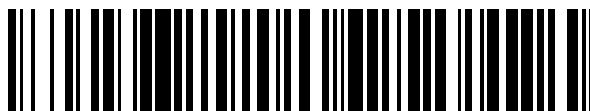


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 594**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

C02F 1/461 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2008 E 08749157 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2162140**

54 Título: **Agua electrolítica altamente estable con ancho de línea media de RMN reducido**

30 Prioridad:

25.04.2007 US 926182 P

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

16.10.2013

73 Titular/es:

**APR NANOTECHNOLOGIES S.A. (100.0%)
Via Corti 5
6828 Balerna, CH**

72 Inventor/es:

**CHEN, YONGGE y
DE NONI, ROBERTO**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 425 594 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

Agua electrolítica altamente estable con ancho de línea media de RMN reducido

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se refiere a aguas ácidas altamente estables producidas por electrólisis, a métodos para fabricar y usar las aguas ácidas, y a dispositivos para fabricar las aguas de la presente invención.

10 **Técnica anterior**

[0002] Se conoce que las soluciones acuosas de sales, en particular de cloruro sódico, como consecuencia de un tratamiento electrolítico, se dividen en dos productos líquidos, uno que tiene características básicas y reductoras (conocido generalmente como agua catódica o alcalina) y otro (conocido generalmente como agua anódica o agua ácida) que tiene características ácidas y oxidantes.

[0003] Las aguas electrolíticas convencionales se ven afectadas por la desventaja conocida de tener una conservación muy limitada. Unos pocos días después de la preparación, el producto en efecto tiende generalmente a degradarse y perder sus propiedades. Las aguas electrolíticas conocidas, por lo tanto, se deben preparar y usar básicamente en el momento. Por lo tanto, la utilización comercial del producto en sí mismo es extremadamente desventajosa, dado que la vida media de cualquier envase listo para su uso se ve limitada drásticamente.

[0004] Varias compañías fabrican agua alcalina con fines de bebida, y tratan de vender el agua en base a sus características antioxidantes. Estas aguas se preparan mediante numerosos procedimientos, a escala industrial y casera, mediante procedimientos que incluyen electrólisis y ultrasonidos. En general estas aguas tienen un pH que no está lejos del pH neutro, generalmente no superior a 9 o 10. Las aguas de la presente invención no se destinan al consumo, y generalmente tienen un pH mucho mayor que las aguas fabricadas para bebida.

[0005] El ancho de banda en un espectro de RMN ¹⁷O del agua, tomado a medio camino a lo largo de la amplitud del pico del agua ("ancho de línea media de RMN") (también conocido como "anchura total a media altura" o "FWHH"), es supuestamente de 80 Hz o más para el agua corriente obtenida a partir de agua subterránea, y aproximadamente de 120 Hz para el agua corriente obtenida por purificación de agua de río o de aguas residuales ordinarias (publicación, "Shokuhin To Kaihatsu", Vol. 24, No. 7, 1991, p. 83). La Patente US N° 5.824.353 informa de un agua que tiene un ancho medio de línea de RMN ¹⁷O de menos de 50 Hz. El agua se produce por vibración ultrasónica, y depende de la presencia de concentraciones específicas de iones potasio, magnesio y calcio para su estabilidad y pequeño ancho de línea media de RMN.

Objetivos de la invención

[0006] Un objetivo de la presente invención es proporcionar aguas electrolíticas alcalinas y ácidas que superen las desventajas de la técnica anterior. Dentro de este propósito, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar aguas electrolíticas ácidas que tengan una alta estabilidad a lo largo del tiempo, un bajo coste de producción y fácil preparación.

[0007] Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas y cosméticas que sean capaces de impartir una hidratación mejorada a la piel, o suministrar principios activos farmacéuticos.

[0008] Otro objetivo de la invención es proporcionar un agua electrolítica como se ha definido anteriormente que tenga una alta capacidad de penetración en los tejidos de los mamíferos, tales como las capas profundas de la piel y, y que puedan tratar o prevenir diversos trastornos y patologías de la piel.

[0009] Aún otros objetivos de la presente invención son proporcionar métodos para la preparación de aguas electrolíticas ácidas de la presente invención, y dispositivos y aparatos que se puedan usar para la preparación de las aguas electrolíticas alcalinas y ácidas de la presente invención.

Descripción resumida de la invención

[0010] Estos y otros propósitos y objetivos se consiguen mediante un agua electrolítica ácida y un método para su preparación como se definen las reivindicaciones. Se describe un procedimiento de electrólisis que emplea electrodos especiales nanorrevestidos en las cámaras anódica y catódica, y una membrana especial nanorrevestida entre las cámaras anódica y catódica, para producir aguas electrolíticas alcalinas y ácidas que están básicamente libres de metales pesados, y que tienen un ancho de línea media de RMN ¹⁷O que es mucho menor que el del agua electrolítica producida en la técnica anterior, del orden de 45-51 Hz. El ancho de línea media de RMN es un reflejo directo de la calidad y de la uniformidad del agua producida mediante los métodos de la presente invención, dado que varía dependiendo del tamaño medio de agregado y de la distribución de los tamaños de los agregados

moleculares en el agua.

5 **[0011]** Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona un agua electrolítica ácida como se reivindica que tiene un ancho de línea media de RMN usando ^{17}O de aproximadamente 45 a menos de 51 Hz, y un potencial de oxido-reducción de +900 a +1250 mV. Las aguas ácidas de la presente invención se caracterizan preferentemente por un potencial de oxido-reducción de aproximadamente +1000 a aproximadamente +1300 mV, un pH de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0, y/o la ausencia de cualquier metal pesado detectable. En una realización particularmente preferente el agua tiene una estabilidad, en términos del pH, ORP o ancho de línea mediante RMN, que excede de 180 o incluso de 365 días, cuando se almacena en condiciones apropiadas que protegen el producto de la luz, el aire y el calor.

15 **[0012]** En otra realización la invención proporciona composiciones tópicas que incluyen las aguas ácidas de la presente invención. En particular, la invención proporciona una composición tópica que comprende como ingredientes un agua electrolítica ácida que tiene un ancho de línea media de RMN usando ^{17}O de aproximadamente 45 a menos de 51 Hz; y uno o más excipientes tópicos cosméticamente o farmacéuticamente aceptables.

20 **[0013]** En otra realización la invención proporciona una unidad de electrólisis, y un método para el uso de dicha unidad para la preparación de agua electrolítica ácida que tiene un ancho de línea media de RMN usando ^{17}O de aproximadamente 45 a menos de 51 Hz, que comprende:

(a) proporcionar una unidad de electrólisis que comprende: una cámara catódica que comprende un cátodo, una cámara anódica que comprende un ánodo, y un filtro nanoporoso que separa dichas cámaras (caracterizado preferentemente por una porosidad que permite pasar fracciones ionizadas de H_2O nanoagregada, de modo que la porosidad se caracteriza predominantemente por poros de 120 a 180 nm de diámetro (que tienen preferentemente un diámetro medio entre 120 y 180 nm)); dicho ánodo y cátodo están revestidos con un residuo de nanopartículas en el cual más de un 70% en peso de dichas partículas tienen un diámetro de 40 a 100 nm;

25 (b) introducir una solución de agua y una sal de metal alcalinotérreo en una o ambas de dichas cámaras; y

(c) aplicar un potencial eléctrico a dicho ánodo y a dicho cátodo, durante un tiempo y en una extensión suficiente para producir agua electrolítica ácida.

30 **[0014]** Otras realizaciones se refieren a usos específicos para las fracciones de agua ácida del agua electrolítica de la presente invención, particularmente en las técnicas médica y cosmética. En una realización el agua se usa como agente hidratante de la piel bien por sí mismo o bien como parte de una composición cosmética o farmacéutica tópica, o para ayudar en el suministro de uno o más agentes farmacéuticos. El agua también es útil para el tratamiento o la prevención de trastornos o lesiones superficiales o profundas de la piel o la dermis o la mucosa, incluyendo llagas, trastornos inflamatorios, infecciones, quemaduras y abrasiones. Se ha encontrado que el agua ácida es particularmente útil en el tratamiento de lesiones de la piel y la mucosa, debido a sus efectos curativos sobre la piel y la mucosa, y a su capacidad para estimular la producción de colágeno y de otros procedimientos metabólicos necesarios para la curación de la piel y la mucosa.

35 **[0015]** El propósito y los objetivos de la invención también se consiguen con una composición que comprende un agua ácida como se ha definido anteriormente y uno o más ingredientes (preferentemente agentes de aumento de la viscosidad) seleccionados entre el grupo que consiste en:

45 i) excipientes y vehículos que son farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas para uso humano o animal,

ii) excipientes y vehículos que son cosméticamente aceptables para la preparación de composiciones cosméticas para uso humano o animal,

50 iii) excipientes y vehículos usados en el sector alimentario para la preparación de composiciones desinfectantes, y

iv) excipientes y vehículos usados en el sector agrícola para la preparación de composiciones antiparasitarias o fungicidas.

55 **[0016]** Los propósitos y los objetivos de la invención también se consiguen mediante un kit que comprende un agua electrolítica ácida como se define en la presente memoria y medios para su aplicación a un sustrato, tal como un envase de dispensación, una toallita o una venda.

60 **[0017]** El propósito y los objetivos de la invención también se consiguen mediante el uso de un agua ácida como se ha definido anteriormente para la preparación de una medicación para el tratamiento y la prevención de trastornos o lesiones superficiales o profundas de la piel y la mucosa del cuerpo humano o animal.

[0018] El propósito y los objetivos de la invención también se consiguen mediante el uso de un agua electrolítica ácida como se ha definido anteriormente para sanear un sustrato.

65 **[0019]** El propósito y los objetivos de la invención también se consiguen mediante el uso de un agua electrolítica

ácida como se ha definido anteriormente para proporcionar una solución para la sobre-oxidación del cuerpo humano o animal.

5 **[0020]** El propósito y los objetivos de la invención también se consiguen mediante uso de un agua ácida como se ha definido anteriormente para el tratamiento cosmético del cuerpo humano o animal o de partes aisladas del mismo, especialmente en forma de un producto antienvjecimiento tópico, o para disipar la sedimentación negra de la piel de los procedimientos de oxidación.

10 **[0021]** El propósito y los objetivos de la invención también se consiguen mediante el uso de un agua ácida como se ha definido anteriormente para portar preparaciones adecuadas para la reconstrucción ósea.

[0022] El propósito y los objetivos de la invención también se consiguen mediante el uso de un agua electrolítica ácida como se ha definido anteriormente para rehidratar los tejidos deshidratados humanos o animales para reimplante.

15 **[0023]** Se expondrán realizaciones y ventajas adicionales en parte en la descripción que sigue a continuación, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Las realizaciones y las ventajas de la invención se llevarán a cabo y se conseguirán por medio de los elementos y las combinaciones particularmente indicadas en las reivindicaciones anexas. Se entiende que tanto la descripción
20 general precedente como la descripción detallada siguiente son únicamente ejemplares y aclaratorias y no son restrictivas de la invención, como se reivindica.

Breve descripción de las figuras

25 **[0024]** Las figuras anexas, que se incorporan en y constituyen una parte de la presente memoria descriptiva, ilustran varias realizaciones de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

La Figura 1 es una vista esquemática del dispositivo electrolítico 1 según la invención, que comprende una cámara de electrólisis 2 y dos electrodos 3 y 4.

30 La Figura 2 es un gráfico de barras que representa los resultados de un ensayo de resistencia eléctrica trans-epitelial de una muestra de tejido en agua fisiológica como se describe en el Ejemplo 7.

La Figura 3 es un gráfico de barras que representa los resultados de un ensayo de resistencia eléctrica trans-epitelial de una muestra de tejido en SDS como se describe en el Ejemplo 7.

35 La Figura 4 es un gráfico de barras de comparación que representa los resultados de un ensayo de resistencia eléctrica trans-epitelial de una muestra de tejido en agua fisiológica y de una muestra de tejido en agua alcalina de ancho de línea media de RMN reducido, como se describe en el Ejemplo 7.

La Figura 5 es un gráfico de barras de comparación que representa los resultados de un ensayo de resistencia eléctrica trans-epitelial de una muestra de tejido en una crema placebo y de una muestra de tejido en una crema hecha con agua alcalina de ancho de línea media de RMN reducido, como se describe en el Ejemplo 7.

40 La Figura 6 es un gráfico de barras de comparación que representa los resultados de un ensayo de resistencia eléctrica trans-epitelial de una muestra de tejido en una crema placebo y de una muestra de tejido en una crema hecha con agua alcalina de ancho de línea media de RMN reducido, como se describe en el Ejemplo 7.

45 Las Figuras 7 y 8 representan los datos de RMN ¹⁷O obtenidos para el agua alcalina producida mediante los métodos de la presente invención, para las muestras LCOIV/143 (después de un mes de reposo a 25 °C, en una botella oscura hermética de vidrio), y LCOIV/143 (después de un mes de reposo a 40 °C, en una botella oscura hermética de vidrio).

Las Figuras 9 y 10 son gráficos de barras de comparación que representan los resultados de un ensayo de resistencia eléctrica trans-epitelial de agua fisiológica, y de una muestra de tejido en agua ácida que cumple las especificaciones que se exponen en la Tabla Q, además de las formulaciones que se describen en la Tabla S.

50

Formas de llevar a cabo la invención

[0025] La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferentes de la invención y de los Ejemplos incluidos en la misma.

55

Definiciones y uso de términos

[0026] El término "fluido" se usa para referirse a cualquier fluido, solución o suspensión pura que es capaz de producir una reacción química no espontánea si se somete a electrólisis. Un fluido altamente preferente es agua. El término "agua" se usa para referirse a cualquier tipo de agua, tal como agua corriente, agua filtrada, agua desionizada, y agua destilada. El agua que se puede tratar con la invención puede tener un mayor porcentaje de contaminantes sólidos en solución que las aguas que se pueden tratar con dispositivos convencionales, gracias a la posibilidad de proporcionar una inversión continua de la polaridad entre los electrodos (intercambio de polaridad, como se define posteriormente). Cualquier soluto contaminante, si está cargado eléctricamente, podría ser atraído
65 en efecto por el polo opuesto, formando un flujo que podría atascar rápidamente los poros de cualquier membrana

proporcionada en el dispositivo electrolítico, bloqueando el procedimiento. Por el contrario, la inversión rápida y continua de la polaridad no produce ningún flujo y los poros de la membrana, si se proporciona, permanecen limpios y efectivos. Una vez sometida a la electrólisis, el agua se separa en dos fracciones líquidas, que por razones de simplicidad se denominan en la presente memoria agua ácida o agua anódica y agua catódica o agua alcalina.

5 **[0027]** Agua electrolítica significa agua que se produce mediante el procedimiento de electrólisis, y se caracteriza preferentemente por un potencial de oxido-reducción (ORP) y/o un pH que refleja su naturaleza ácida o alcalina. El ORP del agua electrolítica alcalina varía preferentemente de -1000 a +200 o 0 mV, de -900 a -200 mV, o de -900 a -600 mV. El pH del agua electrolítica alcalina varía preferentemente de 8,0 a 13,0, de 8,5 a 12,5, o de 10 a 12.
10 Alternativamente, el pH del agua alcalina varía de 11,0 a 13,0 o de 11,5 a 13,0.

[0028] El ORP del agua electrolítica ácida varía preferentemente de +600 a +1350 mV, más preferentemente de +800, +900, o +1000 mV a +1300 mV, lo más preferentemente de +1100 a +1250 mV. El pH del agua ácida varía preferentemente de 0,5 o 1,0 a 6,0, 5,0, 4,0, o 3,0, y lo más preferentemente varía de 1,0 a 3,0.

15 **[0029]** Como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones que la siguen, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un ingrediente" incluye mezclas de ingredientes, la referencia a "un agente farmacéuticamente activo" incluye más de un agente farmacéuticamente activo, y similares.

20 **[0030]** Cuando se usa en la presente memoria, el término piel se usa en su sentido ordinario, que incluye la epidermis o capa externa de la piel, la dermis o capa media de la piel, y la subcutánea o capa más profunda de la piel. Cuando se hace referencia a penetración a través de la piel, tratamientos de la piel, y trastornos o lesiones de la piel, se entenderá que se incluyen las tres capas de la piel, y que cada capa constituye una realización separada
25 para los fines de la presente invención. Se entenderá además que los trastornos de la piel incluyen trastornos de componentes de la piel tales como uñas y pelo. Cuando se emplea el término "la piel o la dermis", no se pretende dar un significado diferente a la piel; por el contrario, se trata simplemente de enfatizar la capacidad de las aguas de la presente invención para penetrar e influenciar las patologías de la piel profunda.

30 **[0031]** "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye (1) prevenir que ocurra la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero todavía no ha experimentado o no ha desarrollado los síntomas de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo, o (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar una regresión de la enfermedad.

35 **[0032]** Los términos "sanear" o "saneamiento" hacen referencia en la invención a la provisión de un efecto combinado de desinfección, saneamiento y limpieza. En particular, el efecto de desinfección comprende un efecto bactericida, fungicida, esporicida, y viricida.

[0033] "Farmacéuticamente aceptable" significa lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica
40 que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable e incluye lo que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

[0034] "Cosméticamente aceptable" significa lo que es útil en la preparación de una composición cosmética que es
45 generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra forma indeseable e incluye lo que es aceptable para uso cosmético humano.

[0035] "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad que, cuando se administra a un animal para el
tratamiento de una enfermedad, es suficiente para que dicho tratamiento cause efecto en la enfermedad. Cuando un agente farmacéuticamente activo se administra según la presente invención se administrará en una cantidad
50 terapéuticamente eficaz.

[0036] Cuando se proporcionan intervalos que especifican el extremo inferior de un intervalo separadamente del
extremo superior del intervalo, se entenderá que el intervalo se puede definir mediante la combinación selectiva de
cualquiera de las variables del extremo inferior con cualquiera de las variables del extremo superior que sea
55 matemáticamente posible.

[0037] Las características y las ventajas de la presente invención en todos sus aspectos se describen a continuación
exclusivamente en relación con la realización altamente preferente en la que el fluido que se somete a electrólisis es
agua. Sin embargo, en base a la información y los detalles que se proporcionan en lo sucesivo en la presente
60 memoria, será inmediatamente evidente para el experto en la materia que también es posible conseguir las mismas
ventajas con la electrólisis de fluidos distintos de agua.

Construcción de electrodos

65 **[0038]** Por referencia a la Figura 1, se puede observar que la invención se refiere en parte a un electrodo (es decir

un cátodo 1 o un ánodo 2), particularmente para células electrolíticas, caracterizado por que comprende una superficie revestida que comprende nanopartículas de uno o más metales. En una realización preferente, el electrodo comprende un núcleo que está hecho de un material metálico, un material no metálico o combinaciones de los mismos.

5

[0039] Si el núcleo está hecho de un material metálico, puede estar hecho, por ejemplo, de una aleación de titanio y platino o de una aleación de acero y grafito. Si el núcleo está hecho de un material no metálico, puede estar hecho, por ejemplo, de grafito. El núcleo también puede comprender diferentes capas, tales como, por ejemplo, un núcleo hecho de grafito que está revestido con una capa exterior de metal, por ejemplo de titanio. El término "metal" se refiere tanto a un metal como a compuestos químicos que comprenden dicho metal, tales como sus óxidos. Un núcleo preferente está hecho de TiO_2 .

10

[0040] El electrodo según la invención se caracteriza con respecto a los electrodos conocidos básicamente por la presencia de una cubierta nanométrica (en lo sucesivo en la presente memoria también denominada revestimiento) que es extremadamente fina, es decir, una capa que cubre el núcleo que incluye nanopartículas metálicas.

15

[0041] Los metales de los que están hechas las nanopartículas del revestimiento se seleccionaron preferentemente entre uno o más de titanio, iridio, itrio, rutenio, cinc, circonio, platino, selenio, tantalio y los compuestos de los mismos. Los compuestos metálicos referentes son óxidos de los metales mencionados. Un revestimiento preferente comprende ZrO_2 , ZnO , Ru_2O_3 , IrO_2 e Y_2O_3 , o TiO_2 , Pt/ZrO_2 , SnO_2 , Ta_2O_5 , e IrO_2 . Preferentemente, los diversos metales se usan en forma de polvo.

20

[0042] En una realización, el revestimiento puede comprender un material portador no metálico, por ejemplo partículas de uno o más polímeros. El polímero puede ser sintético (tal como, por ejemplo, plásticos, polímeros acrílicos, etc.) o parcialmente sintético (tal como, por ejemplo, celulosas modificadas, almidones modificados, etc.). Las nanopartículas metálicas comprendidas en el revestimiento se usan preferentemente en forma de polvo. Con respecto a la distribución de tamaño del polvo, preferentemente una cantidad al menos igual a un 70%, un 75%, o un 80% en peso de las partículas que están presentes en el polvo, más preferentemente al menos igual a un 85%, tienen un diámetro de partícula que varía de 40 a 100 nm, de 50 a 90 nm, o de 60 a 80 nm.

25

[0043] En otro aspecto, la invención se refiere a un método para la obtención de un electrodo. El revestimiento se puede proporcionar por medio de técnicas de nanotecnología que son conocidas por una persona experta en la materia y se adaptan para producir una superficie fina, por ejemplo, mediante el sinterizado del polvo o de las mezclas de nano-polvos metálicos.

30

[0044] Los metales individuales en forma de polvo se pueden aplicar al electrodo de modo que produzcan el revestimiento: 1) en forma de una mezcla preformada, y/o 2) en forma de capas discretas que se aplican secuencial y mutuamente superpuestas y en las cuales cada capa consiste en un único metal, y/o 3) en forma de capas discretas que se aplican secuencial y mutuamente superpuestas y en las cuales cada capa consiste en dos o más metales pero no simultáneamente de todos los metales que están presentes en el revestimiento.

35

[0045] En una realización preferente, el método comprende la etapa (A) de preparar el revestimiento del electrodo mediante el sinterizado de polvos de nanopartículas de uno o más metales como se han definido anteriormente directamente sobre el núcleo del electrodo. Preferentemente, la etapa (A) comprende las siguientes etapas que se realizan en el orden en el cual se lista a continuación:

40

- (A1) preparar uno o más polvos de nanopartículas metálicas como se han definido anteriormente,
- (A2) disolver los uno o más polvos de nanopartículas en un disolvente adecuado y al menos en tal cantidad que sea posible disolver todo el polvo que se va a aplicar, obteniendo una o más soluciones, y
- (A3) sinterizar las una o más soluciones obtenidas en la etapa precedente sobre una placa metálica, preferentemente pasivada en su superficie, que formará el núcleo del electrodo.

50

[0046] Preferentemente:

- los uno o más polvos de nanopartículas metálicas de la etapa (A1) son una combinación de polvos de ZrO_2 , ZnO , Ru_2O_3 , IrO_2 e Y_2O_3 , o TiO_2 , Pt/ZrO_2 , SnO_2 , Ta_2O_5 , e IrO_2 , que se obtienen ventajosamente mediante procesamiento químico hidrotérmico, y al menos un 70%, un 75%, o un 80% y más preferentemente al menos un 85% en peso de las partículas en el polvo tienen un diámetro que varía de 60 a 80 nm;

55

- el disolvente de la etapa (A2) en la cual se disuelve cada polvo es preferentemente una solución al 30% en peso de ácido clorhídrico en agua, al menos en tal cantidad que sea posible disolver todo el polvo que se va a aplicar,

60

- la etapa (A3) consiste en sinterizar las soluciones acuosas de ácido clorhídrico obtenidas en la etapa (A2) en ambas caras de una placa de TiO_2 que se pasiva en su superficie y que tiene un espesor que varía de 0,15 a 0,35 mm, en la cual el sinterizado puede ocurrir según las siguientes etapas:

Etapas	Solución	Dosificación por unidad de superficie	Tiempo de sinterización (min)	Temperatura de sinterización (°C)
1	IrO ₂	0,2 g/m ²	45	450
2	Ru ₂ O ₃	0,2 g/m ²	45	450
3	ZnO + Y ₂ O ₃ (Y en 2 mol)	0,15 g/m	60	550
4	IrO ₂	0,25 g/m ²	45	450
5	Ru ₂ O ₃	0,25 g/m ²	60	550
6	ZrO ₂ + Y ₂ O ₃ (Y en 3 mol)	0,1 g/m ²	60	550
7	Ru ₂ O ₃	0,15 g/m ²	60	550
8	IrO ₂	0,15 g/m ²	60	550
9	IrO ₂ + Ru ₂ O ₃	0,15 g/m ² + 0,15 g/m ²	60	600
10	ZrO ₂ + Y ₂ O ₃ (Y en 3 mol)	0,1 g/m	60	600
11	IrO ₂ + Ru ₂ O ₃	0,15 g/m ² + 0,15 g/m ²	60	600

[0047] Se ha encontrado que el recurso de las múltiples etapas de sinterización es útil para eliminar cualquier rugosidad de la superficie del electrodo y obtener una superficie extremadamente dura y fina. Un electrodo como se ha definido anteriormente, que se usa como parte de un dispositivo para proporcionar la electrólisis de agua, proporciona las siguientes ventajas:

- una electrólisis más efectiva, en la cual hay un menor consumo de sales tales como NaCl, que se usa convencionalmente para acelerar la electrólisis de fluidos de baja conductividad tales como el agua; y
- 10 - en la realización altamente preferente en la cual ambos electrodos son electrodos según la invención, la posibilidad de proporcionar un cambio continuo de la polaridad de los electrodos ("intercambio de la polaridad"). El cambio repentino de la polaridad permite a las partículas cargadas que están presentes en el fluido sometidas a electrólisis circular en ambas direcciones en lugar de solamente en una (forzada por la carga de las partículas y por el signo sin posibilidad de cambio de los electrodos), evitando así la formación de masas que producen depósitos a nivel de los electrodos y manteniendo así su superficie limpia y su efectividad al máximo nivel. Además, si se proporciona una membrana semipermeable en la célula electrolítica y divide las dos semi-cámaras anódica y catódica, el cambio de polaridad evita el atasco de los poros de dicha membrana, prolongando la vida del dispositivo;
- 15 - la presencia de un revestimiento nanométrico determina una acumulación superior de carga en el electrodo, de más de un 100% con respecto a los electrodos convencionales. Esto permite proporcionar una electrólisis cualitativa y cuantitativamente diferente a potenciales considerablemente más altos, con el efecto de, por ejemplo, la reducción del tamaño de los agregados moleculares;
- 20 - la obtención de una uniformidad, textura fina y densidad superficial muy elevadas, aspectos que evitan la solubilización de los propios electrodos o de la formación de sedimentos en su superficie, que podría aparecer a continuación en las fracciones de agua ácida y alcalina. Los mismos aspectos son también la base para la liberación básicamente nula de metales pesados y de otros compuestos que constituyen la superficie y el núcleo del electrodo en las fracciones de agua ácida y alcalina. Como también se mencionará posteriormente en la presente memoria, la ausencia de metales pesados en el agua alcalina conduce a una extraordinaria estabilidad de la misma a lo largo del tiempo, con la conservación de características tales como ORP, pH y tamaño de agregados moleculares. Esta estabilidad es desconocida para los productos conocidos equivalentes. Los mismos aspectos son también la base para el mínimo mantenimiento que requiere el electrodo, que se puede cambiar con una frecuencia considerablemente menor que los electrodos conocidos, reduciendo los costes y aumentando la facilidad de producción;
- 25 - la posibilidad de obtener efectos cuánticos (también conocidos en la bibliografía con el término "nano-efectos") por medio de las dimensiones nanométricas de las partículas de revestimiento. En pocas palabras, cuando se alcanzan las dimensiones nanométricas, las propiedades ópticas, magnéticas y eléctricas de la materia cambian de forma radical. Al reducir las dimensiones hasta que se alcanzan las dimensiones típicamente nanométricas de los denominados agregados, debido al pequeño número de átomos que están presentes en dichos agregados y a su reducido volumen, se hace evidente una discretización de los niveles de energía (cuantificación) en la estructura electrónica y que depende del tamaño del agregado. Este fenómeno se conoce como "efecto cuántico de tamaño" y dependen de el características completamente nuevas, que contrastan con las que son típicas de la materia a dimensiones ordinarias. En el caso presente, se ha obtenido el mejor rendimiento con polvos que tienen una distribución de tamaño centrada en un intervalo que varía de 60 a 80 nm como se ha indicado anteriormente. En conjunto, los efectos descritos anteriormente producen la presencia simultánea de tres
- 30
- 35
- 40

factores que son un aspecto clave de la invención: la estabilidad del agua alcalina resultante, la facilidad de su producción (por ejemplo gracias a los menores costes de mantenimiento y a la mayor durabilidad del dispositivo en su conjunto) y el aumento de su calidad (especialmente en términos de pureza y uniformidad de las propiedades a lo largo del tiempo). En particular, el aumento de la calidad del agua alcalina se puede medir tanto en términos de la uniformidad de las dimensiones de los agregados moleculares (mayor porcentaje de micromoléculas con respecto al número de agregados macromoleculares) y en términos del aumento de la estabilidad a lo largo del tiempo de las propiedades proporcionadas al agua por la propia electrólisis (sobre todo alcalinidad, ORP y tamaño de agregados). El aumento de estabilidad consigue presumiblemente la conservación a lo largo del tiempo de las características superficiales estructurales de los electrodos revestidos con un nanorrevestimiento como se describe en la presente memoria.

Cámara de electrólisis y operación de la misma

[0048] A continuación se describe en la presente memoria la realización en la cual el dispositivo comprende una cámara de electrólisis individual 3 dividida en dos partes con una membrana 4, y un par de electrodos individuales 1 y 2 en dicha cámara. Sin embargo, el experto en la materia sabrá adaptar la descripción a otras realizaciones que comprenden más de una cámara de electrólisis y más de un par de electrodos. El número de cámaras se puede cambiar, por ejemplo, para conseguir mayores velocidades de tratamiento o caudales de agua de salida.

[0049] En una realización altamente preferente, ambos electrodos del dispositivo son electrodos nanorrevestidos como se han definido anteriormente. Sin embargo, las ventajas en términos de bajo coste y efectividad del procedimiento de electrólisis, así como las ventajas en términos de estabilidad a lo largo del tiempo del agua alcalina, se pueden obtener también si solo uno de los dos electrodos está nanorrevestido como se ha definido anteriormente.

[0050] Preferentemente, el dispositivo según la invención también comprende una membrana 4 que se adapta para dividir la al menos una cámara en dos semi-cámaras, en el cual la semi-cámara que contiene el ánodo se denomina semi-cámara anódica, y la semi-cámara que contiene el cátodo se denomina semi-cámara catódica. La membrana es ventajosamente una membrana de ultrafiltración que puede ocupar la cámara parcial o totalmente.

[0051] La membrana 4 puede ser del tipo que se usa en las células electrolíticas convencionales, pero se basa preferentemente en tecnología de exclusión por tamaño a nanoescala. En una realización particularmente ventajosa la membrana está hecha de material cerámico con porosidad abierta, revestida con nanopartículas metálicas, preferentemente nanopartículas de óxidos de circonio, itrio, aluminio o mezclas de los mismos. Las nanopartículas metálicas que se usan para hacer el revestimiento están preferentemente en forma de polvo. Con respecto a la distribución de tamaño en el polvo, preferentemente una cantidad al menos igual a un 70%, un 75%, o un 80% del peso de las partículas que están presentes en el polvo, más preferentemente al menos igual a un 85%, tiene un diámetro de partícula que varía de 30 a 100 nm, de 40 a 70 nm, o de 50 a 60 nm.

[0052] Mediante el recurso de las partículas nanométricas para fabricar la membrana 4, se ha encontrado que el tamaño medio de poro de la membrana final es extremadamente constante a lo largo del tiempo y adaptable según los requisitos de cómo se va a procesar el agua. En una realización preferente, el tamaño medio de poro es de aproximadamente 120 a aproximadamente 180 nm (media o mediana). La uniformidad de tamaño lo largo del tiempo y la uniformidad de las propias dimensiones de poro son dos aspectos que diferencian la membrana cerámica que se describe en la presente memoria de las membranas textiles que se usan convencionalmente en los dispositivos equivalentes (que en cambio se someten a un rápido deterioro a lo largo del tiempo). En una realización preferente, al menos un 50%, un 70%, un 90%, un 95%, un 98%, o un 99% de los poros tienen un diámetro entre 120 y 180 nm. Estos aspectos han mostrado un efecto positivo en la estabilidad del agua alcalina que se obtiene después de la electrólisis, donde este efecto se combina con, y aumenta, el efecto de estabilización que se produce por el uso de un electrodo como se ha definido anteriormente.

[0053] En una realización particularmente ventajosa, cada semi-cámara se conecta al exterior del dispositivo través de:

- 55 - las aperturas 7 y 8 dispuestas en la parte superior de la semi-cámara desde las que se inserta el agua que se va a someter a electrólisis, y
- las aperturas adicionales 5 y 6 dispuestas en la parte inferior de la semi-cámara que pueden actuar como descarga para las fracciones ácida y alcalina resultantes (denominadas "agua ácida" y "agua alcalina" en la Figura 1). La segunda abertura de la parte inferior de cada semi-cámara se proporciona con medios de cierre (no se muestran) que se adaptan para evitar que el agua que aún no se ha separado abandone la semi-cámara y se adaptan para abrirse al final del procedimiento electrolítico.

[0054] Por referencia específica a la Figura 1, el mecanismo de operación de un dispositivo como se ha descrito anteriormente que se proporciona con todos los elementos esenciales y opcionales que se han listado, implica por lo tanto el tratamiento de agua que se introduce desde la parte superior, por medio de conductos de entrada de agua,

en las dos semi-cámaras de la cámara principal. Aquí, el agua, bajo la acción del cátodo y el ánodo previamente conectados a los polos negativo y positivo de una fuente de tensión eléctrica, se divide en iones positivos y negativos, que, como se sabe, son atraídos por los respectivos polos opuestos. Al pasar de una semi-cámara a la otra, la membrana nanoporosa actúa como filtro para dichos iones y para cualquier partícula cargada, permitiendo el paso únicamente de las partículas de un tamaño lo suficientemente pequeño.

[0055] En una realización preferente la entrada de agua en la unidad se caracteriza por su conductividad, medida preferentemente en $\mu\text{S}/\text{cm}$. Así, por ejemplo, el agua se puede describir mediante la uniformidad de la conductividad en la entrada de agua. Por ejemplo, la conductividad debería variar en no más de 50, 20, 10, 5 o incluso 2 $\mu\text{S}/\text{cm}$, o un 100, un 50, un 20 o un 10%. El agua también se puede describir mediante la conductividad del agua propiamente dicha. Así, en diversas realizaciones, la conductividad varía de 0,5, 1,0 o 1,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 50, 25, 10, 5 o incluso 3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, en base a cualquier selección de puntos finales. En realizaciones preferentes la conductividad varía de 1 a 10 o de 1 a 3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, y en la realización más preferente la conductividad es de aproximadamente 2 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Se ha encontrado que controlando la uniformidad de la conductividad, y disminuyendo la conductividad a los valores preferentes, se es capaz de obtener agua electrolizada de una calidad mucho más uniforme, con la consecuente reducción del ancho de línea media de RMN. Un tipo de agua preferente debido a su conductividad constante es agua osmótica preparada mediante ósmosis inversa.

[0056] También de importancia, el filtro evita la transmisión de metales pesados de una cámara a la otra. Así, introduciendo el agua en la cámara ácida o alcalina, se es capaz de producir agua alcalina o ácida que no tiene prácticamente ninguna contaminación con radicales metálicos (o al menos por encima de los límites de detección).

Caracterización de las aguas alcalinas y ácidas

[0057] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un agua electrolítica ácida que se puede obtener con un método de electrólisis de agua como se ha definido anteriormente. Las aguas electrolíticas ácidas según la presente invención difieren de los productos similares conocidos básicamente en su estabilidad, que es debida al mayor rendimiento de los electrodos nanorrevestidos y del procedimiento de electrólisis. En los procedimientos convencionales, incluso cuando el agua se somete a una etapa de filtración antes de la electrólisis, los electrodos tienden a disgregarse en su superficie durante el procedimiento, liberando grandes cantidades de metales pesados (en particular del metal o metales de los que están hechos el cátodo y el ánodo).

[0058] Las aguas ácidas según la invención, por el contrario, están libres de metales pesados en las cuales dichos metales, si estuvieran presentes, están presentes en una cantidad que es inferior a los límites que se pueden detectar con los métodos analíticos ordinarios. Por ejemplo, el agua alcalina tiene una concentración de cadmio de menos de 5 $\mu\text{g}/\text{l}$, menos de 10 $\mu\text{g}/\text{l}$ de cromo, menos del 10 $\mu\text{g}/\text{l}$ de plomo, y menos de 20 $\mu\text{g}/\text{l}$ de níquel. Los métodos de ensayo adecuados para estos metales pesados se describen a continuación en la Tabla 1:

Tabla 1

Ensayo	Método de ensayo
CADMIO	APAT CNR IRSA 3120/2003
CROMO TOTAL	APAT CNR IRSA 3150/2003
PLOMO	APAT CNR IRSA 3230/2003
NÍQUEL	APAT CNR IRSA 3220/2003
RESIDUO FIJO A 180 °C	APAT CNR IRSA 2090A/2003

[0059] Aunque no se pretende quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que la ausencia de metales pesados es una de las principales razones para la inusual y ventajosa estabilidad a lo largo del tiempo de las aguas electrolíticas alcalinas y ácidas que se obtienen con la presente invención. La expresión "estabilidad a lo largo del tiempo" se usa para referirse a que el agua alcalina de la presente invención, si se conserva protegida de la luz, el aire y el calor, mantiene sus propiedades químicas y físicas, particularmente su pH, ORP y/o ancho de línea media de RMN, básicamente inalteradas durante más de 60 o 90 días, preferentemente más de 180 días, incluso más preferentemente más de 365 días. Por básicamente inalteradas, se pretende indicar que la propiedad en evaluación no varía en más de un 50, un 30, un 15, un 10, un 5, o incluso un 3% durante el plazo pertinente.

[0060] De forma similar, las composiciones tóxicas en las cuales se puede integrar el agua alcalina o alcalina se benefician de un aumento de estabilidad, particularmente como se mide mediante pH y/o viscosidad. Preferentemente estas propiedades físicas permanecen básicamente inalteradas en estas formulaciones durante más de 60 o 90 días, preferentemente más de 180 días, incluso más preferentemente más de 365 días. Por básicamente inalteradas, se pretende indicar que la viscosidad o el pH no varía en más de un 50, un 30, un 15, un 10, un 5, o incluso un 3% durante el plazo pertinente.

- [0061]** Aunque el tiempo de estabilidad depende de las etapas necesarias para conservar la solución, se debería observar que para condiciones de almacenamiento iguales, el agua ácida que se obtiene usando un dispositivo electrolítico como se ha definido anteriormente mostró una estabilidad claramente mayor que los productos similares conocidos, que en el mejor de los casos han mostrado una vida útil de solo 60-90 días. Por lo tanto, estos productos se deben obtener y usar durante un corto período o incluso simultáneamente a su producción. Por lo tanto, el agua electrolítica ácida según la invención también puede ser útil para aplicaciones en ubicaciones (países del Tercer Mundo) y situaciones (escasez de agua que proporciona la electrólisis) en las cuales, aunque es necesario tener, por ejemplo, un desinfectante válido, no se dispone de las condiciones favorables para su producción.
- 10 **[0062]** El ORP del agua electrolítica ácida varía preferentemente de +900, 1000 o +1100 mV a +1300, o +1250 mV, lo más preferentemente de +1100 a +1250 mV. El pH del agua ácida varía preferentemente de 0,5 o 1,0 a 6,0, 5,0, 4,0, o 3,0, y lo más preferentemente varía de 1,0 a 3,0.
- 15 **[0063]** La medida por resonancia magnética nuclear RMN ¹⁷O, particularmente cuando se evalúa en el punto a mitad de camino en el pico del agua, es útil para medir la calidad de las aguas ácidas de la presente invención, debido a que refleja las propiedades intrínsecas de la estructura del agua tales como el tamaño medio de agregado molecular de las moléculas de H₂O, y la distribución de los tamaños de los agregados moleculares, además de contaminantes tales como especies iónicas en el agua. La expresión "agregado molecular" designa el número de moléculas de agua que están coordinadas en una estructura ordenada. El ensayo de resonancia magnética nuclear RMN ¹⁷O de las aguas alcalinas muestra que la frecuencia del ancho a mitad de camino hacia arriba en el pico (es decir, el "ancho de línea media de RMN ¹⁷O") de un agua alcalina es de 45-55 Hz, mientras que para los productos conocidos es de 110-130 Hz.
- 20 **[0064]** En la mayoría de las realizaciones preferentes, el ancho de línea media de RMN ¹⁷O para el agua ácida es mayor o igual que 45, 46, o 47, y menor que 51, 50 o 49 Hz, en las cuales el intervalo se puede seleccionar entre cualquiera de los puntos finales anteriores. Así, por ejemplo, en una realización preferente, el agua ácida de la presente invención tiene un ancho de línea media de RMN que varía de 45 a menos de 51 Hz, o de 45 a menos de 50 Hz, o de 46 a menos de 50 Hz.
- 30 **[0065]** El agua ácida también se puede caracterizar mediante la presencia y la cantidad de especies de cloro en el agua. Se puede usar uno de los siguientes ensayos o una combinación de los siguientes ensayos para caracterizar el agua. Según el ensayo de cloro libre (método espectrofotométrico), o del ensayo de cloro total (método espectrofotométrico), el agua se puede definir según contenga menos de 70, 60, 55, 52 o incluso 50 mg/l de especies de cloro. Según el ensayo de cloro total (método yodométrico), el agua se puede definir según contenga menos de 80, 70, 65, o incluso 62 mg/l de especies de cloro. Según el ensayo de cloro UNI 24012 (método mercurimétrico), el agua puede contener más de 130, 150 o incluso 170 mg/l de cloro. Los cloritos (ClO₂), cuando se mide mediante EPA 300.1 (1997) (límite de detección 100 ug/l), preferentemente no son detectables. Los cloratos (ClO₃⁻), cuando se miden mediante EPA 300.1 (1997) (límite de detección 0,1 mg/l), están presentes preferentemente en una cantidad menor de 10, 5, 2, o incluso 1 mg/l.
- 40 **[0066]** En aún otra realización el agua ácida se puede caracterizar mediante una combinación de ensayos, en los cuales el cloro libre medido espectrofotométricamente está presente en menos de 10 o 5 o 2 mg/l, el cloro total medido espectrofotométricamente está presente en menos de 10 o 5 o 3 mg/l, y el cloro total medido yodométricamente varía de 100, 200 o 250 mg/l a 500, 400, o 350 mg/l.

Usos para aguas ácidas

- [0067]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición, particularmente para el saneamiento de un sustrato, que comprende un agua ácida como se ha definido anteriormente y uno o más ingredientes seleccionados entre el grupo que comprende (preferentemente ingredientes de aumento de la viscosidad):

- i) excipientes y vehículos que son farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas para uso humano o animal,
- 55 ii) excipientes y vehículos que son cosméticamente aceptables para la preparación de composiciones cosméticas para uso humano o animal,
- iii) excipientes y vehículos que se usan para preparar composiciones desinfectantes, y
- iv) excipientes y vehículos que se usan en el sector agrícola para preparar composiciones antiparasitarias o fungicidas. Se debería observar que el residuo fijo de un agua electrolítica ácida es claramente menor que el residuo fijo de cualquier otra composición desinfectante obtenida de forma diferente. Por lo tanto, gracias a su estabilidad, el agua ácida según la invención se puede usar, por ejemplo, en todos los sectores desinfectantes, tales como en la limpieza y mantenimiento de la higiene de lentes de contacto, en los cuales se desea combinar un poder desinfectante alto pero prolongado con la necesidad de no dejar depósitos o residuos en las superficies tratadas. En la actualidad, se evita el uso de aguas electrolíticas ácidas para este fin debido a la limitada estabilidad a lo largo del tiempo del poder desinfectante.

65

[0068] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende un agua electrolítica ácida como se ha definido anteriormente o una composición que comprende dicha agua y medios para su aplicación a un sustrato, tal como un sistema de envase dispensador, una gasa o una venda. El sustrato se selecciona ventajosamente entre 1) objetos y superficies inanimadas, 2) el cuerpo humano o animal, y 3) partes aisladas del cuerpo humano o animal.

5 Los ejemplos de estas tres clases mencionadas anteriormente se proporcionan a continuación con referencia al aspecto del uso para saneamiento del agua ácida que se ha definido anteriormente.

[0069] Algunas aplicaciones adicionales del agua ácida según la invención se describen en lo sucesivo en la presente memoria y son posibles por las propiedades particulares de la misma y especialmente por la combinación, 10 ahora obtenible, de fácil producción a costes muy bajos, estabilidad del agua resultante y pureza de la misma. Por ejemplo, la presente invención también proporciona el uso de un agua electrolítica ácida como se define en la presente memoria en una composición para la hidratación de la piel, o para el suministro de un principio activo farmacéutico a o a través de la piel o la mucosa. Las formas de dosificación en las cuales se puede integrar el agua incluyen parches trasdérmicos, geles, cremas, pomadas, soluciones de lavado tópicas y similares. Cuando se usa 15 para suministrar productos farmacéuticos, el agente farmacéutico que se va a suministrar puede ser una gente que actúa localmente, tal como un anestésico tópico o un antimicrobiano tópico, o el agente farmacéutico puede ser un agente que actúa sistémicamente que debe penetrar en la piel y entrar en el torrente sanguíneo para ejercer su efecto terapéutico. Cuando se usa el agua como agente hidratante, la composición hidratante omite preferentemente de los aceleradores de penetración que alteran los mecanismos de barrera de la piel.

20 **[0070]** Alternativamente, la composición se puede desarrollar en forma de una medicación para el tratamiento y la prevención de trastornos o lesiones superficiales o profundas de la piel o la mucosa del cuerpo humano o animal. El uso para preparar una medicación, exactamente como todos los aspectos de uso que se discuten a continuación, se describe con referencia explícita al uso de un agua ácida según la invención. Sin embargo, será inmediatamente 25 evidente para una persona experta en la materia que se pueden conseguir las mismas ventajas en términos de uso sin el uso del agua ácida propiamente dicha sino una composición como se ha definido anteriormente que comprende la misma.

[0071] La expresión "tratamiento o prevención" significa que, gracias a sus propiedades, se ha encontrado que el 30 agua electrolítica ácida según la invención o una composición que comprende la misma es efectiva para el tratamiento y la remisión de patologías o lesiones superficiales o profundas de la piel o la mucosa que ya están ocurriendo (por ejemplo la curación de heridas o lesiones de la piel o la dermis, el control y la remisión de infecciones bacterianas, micóticas o virales que afectan a la piel o la dermis o la mucosa), o para la reducción del riesgo de desarrollar patologías o lesiones profundas o superficiales de la piel o la mucosa.

35 **[0072]** También se debe entender que los efectos del tratamiento y la prevención también se aplican a trastornos que son sistémicos pero en los que la etiogénesis se puede adscribir a la penetración cutánea de agentes infecciosos. En efecto, el tratamiento temprano de la infección de la piel permite la eliminación del agente infeccioso antes de permitir su difusión sistémica.

40 **[0073]** En una realización preferente, la invención proporciona un uso para las aguas de la presente invención en el tratamiento o la prevención de trastornos o lesiones de la piel o la dermis o la mucosa, seleccionadas preferentemente entre: (i) heridas y lesiones físicas de la piel o la mucosa, incluyendo abrasiones, úlceras, quemaduras, quemaduras solares y úlceras de decúbito, (ii) infecciones bacterianas que afectan a la piel o la dermis 45 o la mucosa incluyendo celulitis, foliculitis, forúnculos, ántrax, erisipela, eritrasma, impétigo, paroniquia, e infecciones de estafilococos, (iii) infecciones parasitarias incluyendo piojos, erupción serpiginosa y sarna, (iv) enfermedades virales que afectan a la piel o la dermis o la mucosa incluyendo herpes labial (incluyendo el virus del herpes simple de Tipo 1 y Tipo 2), VIH, molusco contagioso, varicela, sarampión, herpes y verrugas, (v) infecciones fúngicas que afectan a la piel o la dermis incluyendo candidiasis, pie de atleta (*tinea pedis*), tiña inguinal (*tinea cruris*), tiña (*tinea corporis*), hongos de la cara (*tinea faciei*), tiña versicolor, infecciones fúngicas de las uñas, e infecciones fúngicas del 50 cabello, (vi) reacciones alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, tales como irritaciones y eritemas, que afectan a la epidermis y/o la dermis o la mucosa, incluyendo urticaria, dermatitis, eccemas, psoriasis, y caspa, y (vii) otros trastornos tales como seborrea, pústulas, espinillas, y acné.

55 **[0074]** La expresión "patologías o lesiones superficiales o profundas de la piel" se refiere preferentemente a:

- fenómenos cutáneos asociados con reacciones alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, tales como irritaciones y eritemas, que afectan a la epidermis y/o la dermis. Los ejemplos de irritaciones son urticarias, dermatitis 60 (alérgicas o por contacto), eccemas, psoriasis y caspa. Para el tratamiento de la psoriasis, la efectividad del agua según la invención es probablemente debido al efecto de exfoliación del cloro activo contenido en la misma;
- fenómenos cutáneos superficiales o profundos causados por infecciones bacterianas y/o micóticas y/o virales, y/o infecciones fúngicas, incluido el pie de atleta o *tinea pedis*, y
- lesiones o abrasiones de la piel y/o la dermis, tales como úlceras (incluyendo úlceras diabéticas), quemaduras, quemaduras solares y úlceras de decúbito.

65

[0075] Las funciones biocidas de amplio espectro que exhiben las aguas electrolíticas ácidas de la invención y las composiciones que comprenden las mismas se confirman no solo mediante los resultados de los ensayos sobre patógenos específicos sino también por el hecho de que el producto según la presente invención es capaz de degradar completamente los ácidos nucleicos de los patógenos.

5

[0076] Como se ha mencionado, el agua ácida según la invención se puede usar para el tratamiento y la remisión de quemaduras o quemaduras solares de la piel o para la curación de heridas, en virtud de su baja toxicidad y alta capacidad de penetración. Un aspecto que demuestra la alta capacidad de penetración de las aguas alcalinas y ácidas que se describen en la presente memoria es su alto poder de hinchado observado en tejidos que están deshidratados y conservados en los bancos apropiados mientras esperan para el trasplante en seres humanos o animales (tejidos de reimplante).

10

[0077] Además, la solución acuosa según la invención, a la vista de su amplio espectro de acción frente a microorganismos o virus, se puede usar, por ejemplo, para eliminar parasitosis de origen viral y/o bacteriano de plantas dirigidas a uso alimentario (por ejemplo frutas, verduras de hojas, etc.) o a uso doméstico/decorativo (plantas de interior, flores).

15

[0078] En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un agua electrolítica ácida como se ha definido anteriormente o de una composición que comprende la misma para sanear un sustrato. Ventajosamente el sustrato se les selecciona entre 1) superficies y objetos inanimados, 2) superficies del cuerpo humano o animal, y 3) superficies de partes aisladas del cuerpo humano o animal.

20

[0079] Las superficies y objetos inanimados preferentes son espacios y objetos domésticos, dispositivos e instrumentos médicos y médicos-quirúrgicos (por ejemplo tetinas, endoscopios u otras herramientas médicas), lentes de contacto e instrumentos ópticos en general, y superficies de productos comestibles, por ejemplo frutas o verduras.

25

[0080] Las superficies del cuerpo humano o animal preferentes son partes de un paciente o de un cirujano antes o después de la cirugía, y mamas humanas o ubres animales. Las superficies de partes aisladas del cuerpo humano o animal preferentes son tejidos de reimplante humano o animal, tales como tendones, en las cuales dichos tejidos pueden estar deshidratados o no.

30

[0081] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un agua electrolítica ácida como se ha definido anteriormente o de una composición que comprende la misma para tratamiento cosmético del cuerpo humano o animal o de partes aisladas del mismo.

35

[0082] El uso de cosméticos se refiere en particular al tratamiento de la piel, particularmente la piel de áreas del cuerpo humano que son objeto de erupciones, tales como la piel de las manos, pies y cara, que se podrían beneficiar de un tratamiento ácido o alcalino. En una realización preferente el agua se usa como vehículo de suministro para vitamina E, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, y otros nutrientes aplicados tópicamente, para aumentar la absorción de los mismos.

40

[0083] Además, las aguas ácidas según la invención han exhibido una sorprendente capacidad para disolver las secreciones de lípidos cutáneos, de modo que se pueden usar en tratamientos cosméticos para el acné y las espinillas.

45

[0084] También en el campo cosmético, se da importancia a la propiedad exhibida por las aguas ácidas según la invención para disolver la mayoría de los residuos químicos sobrantes de la aplicación de cosméticos en la piel y ya absorbidos parcialmente por las capas superficiales de dicha piel, y a la capacidad para retirar de la piel los finos polvos que se generan por la polución y se absorben sobre la misma.

50

[0085] En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un agua electrolítica ácida como se ha definido anteriormente o de una composición que comprende la misma para rehidratar tejidos deshidratados humanos o animales para reimplante.

55

[0086] Los tejidos para reimplante humano o animal se conservan, después de explantarse del donante y mientras esperan para su reimplante, en bancos estériles proporcionados apropiadamente, habitualmente después de deshidratación (por ejemplo mediante liofilización), de modo que se ralentice y evite el crecimiento de bacterias. Cuando se ha usado el agua alcalina o ácida según la invención para rehidratar los tejidos antes del reimplante, se ha observado una reducción drástica de los tiempos de rehidratación en comparación con las soluciones acuosas usadas convencionalmente para este fin. La aplicación descrita anteriormente era impensable para las aguas alcalinas y ácidas convencionales debido a su baja pureza (especialmente en términos de metales pesados) y su baja estabilidad.

60

[0087] Cuando se usa el agua por sí misma sin integración en una composición o forma de dosificación particular, se

65

puede usar exactamente tal como se produce, o se puede alterar mediante, por ejemplo, la adición de un agente modificador de pH. El agua alcalina también se puede modificar antes de la integración en una formulación terminada. Por ejemplo, el pH del agua alcalina se puede reducir mezclando la misma con un ácido (es decir, un ácido orgánico) o con agua ácida producida por electrólisis. Un ácido preferente con el que modificar el agua alcalina es ácido láctico. En una realización ejemplar, el pH del agua se ajusta de modo que el pH del agua es menor o igual que 8, y mayor o igual que 3. Los intervalos preferentes incluyen de 3 a 4, de 4 a 5, de 5 a 6, de 6 a 7, y de 7 a 8.

[0088] Cuando se integra en una formulación terminada, el producto final se puede definir mediante varios parámetros físicos incluyendo viscosidad y pH. El pH final de la composición tópica se puede ajustar por razones de estabilidad o fisiológicas, y varía preferentemente de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 8,0, más preferente de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 7,0, y lo más preferente de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0, o de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0.

[0089] Cuando se integra en una formulación tópica, el agua ácida puede estar presente en cualquier porcentaje que no comprometa la estructura de la composición deseada. La formulación comprende preferentemente de aproximadamente un 50, un 70 o un 80% en peso a aproximadamente un 90% en peso de agua. Los excipientes usados pueden ser cualquier excipiente convencional en las técnicas tópicas farmacéutica y cosmética.

Excipientes tópicos

[0090] Los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables preferentes son excipientes y vehículos que se usan habitualmente para preparar composiciones desinfectantes tópicas o para preparar composiciones para el tratamiento de la piel. Los ejemplos son polímeros de origen vegetal (derivados de celulosa o almidón) o sintéticos (polímeros acrílicos) o polímeros derivados de animales (colágeno).

[0091] La expresión "excipientes y vehículos que se usan para composiciones desinfectantes" se usa para referirse a ingredientes que se usan habitualmente para preparar:

- composiciones desinfectantes para productos comestibles (sector alimentario),
- composiciones desinfectantes para entornos, dispositivos e instrumentos médico-quirúrgicos,
- composiciones desinfectantes para tejidos de reimplante humano o animal,
- composiciones desinfectantes para la limpieza y el mantenimiento de la higiene de lentes de contacto y material óptico en general,
- composiciones desinfectantes para superficies y entornos del hogar.

[0092] En ciertas realizaciones la formulación tópica puede incluir al menos una alquil celulosa o hidroxialquil celulosa insoluble en agua, farmacológicamente aceptada, y similares. Los polímeros de alquil celulosa o hidroxialquil celulosa para su uso en la presente invención incluyen etil celulosa, propil celulosa, butil celulosa, acetato de celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxibutil celulosa, y etilhidroxietil celulosa, solos o en combinación. Además, se puede usar un plastificante o un agente de reticulación para modificar las características del polímero. Por ejemplo, se pueden usar, en combinación con el derivado de celulosa, ésteres tales como ftalato de dibutilo o dietilo, amidas tales como dietildifenil urea, aceites vegetales, ácidos y alcoholes grasos tales como ácido oleico y alcohol miristílico. En otras realizaciones la formulación puede contener ingredientes liposolubles como polifenoles del té, aloe u otros ingredientes botánicos.

[0093] En ciertas realizaciones, la formulación tópica puede incluir además hidrocarburos tales como parafina líquida, Vaseline®, parafina sólida, cera microcristalina, etc.; alcoholes alifáticos superiores tales como alcohol cetílico, alcohol hexadecílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico, etc.; ésteres de ácidos grasos superiores con alcoholes superiores tales como cera de abeja, etc.; ésteres de ácidos grasos superiores con alcoholes inferiores tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, etc.; aceites vegetales, aceites vegetales modificados, lanolina hidratada y sus derivados, escualeno, escualano; ácidos grasos superiores tales como ácido palmítico, ácido esteárico, etc. y similares.

[0094] En ciertas realizaciones como la formulación tópica puede incluir además agentes emulsionantes y dispersantes que incluyen, por ejemplo, tensioactivos aniónicos, catiónicos y no iónicos. Los tensioactivos no iónicos son preferentes debido a sus bajos niveles de irritación para la piel. Los tensioactivos no iónicos típicos son monoglicéridos de ácidos grasos tales como monoestearato de glicerilo, etc.; ésteres de ácidos grasos de sorbitán tales como monolaurato de sorbitán, etc.; ésteres de ácidos grasos de sacarosa; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno tales como estearato de polioxietileno, etc.; y éteres de alcoholes superiores de polioxietileno tales como polioxietileno cetil éter, polioxietileno oleil éter, etc.

[0095] En ciertas realizaciones de la presente invención, la formulación tópica puede incluir un agente gelificante tal como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetil celulosa, carbómero, y similares.

[0096] A partir de lo que se ha descrito anteriormente es evidente que la invención consigue el propósito y los objetivos que se pretenden y, en particular, el propósito de proporcionar una solución acuosa electrolítica ácida que tiene características que ya son conocidas pero una estabilidad mucho mayor que los productos convencionales.

5 **[0097]** La invención es susceptible de numerosas modificaciones y variaciones, todo lo cual está dentro del ámbito del concepto inventivo que se expresa en las reivindicaciones anexas. Todos los detalles se pueden reemplazar con otros elementos técnicamente equivalentes y los materiales pueden ser diferentes según los requisitos sin abandonar el ámbito de la invención. Otras características y ventajas de la presente invención serán más evidentes a partir de la descripción de las siguientes realizaciones preferentes, que se pretende que sean exclusivamente a modo de ejemplos no limitantes.

Ejemplos

15 **[0098]** Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos habituales en la materia una divulgación y descripción completa de cómo se fabrican y se evalúan los componentes reivindicados en la presente memoria, y se pretende que sean meramente ejemplares de la invención y no se pretende que limiten el ámbito de lo que los inventores consideran que es su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.) pero se deberían tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, partes son partes en peso, la temperatura se da en °C o es la temperatura ambiente, y la presión es la presión atmosférica o está cercana a la misma.

Ejemplo 1: Preparación de la célula electrolítica

Materiales de partida:

25

[0099] Electrodo: Se usa titanio procesado después de pasivación como material portador base para el electrodo. Se obtienen polvos de TiO_2 , Pt/ZrO_2 , SnO_2 , Ta_2O_5 , e IrO_2 que tienen un diámetro medio de partícula de 40-80 nm mediante procesamiento químico hidrotérmico.

30 Etapa 1. Formar una capa portadora base de TiO_2 mediante pulverización de plasma, sinterizar la capa de portador durante 30 minutos a una temperatura de 550 °C, y recocer la capa sinterizada durante 60 minutos.

Etapa 2. Revestir la capa portadora de la etapa 1 con una solución formada por disolución de SnO_2 en ácido clorhídrico, y vibración ultrasónica de la solución durante 20 minutos. La solución se reviste a continuación sobre la capa portadora, se sinteriza durante 30 minutos a 400 °C, y se recuece durante 50 minutos.

35

Etapa 3. Revestir el material portador de la etapa 2 con una solución formada por disolución de IrO_2 en ácido clorhídrico, y vibración ultrasónica durante 20 minutos. El revestimiento aplicado se sinteriza a continuación durante 30 minutos a una temperatura de 400 °C, y se recuece durante 50 minutos.

40 Etapa 4. Revestir el material portador de la etapa 3 con una solución formada por disolución de IrO_2 en ácido clorhídrico y vibración ultrasónica durante 20 minutos. El revestimiento aplicado se sinteriza a continuación durante 40 minutos a una temperatura de 450 °C, y se recuece durante 55 minutos.

Etapa 5. Revestir el material portador de la etapa 4 con una solución formada por disolución de Ta_2O_5 en ácido clorhídrico y vibración ultrasónica durante 20 minutos. La capa revestida se sinteriza a continuación durante 30 minutos a 450 °C, y se recuece durante 60 minutos.

45 Etapa 6. Revestir el material portador de la etapa 5 con una solución formada por disolución de Ta_2O_5 en ácido clorhídrico y vibración durante 20 minutos con un dispositivo ultrasónico. La capa revestida se sinteriza a continuación durante 40 minutos a 450 °C, y se recuece durante 60 minutos.

Etapa 7. Revestir el material portador de la etapa 6 con una solución formada por disolución de Ta_2O_5 en una mezcla 1:1:1 de ácido clorhídrico, butanol normal e isopropanol, y vibración ultrasónica durante 30 minutos. La capa revestida se sinteriza a continuación durante 40 minutos a 450 °C, y se recuece durante 60 minutos.

50

Etapa 8. Revestir el material portador de la etapa 7 con una solución formada por disolución de Pt/ZrO_2 , en una mezcla 1:1:1 de ácido clorhídrico, butanol normal e isopropanol (proporción 1:1:1), y vibración ultrasónica de la solución durante 30 minutos. La capa revestida se sinteriza a continuación durante 40 minutos a 450 °C, y se recuece durante 60 minutos.

55

Etapa 9. Revestir el material portador de la etapa 8 con una solución formada por disolución de Pt/ZrO_2 en una mezcla 1:1:1 de ácido clorhídrico, butanol normal e isopropanol, y vibración ultrasónica de la mezcla durante 30 minutos. La capa revestida se sinteriza a continuación durante 40 minutos a 450 °C, y se recuece durante 60 minutos.

60

Membrana de separación:

[0100]

65 Etapa 1. En primer lugar se obtienen polvos nano-cerámicos de ZrO_2 y Al_2O_3 mediante procesamiento químico

hidrotérmico. Los polvos obtenidos se definen mediante las siguientes características:

- Diámetro de partícula: 50-60 nm (80-85 %)
- Porcentaje en peso 70% : 30% (partículas dentro del intervalo vs. partículas fuera del intervalo)

5

Etapa 2. La mezcla de polvos nano-compuestos se alimenta a un envase metálico cúbico, y se presiona con una prensa hidráulica para formar una palanquilla para sinterización con un espesor de 10-12 mm.

Etapa 3. La palanquilla se sinteriza por empaquetado en el interior de un recipiente cerámico en un horno a una temperatura de 1050-1150 °C. La temperatura se aumenta a una velocidad de 3,5 - 4 °C/minuto, durante aproximadamente 2 horas, formando una membrana de separación cerámica final con un espesor de 2,5-3 mm.

10

Ejemplo 2 - Caracterización del agua alcalina

15 **[0101]** Usando el procedimiento y la célula electrolítica que se describen en el Ejemplo 1, se puede producir agua alcalina que tiene las siguientes características químicas:

- pH: 8,5-12,5 (preferentemente 10-12)
- ORP: -200 a -900 mV (preferentemente -600 a -900 mV)
- 20 • Ensayo de ancho de línea media de RMN ¹⁷O (isótopo de oxígeno 17): 45- 51 Hz
- No se detectó ningún metal pesado (es decir, libre de metales pesados)

[0102] En los ejemplos 3-5, el agua alcalina usada tiene un pH de 12,0 y un ORP de -750 mV, excepto para el ensayo 3 del ejemplo 4, en el cual se usó agua que tiene un pH de 9,0, y un ORP de -250 mV.

25

Ejemplo 3 - Ensayo in vitro usando el agua alcalina del ejemplo 2

Ensayo 1.

30 **[0103]** En base a un ensayo de DL₅₀ (dosis letal media) en ratones, el agua alcalina del Ejemplo 2 se clasifica como sin ninguna toxicidad.

Ensayo 2.

35 **[0104]** No se detecta ninguna irritación en el ensayo de irritación dérmica.

Ensayo 3.

[0105] No se detecta ninguna irritación oftálmica.

40

Ensayo 4.

[0106] No se detecta ninguna irritación en la mucosa vaginal.

Ensayo 5.

[0107] En base a un ensayo de acumulación de toxicidad y un coeficiente acumulativo $K > 5$, la toxicidad acumulativa del agua alcalina del ejemplo 2 se clasifica como débil.

Ensayo 6.

[0108] Se determinó que el agua alcalina del ejemplo 2 no causa ningún cambio morfológico en el micronúcleo de un eritrocito policromático.

Ejemplo 4 - Estudio anti-microorganismos

[0109] Se determinó que la tasa inhibitoria media del agua alcalina (pH = 13,0) del ejemplo 2 en un cultivo de *E. coli* después de 3 minutos de tiempo de procesamiento era de un 70%.

Ejemplo 5 - Formulaciones tópicas alcalinas

[0110] Usando un agua electrolizada alcalina que cumple las especificaciones que se describen en la Tabla A, se prepararon las formulaciones tópicas que se describen en las Tablas B - F. Se hicieron las medidas de viscosidad usando un Brookfield DVII + Pro spindle 6 a 10 rpm y 20 °C.

65

TABLA A -- ESPECIFICACIONES DEL AGUA ALCALINA

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES
Apariencia	Líquido incoloro
Olor	Inodora
pH	9,0 - 12,5
ORP mV (al liberarse)	- 900 / - 200
ORP mV (después del contacto con aire)	Aproximadamente 300
RMN ¹⁷ O (Hz)	< 50

TABLA B -- LISTA DE FORMULACIONES ENSAYADAS

NOMBRE	LOTE
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA a pH 11	LCOX/11
CREAM preparada con AGUA NORMAL DESIONIZADA ALCALINIZADA con NaOH hasta pH 11 y ACIDIFICADA con ÁCIDO LÁCTICO hasta pH aproximadamente 7	PLACEBO LCOX/44 DE LCOX/43
CREMA preparada con AGUA ALCALINA NANOAGREGADA ACIDIFICADA con ÁCIDO LÁCTICO hasta pH aproximadamente 7	LCOX/43
CREMA preparada con AGUA NORMAL DESIONIZADA ALCALINIZADA con NaOH hasta pH 11 y ACIDIFICADA con ÁCIDO LÁCTICO hasta pH aproximadamente 4	PLACEBO LCOX/30 DE LCOX/29
CREMA preparada con AGUA ALCALINA NANOAGREGADA ACIDIFICADA con ÁCIDO LÁCTICO hasta pH aproximadamente 4	LCOX/29

TABLA C - FORMULACIÓN LCOX/44

Nombre comercial del material de partida	Nombre INCI	Fabricante	%
AGUA NORMAL DESIONIZADA ALCALINIZADA con NaOH hasta pH 11 y ACIDIFICADA con ÁCIDO LÁCTICO hasta pH aproximadamente 7	AGUA HIDRÓXIDO SÓDICO ÁCIDO LÁCTICO	APR	81
FDA 15 Pharma 19	PARAFINA LÍQUIDA	Brenntag	6,5
Nikkomulse 41	POLIGLICERIL-10 PENTAESTEARATO ALCOHOL BEHENÍLICO ESTEAROIL LACTILATO SÓDICO	Nikkol Chemical	5
Sepigel 305	POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7	Seppic	2,5
Symdiol 68	1,2 HEXANODIOL CAPRILIL GLICOL	Symrise	1,25
MP Diol Glicol	METILPROPANODIOL	Lyondell	3,75
Apariencia: Crema viscosa Color: Blanco Olor: Característico pH a 20° C: 5,18 viscosidad: (57,000 mPas)			

ES 2 425 594 T3

TABLA D -- FORMULACIÓN LCOX/43

Nombre comercial del material de partida	Nombre INCI	Fabricante	%
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA ACIDIFICADA con ÁCIDO LÁCTICO hasta pH aproximadamente 7	Para AGUA ALCALINA NANOAGREGADA: por asignar ÁCIDO LÁCTICO	Akuatech	81
FDA 15 Pharma 19	PARAFINA LÍQUIDA	Brenntag	6,5
Nikkomulese 41	POLIGLICERIL-10 PENTAESTEARATO ALCOHOL BEHENÍLICO ESTEAROIL LACTILATO SÓDICO	Nikko Chemical	5
Sepigel 305	POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13- 14, LAURETH-7	Seppic	2,5
Symdiol 68	1,2 HEXANODIOL CAPRILIL GLICOL	Symrise	1,25
MP Diol Glicol	METILPROPANODIOL	Lyondell	3,75
Apariencia: Crema viscosa Color: Blanco Olor: Característico pH a 20° C: 5,05 viscosidad: (55,000 mPas)			

TABLA E -- FORMULACIÓN LCOX/30-

Nombre comercial del material de partida	Nombre INCI	Fabricante	%
AGUA NORMAL DESIONIZADA ALCALINIZADA con NaOH hasta pH 11 y ACIDIFICADA con ÁCIDO LÁCTICO hasta pH aproximadamente 4	AGUA HIDRÓXIDO SÓDICO ÁCIDO LÁCTICO	APR	81
FDA 15 Pharma 19	PARAFINA LÍQUIDA	Brenntag	6,5
Nikkomulese 41	POLIGLICERIL-10 PENTAESTEARATO ALCOHOL BEHENÍLICO ESTEAROIL LACTILATO SÓDICO	Nikkol Chemical	5
Sepigel 305	POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7	Seppic	2,5
Symdiol 68	1,2 HEXANODIOL CAPRILIL GLICOL	Symrise	1,25
MP Diol Glicol	METILPROPANODIOL	Lyondell	3,75
Apariencia: Crema viscosa Color: Blanco Olor: Característico pH a 20° C: 4,41 viscosidad: (60,000 mPas)			

TABLA F -- FORMULACIÓN LCOX/29-

Nombre comercial del material de partida	Nombre INCI	Fabricante	%
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA ACIDIFICADA con ÁCIDO LÁCTICO hasta pH aproximadamente 4	Para AGUA ALCALINA NANOAGREGADA: por asignar ÁCIDO LÁCTICO	Aquatech	81
Parafina líquida FDA 15 Pharma 19	PARAFINA LÍQUIDA	Brenntag	6,5
Nikomulse 41	POLIGLICERIL-10 PENTAESTEARATO ALCOHOL BEHENÍLICO ESTEAROIL LACTILATO SÓDICO	Nikkol Chemical	5
Sepigel 305	POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7	Seppic	2,5
Symdiol 68	1,2 HEXANODIOL CAPRILIL GLICOL	Symrise	1,25
MP Diol Glicol	METILPROPANODIOL	Lyondell	3,75
Apariencia: Crema viscosa Color: Blanco Olor: Característico pH a 20° C: 4,43 viscosidad: (57,000 mPas)			

Ejemplo 6 - Ensayo TEER de formulaciones tópicas

- 5 [0111] Las formulaciones que se describen en las Tablas B-F se ensayaron para su efecto sobre la resistencia eléctrica trans-epitelial según el siguiente procedimiento. Los resultados se informan en las Figuras 2-6.

Procedimiento

- 10 [0112] Se aplicó directamente 1 ml de solución salina en el tejido colocado en una placa de seis pocillos que también contiene 4 ml de solución salina.

[0113] Se coloca el instrumento Millicell-ERS (intervalo 0-20 kΩ) con los dos electrodos entre las dos cámaras y se registra directamente la medida y se informa en el cuaderno de laboratorio.

- 15 [0114] Se realizaron cinco mediciones para la tejido: debido a la variabilidad en los tejidos se tomaron las mediciones hechas a t = 0 como valor base y referencia de cada tejido individual.

Día 1: recepción de las Epidermis Humanas Reconstruidas (RHE) y mediciones a nivel basal

- 20 [0115] A la llegada de los tejidos se colocaron en placas de seis pocillos con medio de mantenimiento (SkinEthic) durante el 2 horas antes de las mediciones de TEER.

[0116] El valor de TEER basal se mide en todos los tejidos como se describe en el método.

- 25 [0117] Los tejidos se recuperaron en medio de mantenimiento (1 ml) y se aplicaron los objetos de ensayo con una dosis de 50 µl.

[0118] Finalmente los tejidos se incubaron a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5%.

- 30 **Día 2: Mediciones de exposición de 24 h**

[0119] Los tejidos se aclararon con solución salina y se llevó a cabo la segunda medición de TEER correspondiente a la exposición de 24 h.

- 35 [0120] Las RHE se recuperaron en medio de mantenimiento reciente (1 ml) para un tiempo de post-incubación de 24 h.

Día 3: Mediciones de 24 h + post-incubación de 24 h

- 40

[0121] La última medición de TEER se lleva a cabo con los mismos métodos; las muestras se procesaron como se describe en 4.2. para análisis posterior.

Resultados

5

[0122] Como se muestra en la Figura 2, la solución salina (agua fisiológica) que se usó como referencia indujo un aumento regular de TEER y el comportamiento se confirma con ambas exposiciones:

- 10 • Los resultados de 24 h significan en primer lugar que la permeabilidad del tejido no se ha modificado con el tratamiento y en segundo lugar que el grosor del tejido aumenta según lo esperado.
- Los resultados a 24 h con el aclarado sucesivo y la post-incubación de 24 h muestran que la TEER, incluso si se reduce en valor absoluto, está todavía sobre el nivel basal (T = 0 h) y en consecuencia este tratamiento no modificó globalmente la permeabilidad del tejido.

15 [0123] Como se muestra en la Figura 3, la solución de dodecil sulfato sódico (SDS 0,1%) indujo una fuerte disminución de TEER y este comportamiento se debe a su efecto irritante y tóxico que, rompiendo el tejido, provoca un daño en la función de barrera.

20 [0124] Como se muestra en las Figuras 4-6, se observa una disminución de TEER en todas las aguas nanoagregadas y en las formulaciones relacionadas, en comparación con el placebo relacionado. Los inventores pueden estar bastante seguros de que las aguas nanoagregadas y las formulaciones relacionadas disminuyen la TEER debido a que son capaces de aumentar la permeabilidad de los tejidos y el flujo paracelular de agua e iones, sin provocar efectos tóxicos.

25 **Ejemplo 7 - Poder de hidratación del agua alcalina sobre tejidos orgánicos deshidratados (tendones)**

[0125] Una sección de tendón deshidratado se sumerge en los geles que se describen en las Tablas G y H, y se deja durante 60 minutos y se extrae y se observa.

Tabla G - Gel con agua alcalina de la presente invención

Nombre comercial del material de partida	Nombre INCI	Fabricante	%
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA	Por asignar	Akuatech	88,85
MP Diol Glicol	METILPROPANODIOL	Lyondell	3,75
Propilenglicol USP	PROPILENGLICOL	Brenntag	2,00
Glicerina	GLICERINA	Sabo	2,00
Natrosol 250 MR	HIDROXIETILCELULOSA	Hercules	1,50
Symdiol 68	1,2 HEXANODIOL CAPRILIL GLICOL	Symrise	1,25
Cremophor RH 40	ACEITE DE RICINO HIDROGENADO PEG-40	Basf	0,40
Ácido láctico AEDT Disódico	ÁCIDO LÁCTICO AEDT Disódico	Brenntag Basf	0,15 0,10
Apariencia: Crema viscosa Color: Blanco Olor: Característico pH a 20° C: 6,36 Viscosidad: (17,500 mPas)			

30

Tabla H - Gel Placebo con AGUA NORMAL DESIONIZADA ALCALINIZADA con NaOH hasta pH 11

Nombre comercial del material de partida	Nombre INCI	Fabricante	%
AGUA NORMAL DESIONIZADA ALCALINIZADA con NaOH hasta pH 11	AGUA	APR	88,85
MP Diol Glicol	METILPROPANODIOL	Lyondell	3,75
Propilenglicol USP	PROPILENGLICOL	Brenntag	2,00
Glicerina	GLICERINA	Sabo	2,00
Natrosol 250 MR	HIDROXIETILCELULOSA	Hercules	1,50
Symdiol 68	1,2 HEXANODIOL CAPRILIL GLICOL	Symrise	1,25
Cremophor RH 40	ACEITE DE RICINO HIDROGENADO PEG-40	Basf	0,40
ÁCIDO LÁCTICO AEDT Disódico	ÁCIDO LÁCTICO AEDT Disódico	Brenntag BASF	0,15 0,10
Apariencia: Crema viscosa Color: Blanco Olor: Característico pH a 20° C: 6,28 Viscosidad: (18,000 mPas)			

[0126] El gel alcalino de la presente intención resultó en un aumento de un 25,62% en el volumen del tendón. El gel placebo resultó en un aumento de un 14,58% en el volumen del tendón.

5

Ejemplo 8 - Formulaciones alcalinas adicionales

[0127] Las Tablas I - O presentan ejemplos de otras formulaciones tópicas para su uso en la presente invención.

Tabla I - Ejemplo de CREMA

NOMBRE COMERCIAL DEL MATERIAL DE PARTIDA	NOMBRE INCI	%
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA + ÁCIDO LÁCTICO	POR ASIGNAR ÁCIDO LÁCTICO	Hasta 100
FDA 15 PHARMA 19	PARAFINA LÍQUIDA	6,5
NIKKOMULESE 41	POLIGLICERIL-10 PENTAESTEARATO ALCOHOL BEHENÍLICO ESTEAROIL LACTILATO SÓDICO	5,0
MP DIOL GLICOL	METILPROPANODIOL	3,75
SEPIGEL 305	POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7	2,5
SYMDIOL 68	1,2 HEXANODIOL CAPRILIL GLICOL	1,25

10

Tabla J - Ejemplo de CREMA

NOMBRE COMERCIAL DEL MATERIAL DE PARTIDA	NOMBRE INCI	%
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA + ÁCIDO LÁCTICO	POR ASIGNAR ÁCIDO LÁCTICO	Hasta 100
PROPILENGLICOL USP	PROPILENGLICOL	10,0
DERMOL 88 / DRAGOXAT EH	ETILHEXIL ETIL HEXANOATO	6,0
NIKKOMULESE 41	POLIGLICERIL-10 PENTAESTEARATO ALCOHOL BEHENÍLICO ESTEAROIL LACTILATO SÓDICO	5,0
SEPIGEL 305	POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7	4,0
MP DIOL GLICOL	METILPROPANODIOL	3,75
ACEITE DE JOJOBA	BUXUS CHINENSIS	2,0
SEPICIDE C 8 G	CAPRILOIL GLICINA	1,00
MANTECA DE KARITÉ	MANTECA DE BUTYROSPERUM PARKII	1,00
AEDT DISÓDICO	AEDT DISÓDICO	0,1

Tabla K - Ejemplo de CREMA

NOMBRE COMERCIAL DEL MATERIAL DE PARTIDA	NOMBRE INCI	%
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA + ÁCIDO LÁCTICO	POR ASIGNAR ÁCIDO LÁCTICO	Hasta 100
POLAWAX GP 200	ALCOHOL CETEARÍLICO PEG-20 ESTEARATO	10,0000
MANTECA DE KARITÉ REFINADA	MANTECA DE BUTYROSPERUM PARKII	2,5000
SABONAL C 1618 30/70	ALCOHOL CETEARÍLICO	2,5000
BASHYAL	AGUA, HIALURONATO SÓDICO	2,0000
GLICERINA	GLICERINA	2,0000
LINCOL BAS	BENZOATO DE ALQUILO C 12-15	2,0000
UVINUL MC80	ETIL HEXIL METOXICINNAMATO	2,0000
SOPSIL 350 G	DIMETICONA	1,2000
LINCOL 40	ETIL HEXIL PALMITATO	1,0000
MIRASIL CM 5	CICLOPENTASILOXANO	1,0000
ACEITE DULCE DE MANDORLE	ACEITE DULCE DE PRUNUS AMYGDALUS	1,0000
FENOXIETANOL	FENOXIETANOL	0,7000
PREVAN	DESHIDROACETATO SÓDICO	0,3000
CRISTAL 326139	PERFUME	0,1500
NIPAGIN M	METILPARABENO	0,1500
NIPASOL M	PROPILPARABENO	0,1500
POLVO DE ALANTOÍNA	ALANTOÍNA	0,1000
AEDT DISÓDICO	AEDT DISÓDICO	0,1000
EXTRACTO NATURAL AP	BETAÍNA	0,1000

ES 2 425 594 T3

NOMBRE COMERCIAL DEL MATERIAL DE PARTIDA	NOMBRE INCI	%
VITAMINA E ACETATO	ACETATO DE TOCOFERILO	0,0500
ARISTOFLEX AVC	ACRILIODIMETILTaurato de AMONIO/ COPOLÍMERO VP	0,0350
POLVO LIOFILIZADO DE GEL DE ALOE VERA 200:1	GEL DE ALOE BARBADENSIS	0,0010

Tabla L - Ejemplo de CREMA

NOMBRE COMERCIAL DEL MATERIAL DE PARTIDA	NOMBRE INCI	%
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA + ÁCIDO LÁCTICO	POR ASIGNAR ÁCIDO LÁCTICO	Hasta 100
ACIFRUCTOL P 63	PROPILENGLICOL, ÁCIDO LÁCTICO, AGUA, EXTRACTO DE SOLANUM LYCOPERSICUM, EXTRACTO DE CITRUS MEDICA LIMONUM, EXTRACTO DE CITRUS GRANDIS, EXTRACTO DE VACCINIUM MYRTILLUS, ÁCIDO CÍTRICO, ÁCIDO MÁLICO	10,00
SABONAL C 1618 30/70	ALCOHOL CETEARÍLICO	5,50
CRODAMOL OP LINCOL 40	ETIL HEXIL PALMITATO	5,00
DERMOIL HDE	ISOHEXADECANO, PPG-15 ESTEARIL ÉTER	4,00
BRIJ 72	STEARETH-2	3,00
BRIJ 721	STEARETH-21	2,50
GLICERINA	GLICERINA	1,50
SOPSIL 350 G DC 200/350	DIMETICONA	1,00
gránulos de HIDRÓXIDO SÓDICO	HIDRÓXIDO SÓDICO	1,00
ISOCIDE PF	FENOXIETANOL, PROPILENGLICOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, PROPILPARABENO	0,80
ALANTOÍNA	ALANTOÍNA	0,50
UNICIDE U 13	IMIDAZOLIDINIL UREA	0,30
HIBISCUS 326091	PERFUME	0,15
AEDT DISÓDICO	AEDT DISÓDICO	0,10
ÁCIDO 18 β GLICIRRÉTICO	ÁCIDO GLICIRRÉTICO	0,05

Tabla M - Ejemplo de Gel

NOMBRE COMERCIAL DEL MATERIAL DE PARTIDA	NOMBRE INCI	%
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA + ÁCIDO LÁCTICO	POR ASIGNAR ÁCIDO LÁCTICO	Hasta 100
PROPILENGLICOL	PROPILENGLICOL	15,00
SOLUBILIZANTE LRI	ACEITE DE RICINO HIDROGENADO PEG-40 PPG-26 BUTETH-26, AGUA	1,00
CARBOPOL ULTREZ 10	CARBÓMERO	0,40
CFF 15441 ACQUA MARINA	PERFUME, BHT	0,35
UNICIDE U 13	IMIDAZOLIDINIL UREA	0,30
HIDRÓXIDO SÓDICO	HIDRÓXIDO SÓDICO	0,20
AEDT DISÓDICO	AEDT DISÓDICO	0,10
NIPAGUARD DMDMH	HIDANTOÍNA DMDM, AGUA	0,10
PLANTACTIVE PGL	GLICIRRIZATO DIPOTÁSICO	0,05
GLUCANO CM	CARBOXIMETILBETAGLUCANO SÓDICO, IMIDAZOLIDINIL UREA, FENOXIETANOL, AGUA	0,05

Tabla N - Ejemplo de Gel

NOMBRE COMERCIAL DEL MATERIAL DE PARTIDA	NOMBRE INCI	%
ALCOHOL ETÍLICO DS para COSMÉTICO TIPO C	ALCOHOL DENAT	40,00
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA + ÁCIDO LÁCTICO	POR ASIGNAR ÁCIDO LÁCTICO	Hasta 100
GLICERINA	GLICERINA	5,00
SOLUBILIZANTE LRI	ACEITE DE RICINO HIDROGENADO PEG-40 PPG-26 BUTETH-26, AGUA	0,80
CARBOPOL ETD 2020	CROSPOLÍMERO DE ACRILATO/ ACRILATO DE ALQUILO C 10-30	0,40
AMP CG	AMINOMETILPROPANOL	0,30
CFF 15441 ACQUA MARINA	PERFUME, BHT	0,30
PLANTACTIVE PGL	GLICIRRIZATO DIPOTÁSICO	0,30
GLUCANO CM	CARBOXIMETILBETAGLUCANO SÓDICO, IMIDAZOLIDINIL UREA, FENOXIETANOL, AGUA	0,30
AEDT DISÓDICO	AEDT DISÓDICO	0,10

Tabla O - Ejemplo de Detergente

NOMBRE COMERCIAL DEL MATERIAL DE PARTIDA	NOMBRE INCI	%
AGUA ALCALINA NANOAGREGADA + ÁCIDO LÁCTICO	POR ASIGNAR ÁCIDO LÁCTICO	Hasta 100
ESAPON MG	AGUA LAURETH SULFATO DE MAGNESIO, LAURETH SULFOSUCCINATO DISÓDICO	25,00
ANFOPON B 4 AMPHOTENSID B 4	AGUA, COCAMIDOPROPIL BETAÍNA, CLORURO SÓDICO	8,00

NOMBRE COMERCIAL DEL MATERIAL DE PARTIDA	NOMBRE INCI	%
ABIETOIL POLIPÉPTIDO de SOJA	AGUA, ABIETOIL POTÁSICO HIDROLIZADO DE PROTEÍNA DE SOJA, FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, PROPILPARABENO, BUTILPARABENO	2,50
CFF 15441 ACQUA MARINA	PERFUME, BHT	0,50
UNICIDE U 13	IMIDAZOLIDINIL UREA	0,40
NIPAGUARD DMDMH	HIDANTOÍNA DMDM, AGUA	0,15
AEDT DISÓDICO	AEDT DISÓDICO	0,10
PLANTACTIVE PGL	GLICIRRIZATO DIPOTÁSICO	0,10
GLUCANO CM	CARBOXIMETILBETAGLUCANO SÓDICO, IMIDAZOLIDINIL UREA, FENOXIETANOL, AGUA	0,10
ÁCIDO CÍTRICO	ÁCIDO CÍTRICO	0,05

Ejemplo 9 - Ensayo de RMN del agua alcalina

5 [0128] Se obtuvieron los datos de espectroscopia de RMN ¹⁷O del agua alcalina producida con los métodos de la presente invención, y se reproducen en las Figuras 7 y 8, para las muestras LCOIV/143 (después de un mes de reposo a 25 °C, en una botella oscura hermética de vidrio), y LCOIV/143 (después de un mes de reposo a 40 °C, en una botella oscura hermética de vidrio). Se registró un ancho de línea media de 46,21 Hz y 46,10 para las muestras LCOIV/143 presentadas en las Figuras 7 y 8, respectivamente. Los parámetros de adquisición de datos se presentan en la Tabla P:

Tabla P

PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN

Secuencia de pulsos: a2pu1

Disolvente: D2O

Temp. 25,0 C / 299,1 X

Tiempo de adq. 0,100 s

Ancho 16260,2 Hz

OBSERVA 017, 81,3032545 MHz

DATOS DE PROCESAMIENTO

Sec. eine bell 0,100 s

Cambio en -0,100 s

Tamaño de PT 16384

Ejemplo 10 - Especificaciones del agua ácida

[0129] Tabla Q

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES
Apariencia	Líquido incoloro
Olor	Característico
pH	< 3,00
ORP (mV)	> 1100,0

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES
Ensayo de cloro libre (mg/l) método espectrofotométrico	40,0 - 70,0
Ensayo de cloro total (mg/l) método espectrofotométrico	40,0 - 70,0
Ensayo de cloro total (mg/l) método yodométrico	40,0 - 70,0
Ensayo de cloro (mg/l) método mercurimétrico	< 500,0
RMN ¹⁷ O (MHz)	< 50
Metales pesados (ppm)	< 10 ppm
Itrio	< 0,1 ppm
Cinc	< 0,1 ppm
Indio	< 0,1 ppm
Titanio	< 0,1 ppm
Circonio	< 0,1 ppm
Rutenio	< 0,1 ppm

Ejemplo 11 - Comparación de las características físicas del agua ácida y DERMACYN®

5 [0130]

Tabla R

	AGUA NANOAGRAGADA ÁCIDA	AGUA NANOAGRAGADA ÁCIDA	AGUA NANOAGRAGADA ÁCIDA	CUIDADO DE HERIDAS DERMACYN® *
	LOT LCOVI/57	LOT LCOX/5	LOT LCOX/1	LOT H070622-01-NL
Apariencia	Líquido incoloro con ligero olor a cloro (como agua de piscina)	Igual	Igual	Igual
Ensayo de cloro libre (mg/l) método espectrofotométrico	53,1	48,6	49,9	55,0
Ensayo de cloro total (mg/l) método espectrofotométrico	52,1	48,6	49,0	54,9
Ensayo de cloro total (mg/l) método yodométrico	60,6	54,9	56,7	64,7
Ensayo de cloro (mg/l) UNI 24012 (método mercurimétrico)	138	194,0	183,4	109,3
Cloritos mg/l (ClO ₂) mediante EPA 300.1 1997 (límite de detección 100 mg/l)	< 100	100	< 100	< 100
Cloratos mg/l mediante EPA 300.1 1997 (límite de detección 0,1 mg/l)	1,20	1,5	0,9	26

	AGUA NANOAGREGADA ÁCIDA	AGUA NANOAGREGADA ÁCIDA	AGUA NANOAGREGADA ÁCIDA	CUIDADO DE HERIDAS DERMACYN® *
	LOT LCOVI/57	LOT LCOX/5	LOT LCOX/1	LOT H070622-01-NL
pH (pHmetro Mettler Toledo Met Rohm 744)	2,59	2,71	2,81	6,96 (intervalo de la información del fabricante 6,2 - 7,8)
ORP mediante Mettler Toledo PT4805-60-88TE-S7/120 combinación de electrodo redox	1151,8	1121,7	1110,5	856,3
RMN ¹ O (ancho de línea @ 50% - MHz)	45,76	45,33	46,07	106,84
Metales pesados (Ag, As, Bi, Cd, Cu, Hg, Mo, Pb, Sb, Sn)	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm

Ejemplo 12 - Ensayo TEER del agua ácida

- 5 [0131] El agua ácida que cumple las especificaciones que se exponen en la Tabla Q, además de las formulaciones descritas en la Tabla S, se ensayaron para su efecto sobre la resistencia eléctrica tras-epitelial según el procedimiento del Ejemplo 7. Los resultados se presentan en las Figuras 9-10.

Tabla S

NOMBRE	LOTE	CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN
AGUA NANOAGREGADA ÁCIDA pH 2,71	LCOX/5	LCOX/5 W
GEL preparado con AGUA NORMAL DESIONIZADA ACIDIFICADA con ÁCIDO CLORHÍDRICO hasta pH 2,75	LCOX/34 PLACEBO OF LCOX/33	LCOX/34 G P1
GEL preparado con AGUA NANOAGREGADA ÁCIDA lote LCOX/5	LCOX/33	LCOX/33 G

10 Ejemplo 13 - Poder hidratante de las formulaciones tópicas de agua ácida

- [0132] Una sección de tendón deshidratado se sumerge en los geles que se describen en las Tablas T y U, y se deja durante 60 minutos y se extrae y se observa.

Tabla T - Agua ácida de la presente invención

Nombre comercial del material de partida	Nombre INCI	Fabricante	%
AGUA NANOAGREGADA ÁCIDA	Por asignar	Akuatech	94,4
Propilenglicol USP	PROPILENGLICOL	Brenntag	2,00
Glicerina	GLICERINA	Sabo	2,00
Natrosol 250 MR	HIDROXIETILCELULOSA	Hercules	1,50
AEDT Disódico	AEDT Disódico	Basf	0,10

Apariencia: Gel claro
 Color: Incoloro
 Olor: Característico
 pH a 20° C: 2,31
 Viscosidad: 18.500 mPas

Tabla U -- Gel Placebo con agua normal desionizada acidificada con HCl hasta pH 2

Nombre comercial del material de partida	Nombre INCI	Fabricante	%
AGUA NORMAL DESIONIZADA ACIDIFICADA con HCl hasta pH 2	AGUA	APR	94,4
Propilenglicol USP	PROPILENGLICOL	Brenntag	2,00
Glicerina	GLICERINA	Sabo	2,00
Natrosol 250 MR	HIDROXIETILCELULOSA	Hercules	1,50
AEDT Disódico	AEDT Disódico	Basf	0,10
Apariencia: Gel claro Color: Incoloro Olor: Característico pH a 20° C: 2,85 Viscosidad: 20.000 mPas			

[0133] El gel ácido de la presente intención resultó en un aumento de un 40,58% en el volumen del tendón. El gel placebo resultó en un aumento de un 13,43% en el volumen del tendón.

Ejemplo 14 - Eficacia del agua ácida en un procedimiento de curación de herida *in vitro*

[0134] Este ejemplo contiene una breve descripción del método y los resultados obtenidos para confirmar el procedimiento de curación de heridas de las aguas ácidas de la presente invención, que cumplen las especificaciones de la Tabla Q. VitroScreen ha desarrollado un modelo experimental *in vitro* de curación de heridas en la piel sobre un "modelo de piel de grosor completo (FT)" monitorizado durante 3 días después de la lesión con el uso de controles positivo y negativo. El modelo biológico se lesionó para reproducir, en un modelo *in vitro* simplificado, la respuesta molecular (expresión génica) *in vivo* con un análisis morfológico complementario.

[0135] Se usó la cuantificación de ARNm (expresión génica) de diversos parámetros de expresión que reflejan la respuesta bioquímica y molecular del tejido en respuesta a una agresión física. Las diferentes fases del procedimiento de la cura de la herida se cuantifican con los siguientes marcadores:

20 Epidermis:

[0136]

Integrina β -1: fundamental para la migración de queratinocitos
 25 TNF- α : marcador de la inflamación pero que actúa también como estímulo para el procedimiento de curación
 MMP-9: proteasa de matriz metálica específica (gelatinasa) directamente involucrada en la determinación de la migración de queratinocitos

Compartimento dérmico

30

[0137]

Fibronectina: responsable del anclaje de las células a la matriz
 Colágeno I: primer tipo de colágeno que se destruye
 35 Colágeno VII: colágeno recién formado, primera señal de la regeneración tisular.

[0138] El objeto de ensayo se aplicó cuidadosamente, con una micropipeta en una dosis de 50 μ l, a cada tejido lesionado. Se realizó una única aplicación en tejidos duplicados, diariamente, durante 3 días después de la lesión inicial. Los tejidos no tratados y los no tratados pero lesionados se usaron como controles negativos.

40

[0139] Se obtuvieron los siguientes resultados:

- Una actividad considerable de la expresión de Colágeno I, Colágeno VII y MMP-9 : se observó la sobre-regulación en comparación con el control
- La misma población del control para TNF- α , Fibronectina 1
- Una modulación no significativa de integrina β -1

5

[0140] La actividad del agua ácida se puede resumir así como sigue:

- Estimulación de la modificación de la matriz extracelular tanto en la epidermis como a nivel dérmico con un aumento de la expresión de Colágeno I, VII y MMP-9.
- 10
- No influye de modo distinto en la cascada inflamatoria (TNF- α) del control lesionado
 - No influye de modo distinto en la modulación de fibronectina y de integrina del control lesionado.

[0141] También se ensaya Cuidado de Heridas Dermacyn® con el mismo protocolo, y los resultados obtenidos con Cuidado de Heridas Dermacyn® son similares a los resultados obtenidos con el agua ácida de la presente invención.

15

REIVINDICACIONES

1. Agua electrolítica ácida que tiene

- 5 (a) un ancho de línea media de RMN usando ^{17}O de aproximadamente 45 a menos de 50 Hz;
 (b) un potencial de oxido-reducción de +900 a +1250 mV;
 (c) un pH de 0,5 a 5,0;
 (d) de 40 a 70 mg/l de cloro libre medido espectrofotométricamente;
 (e) de 40 a 70 mg/l de cloro total medido espectrofotométricamente;
 10 (f) de 40 a 70 mg/l de cloro total medido yodométricamente;
 (g) menos de 10 mg/l de cloratos; y
 (h) menos de 10 ppm de metales pesados, incluyendo menos de 5 $\mu\text{g/l}$ de cadmio, menos de 10 $\mu\text{g/l}$ de cromo, menos de 5 $\mu\text{g/l}$ de plomo, y menos de 20 $\mu\text{g/l}$ de níquel;
- 15 **caracterizada por** una estabilidad química mayor de 180 días cuando se protege de la luz, el aire y el calor, donde dicha estabilidad química se define mediante una variación no superior a un 10% en el pH o en el ancho de línea media de NMR durante dichos 180 días.

2. El agua electrolítica ácida de la reivindicación 1, donde el agua tiene un pH de menos de 3,00, un potencial de oxido-reducción de más de +1100 mV, menos de 500 mg/l de cloro medido mercurimétricamente, menos de 0,1 ppm de itrio, menos de 0,1 ppm de cinc, menos de 0,1 ppm de iridio, menos de 0,1 ppm de titanio, menos de 0,1 ppm de circonio y menos de 0,1 ppm de rutenio.

3. Una composición tópica que comprende agua electrolítica ácida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 y al menos un excipiente tópico.

4. Una composición tópica que comprende como ingredientes:

- 30 a) una cantidad efectiva de hidratación de un agua electrolítica ácida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2; y
 b) uno o más excipientes tópicos cosméticamente o farmacéuticamente aceptables.

5. El agua electrolítica ácida de las reivindicaciones 1 a 2 o la composición tópica de una de las reivindicaciones 3 a 4 donde dicha agua tiene un ancho de línea media de RMM usando ^{17}O de aproximadamente 46 a aproximadamente 49 Hz.

6. La composición tópica de una de las reivindicaciones 3 a 5 en la forma de una crema, gel, pomada, solución de lavado o parche tópico; comprendiendo opcionalmente dicha composición tópica uno o más agentes farmacéuticos que actúan localmente o sistémicamente.

7. El uso del agua electrolítica ácida de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos y lesiones de la piel o la mucosa.

8. El uso del agua electrolítica ácida de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 5 para composiciones cosméticas.

9. El uso de la reivindicación 7, donde dichos trastornos o lesiones de la piel o la mucosa se seleccionan entre (i) heridas y lesiones físicas que incluyen abrasiones, úlceras, quemaduras, quemaduras solares y úlceras de decúbito, (ii) infecciones bacterianas que incluyen celulitis, foliculitis, forúnculos, ántrax, erisipela, eritrasma, impétigo, paroniquia e infecciones de estafilococos, (iii) infecciones parasitarias que incluyen piojos, erupción serpiginosa y sarna, (iv) enfermedades víricas que incluyen herpes labial (incluyendo el virus del herpes simple de Tipo 1 y Tipo 2), VIH, molusco contagioso, varicela, sarampión, herpes y verrugas, (v) infecciones fúngicas que incluyen candidiasis, pie de atleta (*tinea pedis*), tiña inguinal (*tinea cruris*), tiña (*tinea corporis*), hongos de la cara (*tinea faciei*), tiña versicolor, infecciones fúngicas de las uñas, e infecciones fúngicas del cabello, (vi) reacciones alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, tales como irritaciones y eritemas, que afectan a la epidermis y/o la dermis, que incluyen urticaria, dermatitis, eccemas, psoriasis y caspa, y (vii) otros trastornos de la piel o la mucosa tales como seborrea, pústulas, espinillas, y acné.

10. El uso del agua electrolítica ácida de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 5, y uno o más excipientes tópicos cosméticamente o farmacéuticamente aceptables para la hidratación de la piel; o en la fabricación de un medicamento para el suministro tópico de un agente farmacéuticamente activo.

11. Un método para fabricar el agua electrolítica ácida de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 5, que comprende:

- a) proporcionar una unidad de electrólisis que comprende una cámara catódica que comprende un cátodo, una cámara anódica que comprende un ánodo, y un filtro nanoporoso que separa dichas cámaras, donde:

- i) dicho cátodo y dicho ánodo están revestidos con un residuo de nanopartículas en el que más de un 70% en peso de dichas partículas tienen un diámetro de 40 a 100 nm;
- ii) dicho filtro nanoporoso comprende un tamaño medio de poro de 120 a 180 nanómetros;
- 5 b) introducir una solución de agua y una sal de metal alcalinotérreo en una o ambas de dichas cámaras;
- c) aplicar un potencial eléctrico a dicho ánodo y dicho cátodo, durante un tiempo y en una extensión suficiente para producir dicha agua electrolítica ácida.
12. El método de la reivindicación 11, en el cual dicho cátodo y dicho ánodo están revestidos con un residuo de nanopartículas en el que más de un 70% en peso de dichas partículas tienen un diámetro de 60 a 80 nm; y/o
- 10 en el que al menos un 80% de dichos poros en dicho filtro nanoporoso tienen un tamaño de poro de 120 a 180 nanómetros; y/o
- en el cual dicha solución de agua tiene una conductividad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$, y varía en no más de un 50%.
- 15 13. El método de una de las reivindicaciones 11 a 12, que comprende además invertir el potencial eléctrico entre dicho ánodo y dicho cátodo.
14. Una unidad de electrólisis para su uso en el método de la reivindicación 11, que comprende una cámara catódica
- 20 que comprende un cátodo, una cámara anódica que comprende un ánodo, y un filtro nanoporoso que separa dichas cámaras, en la cual:
- a) dicho cátodo y dicho ánodo están revestidos con un residuo de nanopartículas en el que más de un 70% en peso de dichas partículas tienen un diámetro de 40 a 100 nm; y
- 25 b) dicho filtro nanoporoso comprende un tamaño medio de poro de 120 a 180 nanómetros.
15. La unidad de electrólisis de la reivindicación 14 donde dicho cátodo y dicho ánodo están revestidos con un residuo de nanopartículas en el que más de un 70% en peso de dichas partículas tienen un diámetro de 60 a 80 nm;
- o
- 30 en el que al menos un 80% de dichos poros en dicho filtro nanoporoso tienen un tamaño de poro de 120 a 180 nanómetros; o
- en el que dicho filtro poroso está revestido con un residuo de nanopartículas en el que más de un 70% de dichas partículas tienen un diámetro de 50 a 60 nanómetros.

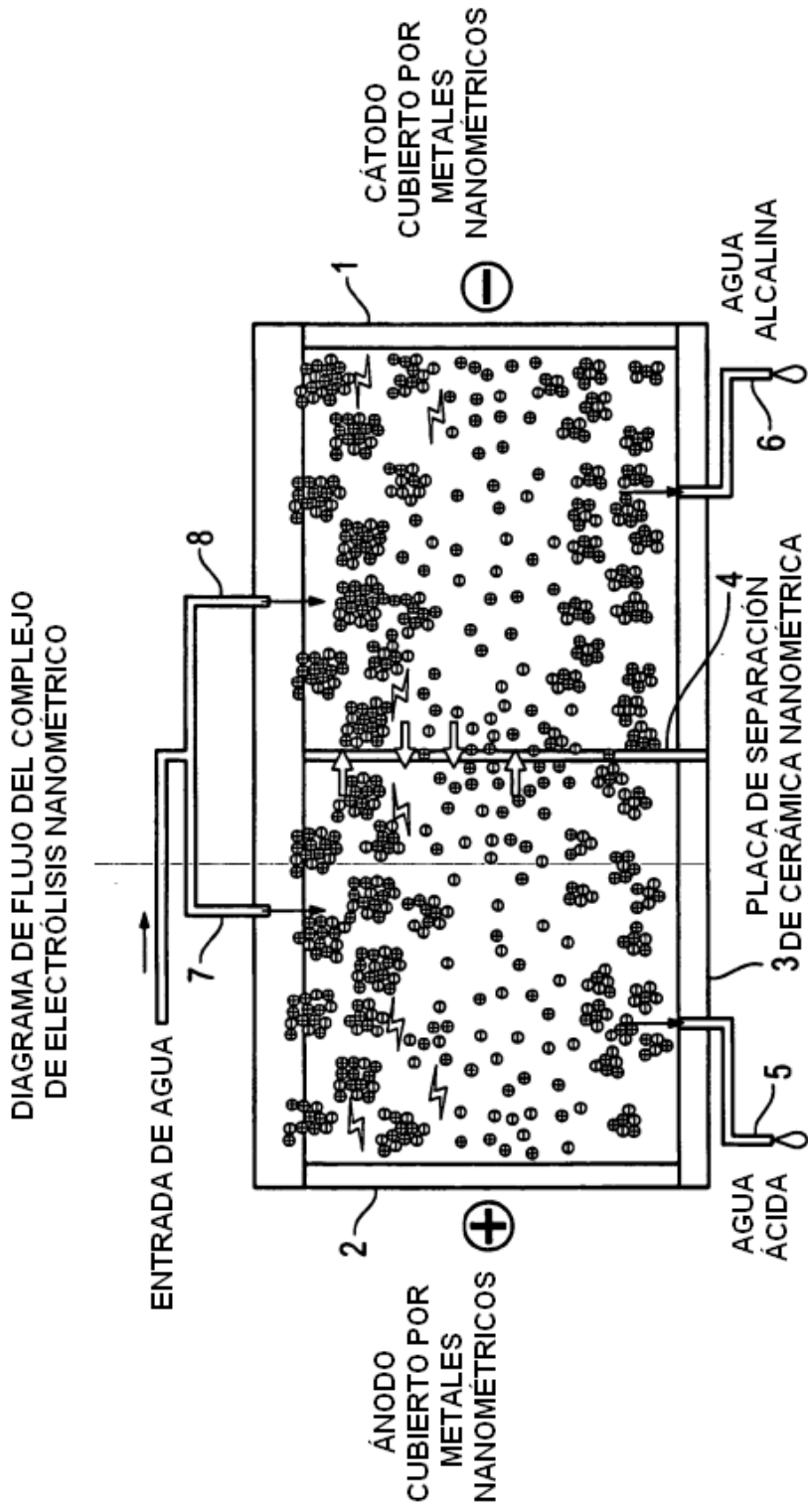


Fig. 1

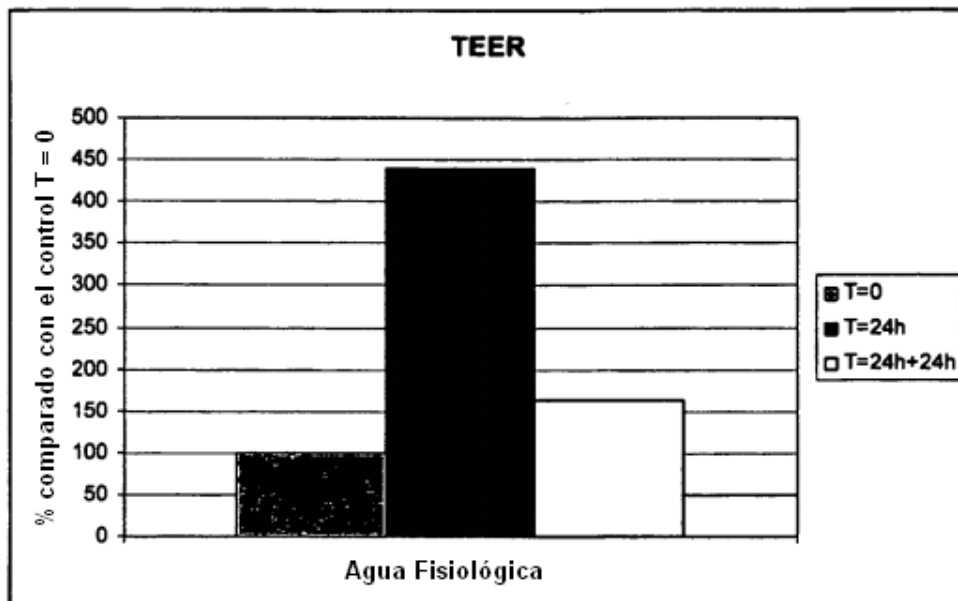


FIG 2

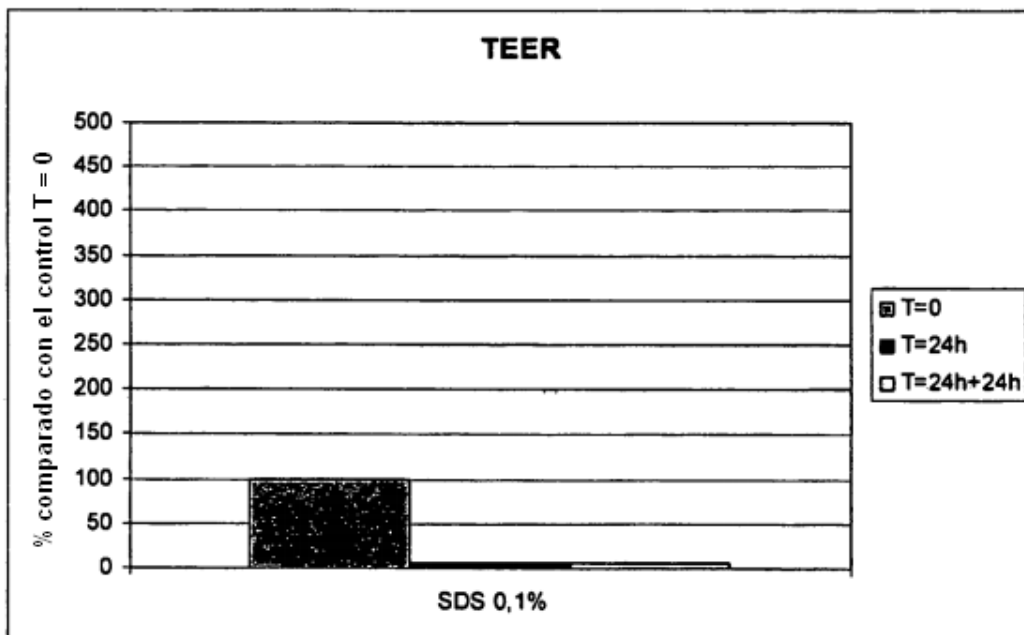


FIG 3

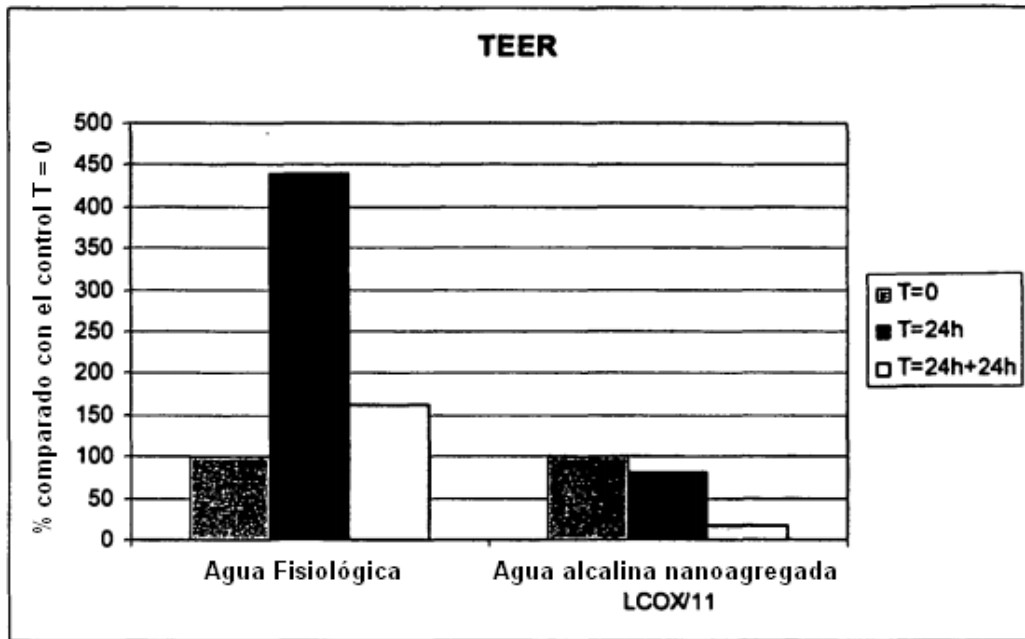


FIG 4

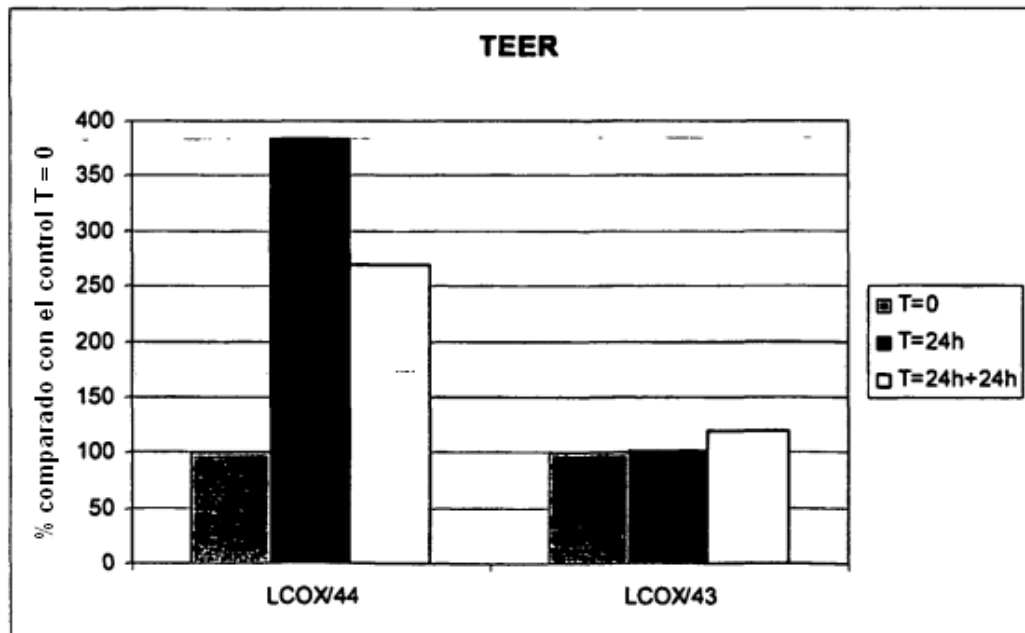


FIG 5

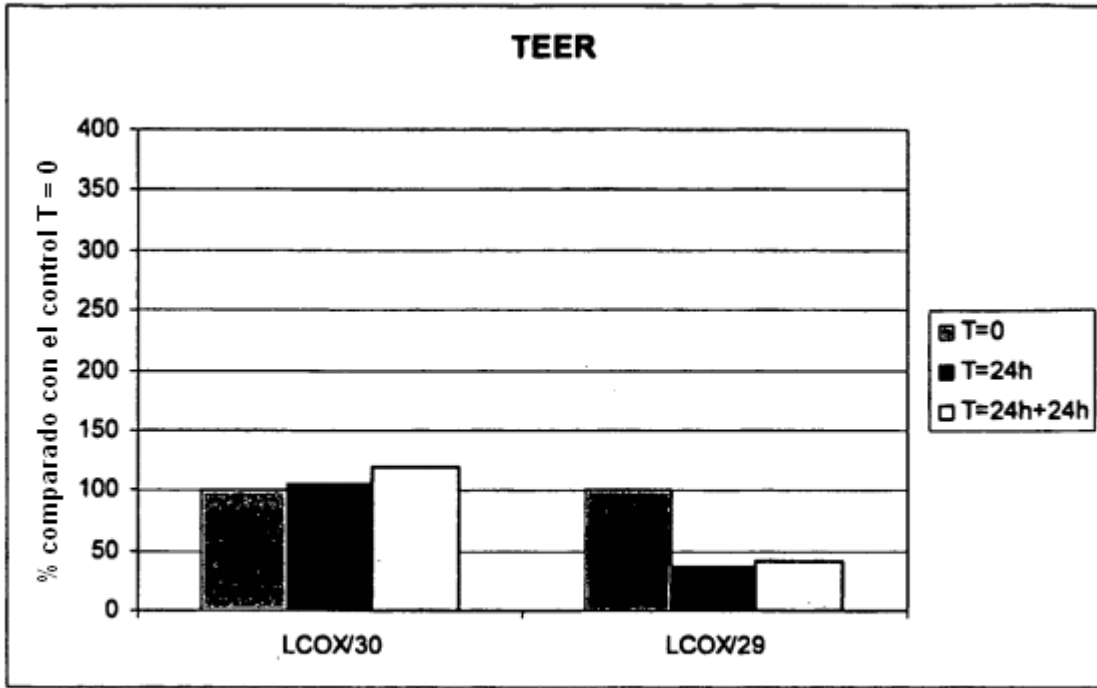


FIG 6

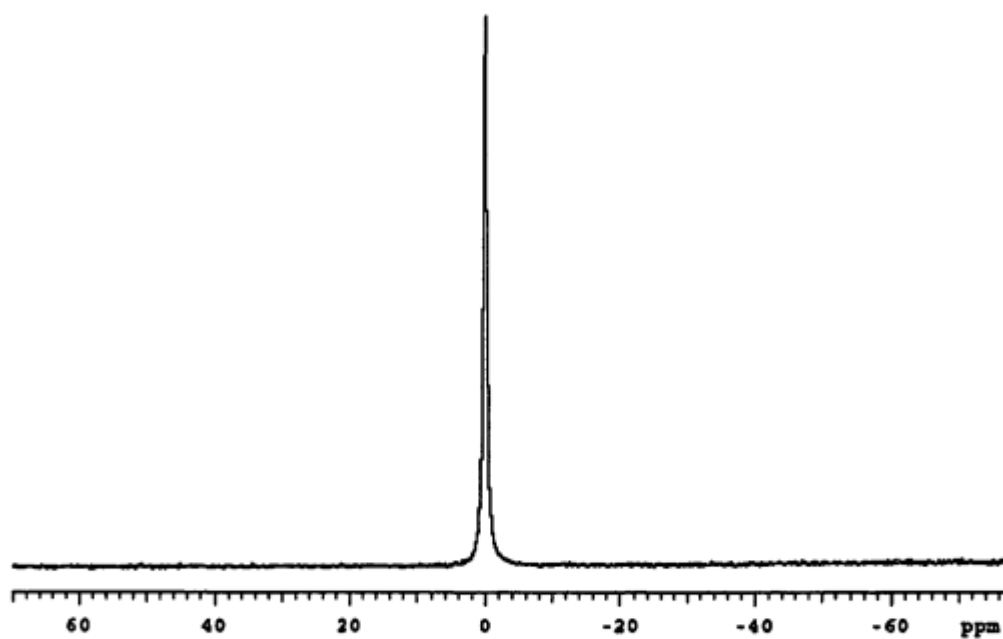


FIG 7

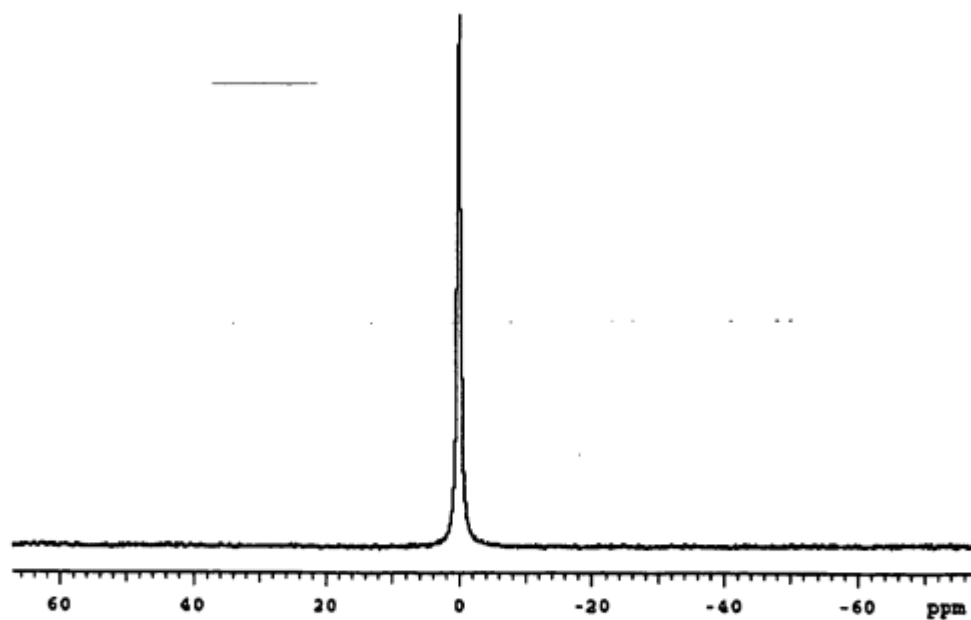


FIG 8

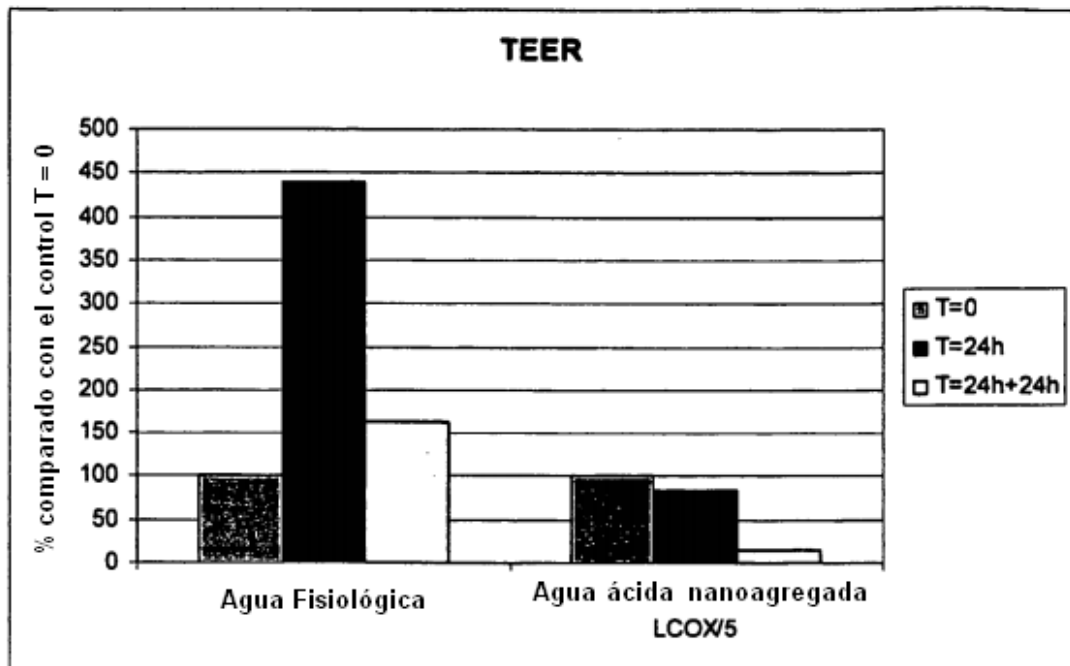


FIG 9

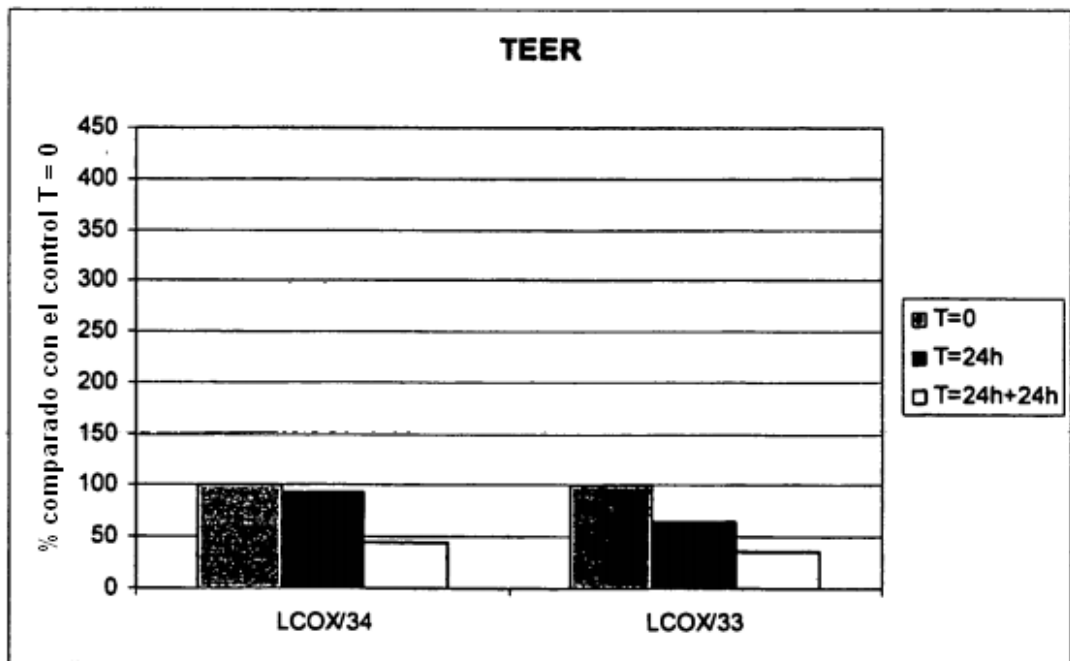


FIG 10

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • US 5824353 A [0005] •

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- 15 • *Shokuhin To Kaihatsu*, 1991, vol. 24 (7), 83 [0005]