméticos a prueba de humedad y se almacena en la oscuridad a 55° a 75°F (12,778 a 23,889°C) en condiciones desecantes. No se necesitan conservantes debido a las propiedades antimicrobianas naturales del polvo de *S. lacustris*. El polvo de *S. lacustris* recogido, procesado y almacenado de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención es estable durante un mínimo de tres años y seis meses (datos de estabilidad disponibles como los de la fecha de presentación de la patente actual). Sin embargo, los datos de ensayo acelerado puede sugerir periodos de estabilidad mucho mayores (hasta 10 años).

- 15 Las composiciones terapéuticas de la presente invención comprenden de aproximadamente 0,1% a 100% de polvo de *S. lacustris* esencialmente puro y puede componerse opcionalmente con excipientes farmacéuticos que incluyen, aunque no están limitados a agua, solución salina, fosfato tamponado, aceites, geles, ceras, emolientes, glicerina, limpiadores, fragancias, colorantes, antisépticos y anestésicos. Aguas adecuadas incluyen agua para inyección, agua de irrigación, agua destilada, agua desionizada y agua floral entre otras. Incluso agua del grifo limpia es aceptable para algunas aplicaciones. Las concentraciones de los excipientes mencionados anteriormente pueden oscilar de 0,001% a 50% o más dependiendo de los requisitos y a la discursividad del científico, farmacéutico o médico prescriptor de la formulación. Dichos intervalos se conocen bien en la técnica y pueden determinarse sin experimentación indebida. Otros excipientes que pueden usarse de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención pueden incluirse de aproximadamente 0,1% a 25% de polvo de coral, de aproximadamente 0,1% a 25% de polvo de alga marina, de aproximadamente 0,1% a 10% de peróxido de hidrógeno y de aproximadamente 0,1 a 10% de un ácido inorgánico u orgánico tal como, aunque no limitado a ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido salicílico y otros.

- 20 Las composiciones terapéuticas de la presente invención generalmente comprenden de 0,8 a 1,5 gramos de polvo de *S. lacustris* esencialmente puro, y al menos un excipiente adicional seleccionado del grupo que consiste de 0,1 a 0,5 gramos de polvo de alga marina verde, de 0,1 a 0,5 gramos de polvo de alga marina blanca, de 0,1 a 0,5 gramos de polvo de coral, de 0,1 a 0,5 gramos de polvo de plantaina, de 0,5 mL a 5 mL de peróxido de hidrógeno al 0,1% a 10%, de 0,5 mL a 5 mL de ácido bórico al 0,1% a 10% y de 0,5 a 5 mL de agua, de 0,5 mL a 5 mL de gel enzimático (que comprende agua, hidroxietilcelulosa, ácido hialurónico, propilenglicol, metilparabeno, EDTA tetrasódico y propilparabeno en proporciones adecuadas para aplicaciones tópicas como se conoce por los expertos en la técnica), de 0,5 a mL a 10 mL de aceite de jojoba. Otros excipientes tales como, aunque no limitados a solución salina, fosfato tamponado, aceites, ceras, emolientes, glicerina, limpiadores, fragancias, colorantes, antisépticos y anestésicos pueden añadirse como se desee o necesite.

### Ejemplos

- 40 Los siguientes ejemplos proporcionan formulaciones usando cantidades exactas en gramos y milímetros de cada ingrediente. Sin embargo, estos pesos y volúmenes exactos no deberían considerarse limitaciones. Todos los líquidos usados en esta memoria son de base acuosa y contienen bajos porcentajes de soluto. Por lo tanto, el peso relativo de cada volumen de ingrediente líquido se considerará igual al peso de agua (1 g/mL). Las reivindicaciones añadidas se expresarán por lo tanto como relaciones. Por ejemplo, una composición hecha de acuerdo con las enseñanzas de la invención actual puede contener 1,5 g de polvo de Spongilla esencialmente puro, 0,5 mL de peróxido de hidrógeno, 2 mL de ácido bórico al 5%, 1 gramo de polvo de alga marina verde y 10 mL de agua floral. Esta composición se reivindicaría entonces como sigue: 1,5 partes de polvo de *S. lacustris* esencialmente puro, 0,5 partes de peróxido de hidrógeno al 3%, 2 partes de ácido bórico al 5%, 1 parte de polvo de alga marina verde y 10 partes de agua floral; etc.

- 50 Ejemplo 1

Tratamiento básico tópico para el acné.

- Las composiciones terapéuticas preparadas a partir del polvo de Spongilla seca puede prepararse usando excipientes de formulación y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica de preparación de medicamento tópico. Por ejemplo, en una realización de la presente invención el compuesto terapéutico tópico para el acné comprende 1,0 gramos de polvo de *S. lacustris* (ingrediente activo) y 2,0 mililitros de peróxido de hidrógeno al 3% (vehículo). Los ingredientes se combinan y mezclan juntos. La mezcla se calienta entonces en el microondas durante aproximadamente 7 segundos. Durante el calentamiento el peróxido de hidrógeno se transforma en agua y oxígeno, que da por resultado una mascarilla acolchada de consistencia homogénea. El compuesto terapéutico se

aplica entonces a la cara entera en movimientos circulares de masaje, se deja durante 15 a 30 minutos, y entonces se lava con agua. El uso recomendado es cada 5 a 7 días.

#### Ejemplo 2

Tratamiento tópico del acné para uso profesional.

- 5 En otra realización de la presente invención, el compuesto terapéutico tópico para el acné comprende de 1,5 gramos de polvo de *S. lacustris*, 1,0 mililitros de peróxido de hidrógeno al 3%, y 3,0 mililitros de ácido bórico al 5%. La mezcla y aplicación de esta composición tópica anti-acné para uso profesional incluye mezclar el polvo con líquidos calientes justo antes del uso. El compuesto terapéutico se aplica entonces a la cara u otra área afectada en movimientos circulares, se deja durante 25 a 30 minutos, y después se lava con agua. El uso recomendado es cada 4 o 5 días.

#### Ejemplo 3

Composición tópica para el acné para uso doméstico.

- 15 En una realización de la presente invención el compuesto terapéutico tópico para el acné para uso doméstico comprende 0,8 gramos de polvo de *S. lacustris*, 0,2 gramos de polvo de plantaina y 2,5 mililitros de gel enzimático. La mezcla y aplicación de esta composición tópica anti-acné para uso doméstico incluye mezclar el polvo con líquido justo antes del uso. Los contenidos se aplican entonces a la cara u otra área afectada con un cepillo, se deja secar durante 15 minutos y se lava entonces con agua. El uso recomendado es cada día durante una semana o hasta que la cara se limpia y entonces una vez a la semana para mantenimiento.

#### Ejemplo comparativo 4

- 20 Composición de renovación de la piel profesional.

Fórmulas adecuadas para la renovación de la piel profesional comprenden de 1,5 gramos de polvo de *S. lacustris*, 0,2 gramos de polvo de alga marina verde, 5,0 mililitros de peróxido de hidrógeno al 3%. La mezcla y aplicación de esta fórmula de renovación de la piel profesional incluye mezclar el polvo con líquido caliente justo antes del uso. Los contenidos se aplican entonces a la cara u otras áreas afectadas en un movimiento circular durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se deja entonces secar durante 25 a 30 minutos y se lava entonces con agua. El uso recomendado es una vez a la semana.

#### Ejemplo comparativo 5

Tratamiento tópico de la piel grasa.

- 30 Las fórmulas para el tratamiento de la piel grasa pueden comprender 1,0 gramos de polvo de *S. lacustris* y 2,0 mililitros de agua de camomila, mentol o caléndula. La mezcla y aplicación de esta fórmula de renovación profesional de la piel incluye mezclar el polvo con líquidos calientes justo antes del uso. Los contenidos se dejan durante 5 a 10 minutos y después se lavan con agua. El uso recomendado es cada 2 días hasta que la producción de sebo se suprime y entonces cada 10 días para mantenimiento.

#### Ejemplo comparativo 6

- 35 Tratamiento tópico de la piel con exfoliación profunda.

Las fórmulas para la exfoliación profunda de la piel pueden comprender de 1,5 gramos de polvo de *S. lacustris*, 0,3 gramos de polvo de alga marina verde, y 5,0 mililitros de peróxido de hidrógeno al 4%. La mezcla y aplicación de esta fórmula profesional de exfoliación profunda incluye un procedimiento de 7 días. En el primer día, la cara o área afectada se va a tratar con vapor. El polvo se mezcla con líquido caliente justo antes del uso. Los contenidos se aplican entonces a la cara u otra área afectada en un movimiento circular. Después de 5 a 6 minutos, una mascarilla se satura con peróxido de hidrógeno en movimientos circulares. Se deja secar durante 20 minutos y se lava con agua. En el día 2, la cara o área afectada se lava con ácido salicílico al 2%. Los contenidos se aplican entonces a la cara u otra área afectada en un movimiento circular. Después de 5 a 6 minutos, una mascarilla se satura con peróxido de hidrógeno en movimientos circulares. Se deja secar durante 20 minutos y se lava con agua. En los días tercero y cuarto se aplica pomada bórica a las áreas afectadas. En los días quinto y sexto, se aplica una mascarilla humectadora y suavizante. En el séptimo y último día de tratamiento, el área afectada se exfolia con un exfoliante. El uso recomendado es una vez al mes.

#### Ejemplo comparativo 7

Tratamiento de trastornos de hiperpigmentación.

- 50 Fórmulas para eliminación de manchas hiperpigmentadas (que incluyen pero no están limitadas a melasma, manchas de la edad, daño solar, etc.) de la piel pueden comprender de 1,0 gramos de polvo de *S. lacustris*, 0,2

gramos de polvo de alga marina blanca y 3,0 mililitros de gel enzimático. Los contenidos se mezclan entonces y se aplican a la cara u otra área afectada en movimientos circulares de masaje durante aproximadamente 10 minutos, se deja secar durante 25 a 30 minutos y después se lava con agua. El uso recomendado es dos veces a la semana.

Ejemplo comparativo 8

5 Tratamiento para piel foto-dañada y envejecida.

Las fórmulas para piel foto-dañada pueden comprender de 2,0 gramos de polvo de Spongilla y 5,0 mililitros de aceite de jojoba. La mezcla y aplicación de esta fórmula para piel foto-dañada y envejecida incluye mezclar el polvo con aceite caliente justo antes del uso. Los contenidos se masajean entonces en la cara u otra área afectada en movimientos circulares durante 30 a 45 minutos, se deja reposar durante 25 a 30 minutos y después se lava con agua. El uso recomendado es una vez a la semana.

10

Ejemplo 9

Tratamiento para dermatitis seborreica del cuero cabelludo.

Las fórmulas para dermatitis seborreica del cuero cabelludo comprenden 5,0 gramos de polvo de Spongilla, 5,0 mililitros de peróxido de hidrógeno al 3% y 5,0 mililitros de ácido bórico al 2%. La mezcla y aplicación de esta fórmula de renovación profesional de la piel incluye mezclar el polvo con líquidos calientes justo antes del uso. Los contenidos se aplican entonces al área afectada en un movimiento de masaje circular. La mezcla se deja entonces durante 30 minutos y después se lava con agua. El uso recomendado es de 5 a 6 días durante 8-10 semanas y después, una vez al mes para mantenimiento.

15

Ensayo de seguridad.

20 I. Ensayos en conejo in vivo.

El artículo de ensayo, Esponja animal desecada-Cardo, Carga: San Pin 2.3.2.560-96, se evaluó para irritación de la piel primaria de acuerdo con las directrices de la Organización Internacional para la Estandarización 10933: Evaluación biológica de dispositivos médicos, parte 10: Ensayos para irritación y sensibilización. Dos partes de 0,2 g del artículo de ensayo se humedecieron con 5 gotas de cloruro sódico al 0,9% y artículo de control de vehículo se aplicaron tópicamente a la piel de cada uno de tres conejos y se dejó en el lugar durante 24 horas. Los sitios se clasificaron para eritema y edema a 1, 24, 48 y 72 horas después de la eliminación de la única aplicación de muestra. Bajo las condiciones de este estudio, no se observaron eritema ni edema en la piel de los conejos. El índice de irritación primaria para el artículo de ensayo se calculó que era 0,0. La respuesta del artículo de ensayo se categorizó como insignificante.

25

El artículo de ensayo identificado posteriormente se evaluó para irritación de la piel primaria de acuerdo con las directrices de la Organización Internacional para la Estandarización 10933: Evaluación biológica de dispositivos médicos, parte 10: Ensayos para irritación y sensibilización. El propósito de este estudio fue determinar el potencial para una única aplicación tópica del artículo de ensayo para irritar la piel del conejo. El artículo de ensayo se recibió el 30 de agosto de 2002. Se aplicaron parches el 5 de septiembre de 2002, y las observaciones que se concluyeron el 9 de septiembre de 2002 se llevaron a cabo de acuerdo las disposiciones de la Regulaciones de Buenas Prácticas en Laboratorio (GLP) de la FDA, 21 CFR 58.

30

35

Materiales

Artículo de ensayo:	Esponja Animal Desecada-Cardo
Núm. de identificación:	Carga: San Pin 2.3.2.506-96
Ensayo de estabilidad:	Completo y en el archivo del patrocinador (por el patrocinador)
Fecha de expiración:	Abril de 2004
Vehículo:	Cloruro sódico al 0,9%, solución salina estéril
Condiciones de almacenaje:	Condiciones secas, oscuras:
Artículo de control:	Gasa de cuatro capas suministrada por la instalación de ensayo, se cortó en secciones de 25 mm x 25 mm y se humedeció con 5 gotas de peróxido de hidrógeno al 3% por sección.
Preparación:	Una parte de 0,2 gramos del artículo de ensayo (pesado por el patrocinador antes de la entrega), Esponja animal desecada-Cardo, se humedeció con 5 gotas de cloruro sódico al 0,9%. El artículo de ensayo y la solución salina se mezclaron para formar una consistencia de pasta. La mezcla de ensayo se aplicó a la piel de los

animales y se dejó secar al aire durante 20 minutos, después se envolvió con la gasa de 4 capas.

Sistema de ensayo: Conejos macho (*Oryctolagus Cuniculus*) Nueva Zelanda

Procedimiento experimental:

5 En el día antes del tratamiento, la piel en la espalda de cada conejo se recortó con una cortadora eléctrica. En el día del tratamiento, cuatro sitios, dos en cada lado de la espalda y colocados cranealmente y caudalmente, se designaron en cada conejo. Los sitios estuvieron libres de manchas que podrían interferir con la interpretación de los resultados.

10 Una parte de 0,2 g del artículo de ensayo se humedeció con 5 gotas de solución salina, y se aplicó a cada sitio caudal (dos sitios por conejo) de aproximadamente 25 mm x 25 mm cuadrados. La mezcla de artículo de ensayo se dejó secar al aire durante 20 minutos antes de envolverlo. El vehículo de control se aplicó de forma similar a los sitios caudales. El tronco de cada animal se envolvió con una faja elástica para mantener los parches de ensayo en posición. Los animales se devolvieron a sus jaulas después del tratamiento.

15 Después de 24 horas de exposición, las fajas, cinta y parches se eliminaron. Los sitios se limpiaron suavemente con una esponja de gasa humedecida con agua desionizada en un intento de eliminar cualquier residuo restante. Las observaciones dérmicas para eritema y edema se grabaron a 1, 24, 48 y 72 horas después de la eliminación del parche.

20 El índice de irritación primaria del ensayo se calculó después de completarse el ensayo para cada animal. Los valores de eritema y edema obtenidos en los intervalos de 24, 48 y 72 horas se añadieron juntos y se dividieron por el número total de observaciones. Este cálculo se realizó de forma separada para el artículo de ensayo y de control para cada animal. El valor para el control se restó del valor para el artículo de ensayo para obtener el valor de irritación primaria. El valor de irritación primaria (véase Tabla 2) para cada conejo se añadió y se dividió por el número de conejos para obtener el índice de irritación primaria (véase Tabla 3).

Resultados

No se observó irritación en la piel de los conejos como se resume en la Tabla 1. La respuesta de irritación máxima no fue aplicable. El índice de irritación primaria del artículo de ensayo se calculó que era 0,0. Los cálculos de irritación se muestran posteriormente:

25 Tabla 1

Número de conejo	Valor promedio de ensayo	Valor promedio de control	Valor de irritación primaria individual	Valor de irritación primaria combinada (CPIS)	Índice de irritación primaria (CPIS ÷ 3)	Categoría de respuesta
65977	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	insignificante
65976	0,0	0,0	0,0			
65975	0,0	0,0	0,0			

Tabla 2. Sistema de clasificación para la reacción de la piel

Reacción	CLASIFICACIÓN NUMÉRICA
Eritema y formación de escara	
Sin eritema	0
Eritema muy ligero (apenas perceptible)	1
Eritema bien definido	2
Eritema moderado	3
Eritema severo (rojez de remolacha) a formación de escara que previene la clasificación de eritema	4
Formación de edema	

Reacción	CLASIFICACIÓN NUMÉRICA
Eritema y formación de escara	
Sin edema	0
Edema muy ligero (apenas perceptible)	1
Edema bien definido (bordes de área bien definidos por elevación evidente)	2
Edema moderado (elevado aproximadamente 1 mm)	3
Edema severo (elevado más de 1 mm y que se extiende fuera del área de exposición)	4
Valor posible total para la irritación	8

NOTA: otros cambios adversos en los sitios de la piel se grabarán y presentarán

Tabla 3. Categorías de respuesta a la irritación en el conejo

CATEGORÍA DE RESPUESTA	VALOR MEDIO
Insignificante	0,0 a 0,4
Ligero	0,5 a 1,9
Moderado	2,0 a 4,9
Severo	5,0 a 8,0

Ensayo de seguridad: conclusión

- 5 Bajo las condiciones de este estudio, no se observaron eritema ni edema en la piel de los conejos. El índice de irritación primaria para el artículo de ensayo se calculó que era 0,0. La respuesta del artículo de ensayo se categorizó como insignificante.

II. Ensayos en conejillo de indias in vivo.

- 10 El artículo de ensayo descrito posteriormente se evaluó por el potencial para provocar sensibilización retrasada por contacto dérmico después de parcheado oclusivo repetido en el conejillo de indias. El estudio se realizó en base a los requisitos de la Organización Internacional para la Estandarización 10993: Evaluación biológica de dispositivos médicos, parte 10: Ensayos para irritación y sensibilización. El artículo de ensayo se recibió el 30 de agosto de 2002. El primer parche se aplicó el 17 de septiembre de 2002, y las observaciones se concluyeron el 22 de octubre de 2002. La susceptibilidad de la variedad de conejillo de indias Hartley a un agente sensibilizador conocido, 1-cloro-2,4-dinitrobenzenceno (DNCB), se ha confirmado.
- 15

El estudio se realizó de acuerdo con las disposiciones de las Regulaciones de Buena Prácticas de Laboratorio (GLP) de la FDA, 21 CFR 58.

#### Materiales

- Artículo de ensayo: Esponja animal desecada-Cardo
- Núm. de identificación: Carga: San Pin 2.3.2.560-96
- Ensayo de estabilidad: Completo y en el archivo del patrocinador (por el patrocinador)
- Fecha de expiración: Abril de 2004
- Condiciones de almacenaje: Condiciones secas, oscuras
- Artículo de control: Secciones aproximadas de 25 mm x 25 mm de gasa de 4 capas se usaron como el vehículo.

Materiales

Preparación: Una parte de 0,2 gramos del artículo de ensayo (pesado por el patrocinador antes de la entrega), Esponja animal desecada-Cardo, se humedeció con 5 gotas de peróxido de hidrógeno al 3%. El artículo de ensayo y el peróxido de hidrógeno se mezclaron para formar una consistencia de pasta. La parte de grano 0,2 de la mezcla de artículo de ensayo se usó para aproximadamente 5 parches aplicados a la piel del animal. La mezcla de ensayo se dejó secar al aire durante 20 minutos, después se envolvió con gasa de 4 capas.

Especie: Conejillo de indias hembra (*Cavia porcellus*) Crl:(HA) Intervalo de peso corporal de Charles River Laboratories: 311 gramos a 366 gramos el día antes del primer tratamiento.

5 El conejillo de indias albino Hartley se ha usado históricamente para estudios de sensibilización. El parcheado repetido del material de ensayo a piel intacta de pelo recortado se empleará. Las aplicaciones tópicas están relacionadas con la ruta de exposición humana y permitirán la evaluación del contacto y/o absorción dérmica de sensibilizadores potenciales durante las fases de inducción y estímulo. Las reacciones directamente bajo el sitio de aplicación tópica pueden observarse. La susceptibilidad de la variedad Hartley a un agente sensibilizador conocido, 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno (DNCB), se ha confirmado.

Procedimiento experimental

10 En el día anterior al primer tratamiento de inducción, cada animal se pesó e identificó. El pelo se eliminó con una cortadora eléctrica del flanco izquierdo de 10 conejillos de indias designados como animales de ensayo y 5 conejillos de indias designados como animales de control. Cada animal se observó diariamente por salud general.

Al día siguiente, una alícuota de la mezcla de ensayo se aplicó a un área aproximada de 25 mm x 25 mm de los animales apropiados. La mezcla de ensayo se dejó secar durante 20 minutos antes de envolverlos. El parche se aseguró entonces con cinta hipoalérgica a la piel intacta. Para mantener el parche ocluido en posición, el tronco de cada conejillo de indias se envolvió con una banda elástica.

15 A las 6 a 8 horas, las envueltas y parches se quitaron. Los sitios se limpiaron con gasa seca después de la eliminación del parche para eliminar cualquier residuo material de la piel. Se grabaron las observaciones para respuestas dérmicas 24 horas después de completar cada exposición de artículo de ensayo. Antes de la valoración, los sitios se limpiaron con gasa saturada de alcohol isopropílico al 35%.

20 El procedimiento de aplicación se repitió tres veces cada semana (por ejemplo, lunes-miércoles-viernes) durante 3 semanas hasta que se hicieron nueve aplicaciones en el flanco izquierdo de los animales. El pelo se cortó el día antes de cada aplicación para proporcionar un sitio claro.

25 A los 13 días después del parche de inducción final, el pelo de cada conejillo de indias se quitó con una cortadora eléctrica del área del flanco derecho. Al día siguiente, una sección aproximada de 25 mm x 25 mm tanto del artículo de control como del de ensayo se aplicó a la piel intacta de las regiones dorsal y ventral del flanco derecho de cada conejillo de indias de ensayo y de control. El tronco de cada conejillo de indias se envolvió con una banda elástica para mantener el parche ocluido en el sitio.

30 Todas las envolturas y parches se eliminaron 6 a 8 horas después. Los sitios se limpiaron con gasa seca después de quitar el parche. A las 24 horas después de eliminar el parche, los sitios estimulados y área circundante se afeitaron. Las observaciones para reacciones dérmicas se realizaron a las 2-4 horas después del afeitado y a 48 y 72 horas después de eliminar el parche de estimulación. Los sitios se limpiaron con gasa saturada de alcohol isopropílico al 35% antes de la valoración a cada intervalo. Las evaluaciones para las fases tanto de inducción como de estimulación se basaron en reacciones dérmicas que se valoraron como se resume posteriormente en la Tabla 4.

Tabla 4. Reacciones dérmicas.

ERITEMA (ER)		EDEMA (ED)	
Reacción	Clasificación numérica	Reacción	Clasificación numérica
Sin eritema	0	Sin edema	0
Eritema suave	1	Edema suave	1
Eritema bien definido	2	Edema bien definido	2
Eritema moderado	3	Edema moderado	3

ES 2 463 425 T3

ERITEMA (ER)		EDEMA (ED)	
Eritema severo a ligera formación de escara	4	Edema severo	4

5 Después del parche de estimulación, cualquier animal de ensayo que muestra una reacción dérmica mayor que la observada en las condiciones de control de estimulación se consideró como que mostraba sensibilización de contacto retrasada al artículo de ensayo. El patrón y duración de reacciones se consideró también en la evaluación final.

Resultados

Observaciones clínicas: los pesos corporales individuales se presentan en el Apéndice 1. Todos los animales parecen clínicamente normales a lo largo del estudio.

10 Observaciones dérmicas: los resultados individuales de valoración dérmica para las fases de inducción y estimulación aparecen en las Tablas 5 y 6. No se observó evidencia de sensibilización. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la buena práctica en el laboratorio y la norma ISO 17025.

Tabla 5. Pesos corporales individuales y observaciones clínicas.

Número del animal/grupo	Observación individual	
	Peso corporal de pretratamiento (g)	Observaciones clínicas
1 ensayo	327	Parecía normal
2 ensayo	354	Parecía normal
3 ensayo	325	Parecía normal
4 ensayo	311	Parecía normal
5 ensayo	344	Parecía normal
6 ensayo	333	Parecía normal
7 ensayo	324	Parecía normal
8 ensayo	333	Parecía normal
9 ensayo	343	Parecía normal
10 ensayo	334	Parecía normal
11 control	366	Parecía normal
12 control	347	Parecía normal
13 control	325	Parecía normal
14 control	355	Parecía normal
15 control	329	Parecía normal

Número de animal/grupo	1		2		3		4		5		6		7		8		9		
	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	
	Ensayo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 ensayo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 ensayo	0	01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 ensayo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 ensayo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6 ensayo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7 ensayo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8 ensayo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9 ensayo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 ensayo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11 control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12 control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13 control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14 control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ensayo = artículo de ensayo

Control = artículo de control

5 ER = eritema

ED = edema

Número de animal/grupo	24						48						72					
	Sitio de ensayo			Sitio de control			Sitio de ensayo			Sitio de control			Sitio de ensayo			Sitio de control		
	ER	ED		ER	ED		ER	ED		ER	ED		ER	ED		ER	ED	
	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
1 ensayo	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
2 ensayo	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
3 ensayo	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
4 ensayo	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
5 ensayo	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
6 ensayo	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
7 ensayo	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
8 ensayo	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
9 ensayo	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
10 ensayo	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
11 control	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
12 control	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
13 control	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
14 control	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
15 control	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	

ER = eritema

ED = edema

Ensayo de seguridad: conclusión

5 Bajo las condiciones de este estudio, las composiciones terapéuticas de Spongilla de la presente invención no mostraron ninguna evidencia de sensibilización retrasada por contacto dérmico en el conejillo de indias. Así, cuando los preparados de Spongilla se preparan de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención no hay reacciones tóxicas y alérgicas demostrables inducidas en el receptor.

Método ejemplar para el uso de composiciones de Porífera de la presente invención

Introducción:

10 Se proporciona un paquete pre-pesado que contiene Spongilla esencialmente pura en polvo. La cantidad pre-pesada es suficiente para una aplicación a la cara. De forma alternativa, esta aplicación puede usarse para tratar el pecho, cuello u hombros en vez de la cara. El tratamiento puede realizarse por un doctor médico, una enfermera o paciente, entrenado en el procedimiento. Puede administrarse de forma segura a pacientes de todo tipo de pieles.

15 El paciente debería estar informado de evitar la exposición al sol sin protección durante las dos semanas antes de cada tratamiento. Los productos tales como ácido glicólico (concentración sin receta), Retin-A y Renova deberían suspenderse durante al menos 14 días antes del tratamiento. Debe permitirse pasar un periodo mayor de tiempo (varios meses) después de ácido glicólico de concentración profesional, exfoliantes de Jessner, fenol y TCA, exfoliantes de renovación por láser de CO<sub>2</sub> y láser de Erblio. Sin embargo, en la consulta debe examinarse cada caso de forma individual.

Las áreas de tratamiento deberían lavarse con un limpiador suave después de quitar el maquillaje. La persona que realiza el procedimiento debe vestir guantes protectores (no es un requisito).

20 Preparación del tratamiento:

25 Medir dos mililitros de peróxido de hidrógeno al 3% en un pequeño contenedor no metálico (aproximadamente 30 ml-50 ml). Calentar suavemente en un microondas para llevar a la disolución a una temperatura tibia. Usando un microondas de 1300 vatios, el tiempo de ajuste es normalmente 2-10 segundos dependiendo de si el contenedor es de cristal o plástico. Verter la disolución de peróxido calentada en el contenedor pre-pesado de polvo de Spongilla. Agitar suavemente para obtener una pasta fina de consistencia bastante homogénea. De forma alternativa, el polvo puede mezclarse con el peróxido de hidrógeno primero y después calentar.

Aplicación del tratamiento:

30 Aplicar un cuarto de la cantidad a la frente masajeando en movimientos circulares. Extender la pasta suavemente con las yemas de los dedos en pequeños movimientos circulares hasta la línea del pelo usando presión constante. Cuando esta pasta comience a secarse, repetir los mismos pasos mientras se baja a las sienes, mejillas, nariz y barbilla. Se desarrolla normalmente eritema de suave a moderado. Se experimenta normalmente una sensación de agujas de cristal afiladas bajo la piel durante la aplicación. Es mejor evitar el área periorbital porque la piel es más fina y más sensible. Es extremadamente importante masajear la pasta en la piel antes de que se seque para optimizar la penetración de ingredientes activos en la piel. Esto puede llevar 5 minutos para la cara. El cuello y el pecho deberían siempre hacerse lo último. La forma más cómoda para enjuagar la cara es salpicar al paciente agua fría más que limpiar su cara con una toallita húmeda. El eritema de la piel y la sensación de hormigueo de la piel se desvanecen gradualmente durante las siguientes 12-24 horas.

Tiempos de tratamiento recomendados\*

	Tiempo sugerido total
Cara	10-30 minutos
Cuello	5-20 minutos
pecho	5-20 minutos

40 \* Los tiempos de tratamiento puede variar. Parar inmediatamente si el paciente experimenta dolor y molestias. Lavar la piel con agua fría inmediatamente.

45 Instruir al paciente para usar un protector solar con SPF 30-40, preferiblemente uno con zinc para ayudar a calmar la piel, durante al menos 2 semanas después de cada tratamiento. Explicar que el fallo al hacerlo puede dar por resultado hiperpigmentación. Para los mejores resultados, el paciente debería evitar aplicar una crema hidratante durante al menos 12 horas. Cremas hidratantes ricas deberían evitarse durante el tratamiento. El uso de maquillaje en polvo o una base clara puede reanudarse después de las primeras 12 horas. Todos los pacientes debe estar instruidos para hacer la exfoliación en el 5º-6º día en casa con exfoliante proporcionado o volver a la consulta para el procedimiento de exfoliación.

## Ensayo de eficacia

5 En una realización de la presente invención un paciente, representado en la FIG. 2 se trató usando las composiciones terapéuticas preparadas a partir de polvo seco de *S. lacustris* y formuladas como se describe anteriormente. Más específicamente, el compuesto terapéutico tópico se formuló como un compuesto terapéutico tópico para el acné que comprende de 1,0 gramos de polvo y 2,0 mililitros de peróxido de hidrógeno al 3% mezclado antes de usar y calentado en el microondas durante 7 segundos. La composición tópica se aplicó a toda la cara con movimientos circulares bajo la supervisión de un médico entrenado. El tratamiento se dejó en contacto con la piel del paciente durante 25 minutos, y después se lavó con agua. Este protocolo de tratamiento se repitió cada 7 días durante 4 semanas. Después de completarse el tratamiento el paciente aparece como se representa en la FIG. 3.

10 Las composiciones terapéuticas usadas para la presente invención se derivan de la especie Porífera *S. lacustris*. Específicamente, la presente invención proporciona compuestos terapéuticos tópicos derivados de *Spongilla* efectivos en el tratamiento del acné vulgar. Se proporcionan varias realizaciones ejemplares.

15 A menos que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, y demás usados en la memoria y reivindicaciones se van a entender como que están modificados en todos los ejemplos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos descritos en la siguiente memoria y reivindicaciones asociadas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas vistas para la presente invención. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se construiría al menos a la luz del número de dígitos significativos presentados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de que los intervalos y parámetros numéricos que presentan el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos presentados en los ejemplos específicos se presentan de forma tan precisa como sea posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene de forma inherente ciertos errores resultantes necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas medidas de ensayo.

25 Los términos "un" y "uno" y "el" y referentes similares usados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se van a construir para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en esta memoria o claramente se contradiga por contexto. La relación de intervalos de valores en esta memoria se pretende meramente que sirvan como un método abreviado para referirse de forma individual a cada valor separado que cae en el intervalo. A menos que se indique otra cosa en esta memoria, cada valor individual se incorpora en la memoria como si se enumerara de forma individual en esta memoria. Todos los métodos descritos en esta memoria pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en esta memoria o se contradiga claramente de otra forma por contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en esta memoria se pretender meramente que ilustre mejor la invención y no posee una limitación en el alcance de la invención reivindicado de otra forma. Ningún lenguaje en la memoria se construiría como que indica algún elemento esencial no reivindicado a la práctica de la invención.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para usar en el tratamiento terapéutico del acné provocado por *Propionibacterium acnes* que comprende de 0,1% a 100% de polvo de *Spongilla lacustris*, en donde la *Spongilla lacustris* se ha limpiado y purificado antes de la formación del polvo para eliminar todos los contaminantes e impurezas para dejar solo *Spongilla lacustris* esencialmente puro.
2. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 1 que comprende además excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en agua, glicerina, geles, aceites, ceras, emolientes, limpiadores, fragancias, antisépticos, anestésicos, polvo de alga marina, polvo de coral, peróxido de hidrógeno, gel enzimático, aceite de jojoba y ácido bórico.
- 10 3. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 1 en donde dicha agua se selecciona del grupo que consiste en agua para inyección, agua de irrigación, agua destilada, agua desionizada, agua de camomila y agua de caléndula.
- 15 4. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 1 que comprende: de 0,8 a 1,5 partes de polvo de *Spongilla lacustris* esencialmente puro, y al menos un excipiente adicional seleccionado del grupo que consiste de 0,1 a 0,5 partes de polvo de alga marina verde, de 0,1 a 0,5 partes de polvo de alga marina blanca, de 0,1 a 0,5 partes de polvo de coral, de 0,1 a 0,5 partes de polvo de *Plantain*, de 0,5 partes a 5 partes de peróxido de hidrógeno de 0,1% a 10%, de 0,5 partes a 5 partes de ácido bórico de 0,1% a 10%, de 0,5 partes a 5 partes de gel enzimático, de 0,5 partes a 10 partes de aceite de jojoba, y de 0,5 partes a 5 partes de agua, en donde las relaciones de componente son como se definen en la descripción.
- 20 5. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 4 que comprende 1,5 partes de polvo de *Spongilla lacustris* esencialmente puro, 0,2 partes de polvo de alga marina verde, 1,0 mililitros de peróxido de hidrógeno al 3%, y 4,0 mililitros de ácido bórico al 5%.
6. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 4 que comprende 0,8 partes de polvo de *Spongilla lacustris* esencialmente puro, 0,2 partes de polvo de *Plantain* y 2,5 partes de gel enzimático.
- 25 7. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 4 que comprende 1,0 partes de polvo de *Spongilla lacustris* esencialmente puro, 0,3 partes de polvo de alga marina blanca, 0,2 partes de polvo de coral y 5,0 mililitros de peróxido de hidrógeno al 3%.
8. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 4 que comprende 1,2 partes de polvo de *Spongilla lacustris* esencialmente puro, 0,2 partes de polvo de alga marina blanca, 0,1 partes de polvo de alga marina verde, 5,0 mililitros de peróxido de hidrógeno al 3%.
- 30 9. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 4 que comprende 1,2 partes de polvo de *Spongilla lacustris* esencialmente puro, 0,2 partes de polvo de alga marina blanca, 0,1 partes de polvo de coral, 4,0 mililitros de peróxido de hidrógeno al 3% y 2 partes de ácido bórico al 2%.
- 35 10. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 4 que comprende 1,2 partes de polvo de *Spongilla lacustris* esencialmente puro, 0,2 partes de polvo de alga marina blanca, 5,0 mililitros de agua de camomila o caléndula.
11. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 4 que comprende 1 parte de polvo de *Spongilla lacustris* esencialmente puro y 2 partes de peróxido de hidrógeno al 3%.
- 40 12. La composición terapéutica para usar según la reivindicación 4 que comprende 5 partes de polvo de *Spongilla lacustris* esencialmente puro, 5 partes de peróxido de hidrógeno al 3% y 5 partes de ácido bórico al 2%.

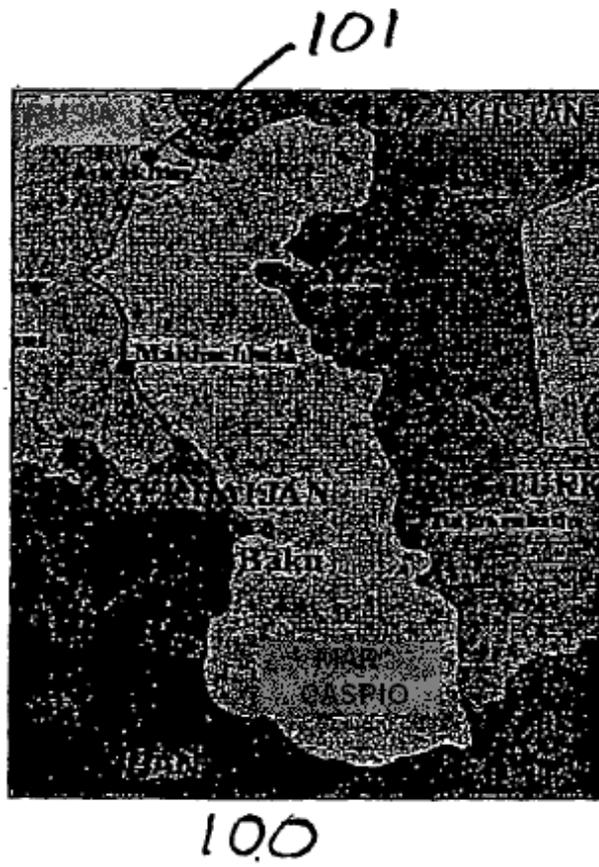


FIG. 1



FIG. 2



FIG. 3