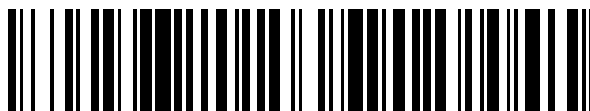


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 731**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 33/38</b>	(2006.01) <b>A61N 1/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 33/34</b>	(2006.01)	
<b>A61K 33/30</b>	(2006.01)	
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)	
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)	
<b>A61K 8/27</b>	(2006.01)	
<b>A61Q 11/00</b>	(2006.01)	
<b>A61Q 19/02</b>	(2006.01)	
<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)	
<b>A61K 8/04</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2008** **E 08835165 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2200619**

54 Título: **Partículas de generación de electricidad y el uso de las mismas**

30 Prioridad:

**28.09.2007 US 975927 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.12.2015**

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER  
COMPANIES, INC. (100.0%)  
GRANDVIEW ROAD  
SKILLMAN, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**CHANTALAT, JEANNETTE;  
LIU, JUE-CHEN;  
HAUSCHILD, JAMES E.;  
MING, XINTIAN;  
SOUTHALL, MICHAEL y  
SUN, YING**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 552 731 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).

**Partículas de generación de electricidad y el uso de las mismas****Descripción****5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

**[0001]** El uso de un par galvánico como fuente de energía en dispositivos de parche de iontoforesis es bien conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Patente de EE.UU N<sup>os</sup> 5.147.297, 5.162.043, 5.298.017, 5.326.341, 5.405.317, 5.685.837, 6.584.349, 6.421.561 y 6.653.014 y solicitudes de patente de EE.UU 2004/0267237 y 2004/0138712. El par galvánico está hecho de metales diferentes, tales como un electrodo donante de zinc y un contra-electrodo de cloruro de plata. Algunos de estos dispositivos de parche de iontoforesis accionado por galvánico se activan automáticamente cuando el tejido corporal y / o fluidos forman un circuito completo con el sistema galvánico para generar la electricidad. Estos dispositivos a menudo se aplican al cuerpo humano con el fin de proporcionar un beneficio pretendido, tales como la estimulación eléctrica, la mejora del proceso de curación, o el tratamiento antimicrobiano.

**[0002]** Aunque los parches galvánicos mencionados anteriormente como dispositivos de administración de fármacos son productos terapéuticos útiles, pueden ser difíciles de usar y caros de fabricar. La intención de la presente invención es superar estos inconvenientes, al proporcionarse partículas galvánicas.

**[0003]** El documento WO 2005/004982 describe un método de tratamiento de acné o rosácea sobre la piel mediante la aplicación de electricidad en la piel que necesite de tal tratamiento, generándose dicha electricidad por un primer electrodo conductor en comunicación eléctrica con un segundo electrodo conductor.

**25 RESUMEN DE LA INVENCION**

**[0004]** En un aspecto, la invención presenta una partícula galvánica que incluye un primer material conductor y un segundo material conductor, en los que tanto el primer material conductor y el segundo material conductor están expuestos en la superficie de la partícula, en la que el tamaño de la partícula es de aproximadamente 10 nanómetros a aproximadamente 100 micrómetros, comprendiendo el segundo material conductor aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, en peso, del peso total de las partículas, y siendo la diferencia de los potenciales estándar de la primera material conductor y el segundo material conductor de al menos aproximadamente 0,2 V.

**[0005]** En otro aspecto, la invención presenta un método de fabricación de las partículas de la invención, poniendo en contacto una partícula del primer material conductor con una solución que comprende una sal del segundo material conductor.

**[0006]** En otro aspecto, la invención presenta una composición ingerible que contiene un material en partículas de la invención y un polímero bio-absorbible.

**[0007]** En otro aspecto, la invención presenta una forma de dosificación oral que comprende un material en partículas de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0008]** En otro aspecto, la invención se puede ser utilizada en un método de tratamiento de un trastorno gastrointestinal administrándose por vía oral un material en partículas de la presente invención.

**[0009]** Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

**50 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

**[0010]** Se cree que una persona experimentada puede, basándose en la descripción del presente documento, utilizar la presente invención en toda su extensión. Las siguientes realizaciones específicas deben interpretarse como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la descripción en modo alguno.

**[0011]** A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que se entiende comúnmente por una persona de experiencia común en la técnica a la que pertenece la invención. A menos que se indique lo contrario, un porcentaje se refiere a un porcentaje en peso (es decir, % (W / W)).

**[0012]** La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Temas que no están comprendidos en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

**65 Definiciones**

**[0013]** Lo que se entiende por un "producto" es un producto que contiene partículas galvánicas (o una composición que contiene partículas galvánicas) debidamente envasado. En una realización, el producto contiene instrucciones que dirigen al usuario para que ingesta, aplique, o de otra manera administre las partículas galvánicas o composición (p.ej., para tratar una condición de la piel). Estas instrucciones pueden estar impresas en la parte exterior del producto, en una etiqueta, o en cualquier envase adicional.

**[0014]** En un aspecto, la presente divulgación presenta la promoción de las partículas galvánicas o composición, conteniendo las partículas galvánicas de la presente invención para un uso determinado. Lo que se entiende por "promover" es la promoción, publicidad o marketing. Ejemplos de la promoción incluyen, pero no se limitan a, las declaraciones por escrito, visual o verbal hechas en el producto o en las tiendas, revistas, prensa, radio, televisión, internet, y similares.

**[0015]** Tal como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" significa que los ingredientes que describe el término son adecuados para su uso previsto (por ejemplo, adecuada para la ingestión o contacto con la piel o mucosa) sin indebida toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares.

**[0016]** Tal como se utiliza en la presente memoria, "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad del ingrediente o de la composición suficiente para proporcionar el beneficio deseado a un nivel deseado, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves. La cantidad segura y eficaz del ingrediente o composición variará en función de la zona a tratar, la edad del usuario final, la duración y la naturaleza del tratamiento, el ingrediente o composición específica empleada, el vehículo farmacéuticamente aceptable particular utilizado, y factores similares.

**[0017]** Tal como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" comprende el tratamiento (por ejemplo, la reducción o eliminación de los síntomas y / o cura) y / o la prevención o inhibición de la condición (por ejemplo, una piel, la mucosa o una condición de uñas). En una realización, las partículas galvánicas se administran local o sistemáticamente al sujeto (por ejemplo, a un ser humano) con necesidad de tal tratamiento. En una realización, las partículas galvánicas se utilizan para ejercer sus efectos (es decir, para tratar, para mejorar la salud, para curar, para eliminar y / o reducir la cantidad de alguna sustancia) sobre un organismo vivo, incluyendo animales vertebrados (mamíferos, incluidos humanos, aves, peces, reptiles y anfibios), insectos, plantas, microorganismos (por ejemplo, bacterias, hongos y virus).

#### Partículas galvánicas

**[0018]** Las partículas galvánicas de la presente invención incluyen un primer material conductor y un segundo material conductor, en el que tanto el primer material conductor como el segundo material conductor están expuestos en la superficie de las partículas. En una realización, el material en partículas incluye el primer material conductor y la superficie de las partículas está parcialmente recubierta del segundo material conductor.

**[0019]** En una realización, las partículas galvánicas son producidas por un método de recubrimiento en el que el porcentaje en peso del segundo material conductor es de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 20%, en peso, del peso total de las partículas, tal como de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, por peso, del peso total de las partículas. En una realización, el espesor de recubrimiento del segundo material conductor puede variar de un único átomo a hasta cientos de micras. En otra realización, la superficie de las partículas galvánicas comprende de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 99,99 por ciento, tal como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 99,9 por ciento del segundo material conductor.

**[0020]** En una realización, las partículas galvánicas son producidas por un método de no-revestimiento (por ejemplo, por sinterización, por impresión o pormecánico procesamiento de la primera y la segunda materiales conductores entre sí para formar el material en partículas galvánica) en el que el segundo material conductor comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,9%, en peso, del peso total de las partículas, tal como de aproximadamente 10% a aproximadamente 90%, del peso total de las partículas.

**[0021]** En una realización, las partículas son lo suficientemente galvánicas que se pueden suspender en las composiciones semi-sólidas durante el almacenamiento. En una realización adicional, están en formas aplanadas y / o alargadas. Las ventajas de las formas aplanadas y alargadas de las partículas galvánicas incluyen una menor densidad aparente y, por lo tanto, una mejor capacidad flotante / suspensión en la composición tópica, así como una mejor cobertura sobre el tejido biológico, dando lugar a una gama más amplia y / o más profunda de la corriente galvánica que pasa a través del tejido biológico (por ejemplo, la piel o membrana mucosa). En una realización, la dimensión más larga de las partículas galvánicas es al menos dos veces (por ejemplo, al menos cinco veces) la dimensión más corta de dichas partículas.

**[0022]** Las partículas galvánicas pueden ser de cualquier forma, incluyendo pero no limitado a, las partículas esféricas o no esféricas o formas alargadas o aplanadas (por ejemplo, cilíndricos, fibras o escamas). En una realización, el tamaño medio de partícula de las partículas galvánicas es de aproximadamente 10 nanómetros a aproximadamente 500 micrómetros, tal como de aproximadamente 100 nanómetros a aproximadamente 100 micrómetros. Por tamaño de las partículas se entiende la dimensión máxima en al menos una dirección.

**[0023]** En una realización, el material en partículas galvánica comprende al menos 90 por ciento, en peso, de materiales conductores (por ejemplo, el primer material conductor y el segundo material conductor), tal como al menos 95 por ciento, en peso, o al menos 99 por ciento, en peso, cuando se utiliza un método de revestimiento para la producción de las partículas galvánicas.

**[0024]** Ejemplos de combinaciones de primeros materiales conductores / segundos materiales conductores incluyen (con un signo "/" que representa una forma oxidada, pero esencialmente no soluble del metal), pero no se limitan a zinc y cobre, zinc y cobre / haluro de cobre, zinc y cobre / óxido de cobre, magnesio y cobre, magnesio y cobre / haluro de cobre, zinc y plata, plata / óxido de plata, zinc y plata / haluro de plata, zinc y plata / cloruro de plata, zinc de plata / bromuro de plata, zinc de plata / yoduro de plata, zinc y plata / fluoruro de plata, zinc y oro, zinc y carbono, magnesio y oro, magnesio y plata, magnesio y plata / óxido de plata, magnesio y plata / haluro de plata, magnesio y plata / cloruro de plata, magnesio y plata / bromuro de plata, yoduro de plata / magnesio y plata, magnesio de plata / fluoruro de plata, magnesio de carbono, aluminio y cobre, aluminio y oro, aluminio y plata, aluminio y plata / plata óxido de aluminio y plata / haluro de plata, aluminio y plata / cloruro de plata, aluminio y plata / bromuro de plata, aluminio y plata / yoduro de plata, aluminio y plata / fluoruro de plata, aluminio de carbono, cobre-plata / haluro de plata, cobre y plata / cloruro de plata, cobre y plata / bromuro de plata, cobre y plata / yoduro de plata, cobre y plata / fluoruro de plata, hierro y cobre, hierro y cobre / óxido de cobre, hierro y cobre / haluro de cobre de cobre y carbón, hierro y plata, hierro y plata / óxido de plata, hierro y plata / haluro y plata, hierro y plata / cloruro de plata, hierro y plata / bromuro de plata, hierro y plata / yoduro de plata, hierro y plata / fluoruro de plata, hierro y oro, carbono de hierro conductor, carbono de zinc conductor, carbono de cobre conductor, carbono de magnesio conductor, y aluminio de carbono.

**[0025]** El primer material conductor o segundo material conductor también pueden ser aleaciones, en particular el primer material conductor. Los ejemplos no limitantes de las aleaciones incluyen aleaciones de zinc, hierro, aluminio, magnesio, cobre y manganeso como el primer material conductor y aleaciones de plata, cobre, acero inoxidable y oro como segundo material conductor.

**[0026]** En una realización, el material en partículas, hecho del primer material conductor, está parcialmente recubierto de varios materiales conductivos, tales como con un segundo y tercer material conductor. En una realización adicional, el material en partículas comprende al menos 95 por ciento, en peso, del primer material conductor, el segundo material conductor, y el tercer material conductor. En una realización, el primer material conductor es zinc, el segundo material conductor es cobre, y el tercer material conductor es plata.

**[0027]** En una realización, la diferencia de los potenciales de electrodo estándar (o simplemente, potencial estándar) del primer material conductor y el segundo material conductor es de al menos aproximadamente 0,1 voltios, tal como al menos 0,2 voltios. En una realización, los materiales que forman el par galvánico tienen una diferencia de potencial estándar igual a o menor que aproximadamente 3 voltios. Por ejemplo, para un par galvánico formado por zinc metálico y por el cobre, el potencial estándar de zinc es  $-0.763\text{V}$  ( $\text{Zn} / \text{Zn}^{2+}$ ), y el potencial estándar del cobre es  $0.337\text{V}$  ( $\text{Cu} / \text{Cu}^{2+}$ ), la diferencia del Estándar Potencial por lo tanto,  $1.100\text{V}$  para el par galvánico de zinc y cobre. Del mismo modo, para el par galvánico de magnesio y cobre, Estándar Potencial de magnesio ( $\text{Mg} / \text{Mg}^{2+}$ ) es  $-2.363\text{V}$ , y por lo tanto la diferencia del Estándar Potencial es  $2.700\text{V}$ . Otros ejemplos de valores de potencial estándar de algunos materiales adecuados para parejas galvánicas son:  $\text{Ag} / \text{Ag}^{+}$ :  $+0.799\text{V}$ ,  $\text{Ag} / \text{AgCl} / \text{Cl}^{-}$ :  $0.222\text{V}$ , y  $\text{Pt}/\text{H}_2/\text{H}^{+}$ :  $0.000\text{V}$ . Pt también puede ser sustituido por el carbono u otro material conductor. Véase, por ejemplo, Química Física por Gordon M. Barrow, 4ª ed., McGraw-Hill Book Company, 1979, página 626.

#### Fabricación de Partículas Galvánicas

**[0028]** En una realización, los electrodos conductores se combinan (por ejemplo, el segundo electrodo conductor se deposita al primer electrodo conductor) por procesos químicos, electroquímicos, físicos o mecánicos (tal como la deposición no electrolítica, el chapado eléctrico, deposición de vapor de vacío, de arco aerosol, sinterización, compactación, prensado, extrusión, impresión y granulación) de tinta de metal conductor (por ejemplo, con aglutinantes poliméricos), y otros métodos de recubrimiento de metal conocidos y de procesamiento de polvos de uso común en la metalurgia de polvos, la electrónica y los procesos médicos de fabricación de dispositivos, tales como los métodos descritos en el libro: "Asm Handbook Volume 7: Powder Metal Technologies and Applications" (por Asm International Handbook Committee, editado por Peter W. Lee, 1998, páginas 31-109, 311-320). En otra realización, todos los electrodos conductores son fabricados por procesos químicos de reducción (por ejemplo, deposición no electrolítica), secuencial o simultáneamente, en presencia de agente(s) reductor(es). Ejemplos de agentes reductores incluyen fósforo que contienen agentes reductores (por ejemplo, un hipofosfito como se describe en las patentes de EE.UU. nº 4.167.416 y 5.304.403), por ejemplo de boro que contiene agentes reductores, y aldehído o cetona que contiene agentes reductores, tales como tetrahidridoborato de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) (p.ej, como se describe en el EE.UU. 20050175649).

**[0029]** En una realización, el segundo electrodo conductor se deposita o recubre sobre el primer electrodo conductor mediante deposición física, tal como recubrimiento por pulverización, recubrimiento con plasma, revestimiento de tinta conductora, serigrafía, recubrimiento por inmersión, unión de metales, bombardeo de partículas bajo alta presión y alta temperatura, procesamiento de lecho fluido, o deposición en vacío.

**[0030]** En una realización, el método de recubrimiento se basa en la reacción química de desplazamiento, es decir, la puesta en contacto de un material en partículas del primer material conductor (por ejemplo, partículas de zinc metálico) con una solución que contiene una sal disuelta del segundo material conductor (por ejemplo, el acetato de cobre, el lactato de cobre, gluconato de cobre, o nitrato de plata). En una realización adicional, el método incluye el hacer fluir la solución sobre las partículas del primer material conductor (por ejemplo, polvo de zinc) o a través del polvo envasado del primer material conductor. En una realización, la solución de sal es una solución acuosa. En otra realización, la solución contiene un disolvente orgánico, tal como un alcohol, un glicol, glicerina u otros disolventes comúnmente usados en la producción farmacéutica para regular la velocidad de deposición del segundo material conductor sobre las superficies de las primeras partículas, por lo tanto, el control de la actividad de las partículas galvánicas producidas.

**[0031]** En otra realización, las partículas galvánicas de la presente invención también pueden estar recubiertas con otros materiales para proteger los materiales galvánicos de la degradación durante el almacenamiento (por ejemplo, la degradación por oxidación del oxígeno y la humedad), o para modular las reacciones electroquímicas y para controlar la corriente eléctrica generada cuando está en uso. Los materiales de recubrimiento ejemplares sobre el/los material(es) galvánico(s) son polímeros inorgánicos u orgánicos, polímeros naturales o sintéticos, polímeros bioabsorbibles graduables o biodegradación, sílice, vidrio, diversos óxidos metálicos (por ejemplo, óxido de zinc, aluminio, magnesio o titanio) y otras sales inorgánicas de baja solubilidad (por ejemplo, fosfato de zinc). Los métodos de recubrimiento son conocidos en la técnica del procesamiento de metal en polvo y producciones de pigmentos metálicos, tales como los descritos por las publicaciones de patente EE.UU. 5.964.936; EE.UU. 5.993.526; EE.UU. 7,172.812; EE.UU. 20060042509A1 y EE.UU. 20070172438.

**[0032]** En una realización, las partículas galvánicas se almacenan en formas anhidras, por ejemplo, como un polvo seco o inmovilizado en una tela con agentes de unión, o como una composición disolvente orgánica no conductora, esencialmente anhidra (por ejemplo, disuelto en polietilenglicoles, propilenglicol, glicerina, silicona líquida, y / o alcohol). En otra realización, las partículas galvánicas se incrustan en el portador anhidro (por ejemplo, dentro de un polímero) o como revestimiento sobre un sustrato (por ejemplo, como un revestimiento o en la capa de recubrimiento de un producto de cuidado de la salud tales como apósito para heridas o hilo dental). En aún otra realización, las partículas galvánicas están encapsuladas en composiciones de microcápsulas, liposomas, micelas, o incrustado en la fase lipófila de aceite-en-agua (O / W) o de agua en aceite (W / O) tipos de sistemas de emulsión (por ejemplo, loción de W / O, ungüento de W / O o cremas W / O), así como composiciones auto-emulsionantes, con el fin de lograr la estabilidad de auto-vida, retardar la activación de las partículas galvánicas, o prolongar la acción de partículas galvánicas.

**[0033]** Las partículas galvánicas también pueden comprimirse en tabletas, incorporadas en la composición de polímero en la película de recubrimiento de tabletas, incorporadas en cualquiera de las cápsulas de gelatina dura o blanda, o se incorporan materiales céreos (por ejemplo, los usadas en supositorios) o polímeros (en polímeros bioabsorbibles que se utilizan en productos de implantes o en polímeros biocompatibles que se utilizan en pulseras dentales y cepillos de dientes). Los materiales de recubrimiento utilizados en las microcápsulas pueden tener una propiedad entérica (por ejemplo, que es insoluble en condiciones ácidas y sólo soluble cuando se expone a un medio con el valor de pH cerca de o igual a pH neutro), o tener una permeabilidad sensible al pH para las moléculas y iones de agua y de soluto, o es biodegradable o bioabsorbible.

#### Composiciones y los productos

**[0034]** Las partículas galvánicas tienen una gran versatilidad en las aplicaciones, y pueden ser utilizadas en muchos productos de consumo y médicos para aplicaciones en seres humanos y animales tales como composiciones ingeribles (tales como tabletas y soluciones), composiciones tópicas (tales como cremas, lociones, geles, champús, productos de limpieza, parches polvos, vendas, y máscaras para aplicación a la piel o las membranas mucosas), prendas de vestir (como la ropa interior, ropa interior, sujetadores, camisetas, pantalones, pantimedias, calcetines, gorras de cabeza, mascarillas, guantes y manoplas), ropa de cama (como toallas, fundas de almohada o fundas y ropa de cama), y productos personales y médicos (tales como productos higiénicos para los ajustes domésticos y clínicos, microcidas para plantas) y dispositivos (como cepillos de dientes, sedas dentales, implantes periodontales o plantillas, aparatos de ortodoncia, envolturas conjuntas / soportes, parches bucales, insertos oculares o implantes tales como lentes de contacto, implantes nasales o inserciones, y productos de limpieza de lentes de contacto, apósitos para heridas, pañales, compresas sanitarias, y toallitas, tampones, rectal y supositorios vaginales, y las partículas en revestimientos o superficies empotradas galvánicas en los dispositivos médicos u otras superficies en las que el efecto antimicrobiano u otros efectos beneficiosos se desean). Muchas de estas composiciones y productos se exponen más adelante.

**[0035]** En una realización, las partículas galvánicas inducen ciertas respuestas biológicas deseables que facilitan el tratamiento de las condiciones membranas de barrera (por ejemplo, inducida por el paso de corriente eléctrica a través de la piel, el intestino, o la membrana mucosa y / o mejorar la entrega de un agente activo). En una realización, las partículas galvánicas proporcionan múltiples mecanismos de acciones para el tratamiento de condiciones, tales como para mejorar la entrega de agentes activos por iontoforesis y / o electro-ósmosis, así como

para proporcionar la estimulación eléctrica para tratar el tejido contactado (por ejemplo, para aumentar la circulación de sangre u otros beneficios).

**[0036]** Lo que se entiende por un "agente activo" es un compuesto (por ejemplo, un compuesto sintético o compuesto aislado de una fuente natural) que tiene un efecto cosmético o terapéutico sobre la membrana de barrera y los tejidos circundantes (por ejemplo, un material capaz de ejercer un efecto biológico en un cuerpo humano), tales como fármacos terapéuticos o agentes cosméticos. Ejemplos de tales fármacos terapéuticos incluyen moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, materiales y nutrientes, tales como minerales y extractos. La cantidad del agente activo en el vehículo dependerá del agente activo y / o el uso previsto de la composición o producto. En una realización, la composición que contiene las partículas galvánicas contiene además una cantidad segura y eficaz del agente activo, por ejemplo, desde aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 20 por ciento, en peso, tal como de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, en peso, de la composición.

**[0037]** Las partículas galvánicas pueden combinarse con un agente activo (tal como agentes antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios y agentes analgésicos) para mejorar o potenciar los efectos biológicos o terapéuticos de dicho agente activo. En otra realización, las partículas galvánicas también se pueden combinar con otras sustancias para mejorar o potenciar la actividad de las partículas galvánicas. Sustancias que pueden mejorar o potenciar la actividad de las partículas galvánicas incluyen, pero no se limitan a, disolventes orgánicos (tales como alcoholes, glicoles, glicerina, glicoles de polietileno y polipropileno glicol), agentes de superficie activa (tales como tensioactivos no iónicos, tensioactivos de ion híbrido, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y tensioactivos poliméricos), y polímeros solubles en agua. Por ejemplo, las partículas galvánicas de la presente invención pueden formar conjugados o materiales compuestos con polímeros sintéticos o naturales, incluyendo pero sin limitándose a proteínas, polisacáridos, ácido hialurónico de diversos pesos moleculares, análogos de ácido hialurónico, polipéptidos, y glicoles de polietileno.

**[0038]** En una realización, la composición contiene un agente quelante o quelante. Ejemplos de quelantes incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos tales como glicina, lactoferrina, edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, deferoxamina, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. Otros ejemplos de quelantes útiles se describen en la patente de EE.UU. N° 5.487.884 y la Publicación PCT N° 91/16035 y 91/16034.

#### Métodos de Usar Partículas Galvánicas

**[0039]** En una realización, las partículas galvánicas se utilizan para proporcionar los efectos terapéuticos deseados de la estimulación eléctrica mediante la aplicación de las partículas galvánicas directamente a la ubicación de destino del cuerpo en necesidad de tal tratamiento terapéutico (por ejemplo, ya sea por vía tópica o dentro del cuerpo), incluidos los tejidos blandos (por ejemplo, la piel, la mucosa, el epitelio, la herida, los ojos y sus tejidos circundantes, cartílagos y otros tejidos musculoesqueléticos blandos como ligamentos, tendones, o menisco), tejidos duros (por ejemplo, los huesos, los dientes, matriz de la uña, o folículo piloso) y conjunciones de tejido duro de tejidos blandos (por ejemplo, los tejidos conductores alrededor de los dientes área periodontal involucrados, huesos o tejidos blandos de la articulación).

**[0040]** Tales efectos terapéuticos incluyen, pero no se limitan a: efectos antimicrobianos (por ejemplo, antibacteriano, antifúngico, antiviral y efectos anti-parasitarios); efectos anti-inflamatorios incluyendo los efectos en los tejidos superficiales o profundas (por ejemplo, reducir o eliminación de tejido blando edema o enrojecimiento); eliminación o reducción de dolor, picor u otra molestia sensorial (por ejemplo, dolor de cabeza, picadura o entumecimiento hormigueo); regeneración o curación de mejora de ambos tejidos blandos y duros; modulación de la diferenciación de células madre y el desarrollo de tejidos tales como la modulación de crecimiento de tejido (por ejemplo, mejorando la tasa de crecimiento de la uña o rebrote de pérdida de cabello debido a la alopecia) o aumentar el volumen de tejido blando (por ejemplo, aumentando el colágeno o la elastina en la piel o los labios); aumentar el metabolismo de amebocito o mejorar la apariencia del cuerpo (por ejemplo, los efectos sobre el contorno del cuerpo o forma); y el aumento de la circulación de la sangre o de los linfocitos.

**[0041]** Una persona experimentada reconocerá que los ensayos tanto *in vivo* como *in vitro* usando modelos celulares y / o animales conocidos y generalmente aceptados adecuados son predictivos de la capacidad de un ingrediente, la composición, o producto para tratar o prevenir una condición dada. Una persona experimentada reconocerá además que los ensayos clínicos humanos, incluyendo ensayos hechos primero en humanos, dosis variables y ensayos de eficacia, en pacientes sanos y / o aquellos que sufren de una condición o trastorno dado, pueden ser completados de acuerdo con métodos bien conocidos en técnicas clínicas y médicas.

#### Composiciones ingeribles

**[0042]** Las composiciones ingeribles útiles en la presente invención implican composiciones adecuadas para la ingestión por mamíferos, tales como los seres humanos, en necesidad de tal tratamiento. En una realización, las composiciones contienen una cantidad segura y eficaz de (i) partículas galvánicas y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0043]** En una realización, las composiciones ingeribles en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación (por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharada y similares) una cantidad de partículas galvánicas y / o agente activo necesario para liberar una dosis eficaz como se ha descrito arriba. En una realización, las composiciones ingeribles aquí descritas contienen, por unidad de dosificación unitaria aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 g de partículas galvánicas y / o agente activo, tal como de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, y se pueden administrar en una dosificación de aproximadamente 1 mg / kg / día a aproximadamente 1 g / kg / día, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg / kg / día. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de la exigencia de los pacientes, la gravedad de la afección que se trata, y las partículas galvánicas que se emplean. Puede emplearse la administración diaria o dosificación post-periódica. En una realización, estas composiciones están en forma de dosificación unitaria, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones, y gotas.

**[0044]** En una realización, las composiciones se proporcionan en forma de comprimidos, tales como los que contienen 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 500, y / o 1000 miligramos de las partículas galvánicas y / o agente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. La composición se puede administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día. Ventajosamente, las composiciones pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

**[0045]** Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por personas experimentadas, y variarán con las partículas galvánicas particulares y / o agente activo utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, y el avance de la enfermedad / afección a tratar. Además, los factores asociados con el paciente particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y momento de administración, dará como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

**[0046]** Composiciones ingeribles que contienen uno o más tipos de las partículas galvánicas de la invención descritas en el presente documento pueden prepararse, mezclando íntimamente las partículas galvánicas con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo del tipo de formulación. Así, para preparaciones líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen pero no se limitan a agua, glicoles, alcoholes, siliconas, ceras, agentes aromatizantes, tampones (tales como tampón citrato, tampón fosfato, tampón lactato, tampón gluconato), conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; y para preparaciones sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares, película de polímero soluble, insoluble, pero-soluto película de polímero permeable. Preparaciones sólidas orales también pueden estar recubiertas de recubrimiento entérico, que no es soluble en el entorno ácido del estómago pero se disuelve en el intestino al volverse el pH neutro, a fin de modular importantes sitios de acción de partículas galvánicas. Para el almacenamiento y la estabilidad del producto, las partículas galvánicas deben mantenerse preferiblemente en una fase anhidra o relativamente no conductora o compartimento.

**[0047]** Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, las partículas galvánicas se mezclan con un vehículo aceptable farmacéuticamente, por ejemplo ingredientes de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticamente aceptables, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de las partículas galvánicas. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que las partículas galvánicas se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida puede entonces subdividirse en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de material puede ser utilizado para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

#### *(a) Trastorno Gastrointestinal Tratamiento Composiciones Ingeribles*

**[0048]** En una realización, las composiciones ingeribles que contienen las partículas galvánicas se utilizan para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, tales como úlceras, diarrea y dolor gastrointestinal.

**[0049]** En una realización, las partículas galvánicas pueden combinarse con agentes activos conocidos para tratar la diarrea que incluyen, pero no se limitan a: bismutos (tales como Subsalicilato de Bismuto), loperamida, la simeticona, nitazoxanida, ciprofloxacina y rifaximina, sales y profármacos (por ejemplo, ésteres) del mismo.

**[0050]** En una realización, las partículas galvánicas pueden combinarse con agentes activos conocidos para el tratamiento de úlceras gástricas que incluyen, pero no se limitan a: Lansoprazol, naproxeno, esomeprazol, famotidina, nizatidina, ranitidina y omeprazol, y las sales y profármacos de los mismos.

**[0051]** En una realización, las partículas galvánicas pueden combinarse con agentes activos conocidos para tratar infecciones intra-abdominales, que incluyen, pero no se limitan a: moxifloxacina, ciprofloxacina, ceftazidima, gentamicina, ertapenem; cefepima, cefoxitina, cilastatina, imipenem; ceftriaxona, clavulanato, y ticarcilina, y sales y profármacos de los mismos.

*(b) Composiciones Ingeribles Tratamiento Dolor*

**[0052]** En una realización, las composiciones ingeribles que contienen las partículas galvánicas se utilizan para el tratamiento del dolor (tal como dolor de garganta). Formas de dosificación oral pueden ser en forma de, pero no limitado a, pastillas o líquidos. Partículas galvánicas se pueden combinar con agentes activos conocidos para el tratamiento de dolor de garganta, que incluyen, pero no se limitan a: paracetamol, dextrometorfano, pseudoefedrina, clorfeniramina, guaifenesina, doxilamina, zinc, y el ibuprofeno, y sales y profármacos de los mismos.

*(c) Composiciones Ingeribles de Suplemento Oral*

**[0053]** En una realización, las composiciones ingeribles que contienen las partículas galvánicas se utilizan como suplementos orales o complementos a los suplementos orales. Formas de dosificación orales pueden ser en forma de, pero no limitado a, pastillas, tabletas, caplets, polvos o líquidos. Partículas galvánicas se pueden combinar con suplementos orales de vitaminas y minerales, que incluyen, pero no se limitan a: fosfato de calcio dibásico, óxido de magnesio, cloruro de potasio, celulosa microcristalina, ácido ascórbico (Vit. C.), fumarato ferroso, carbonato de calcio, acetato de tocoferol dl-alfa (Vit. E), Acacia, palmitato de ascorbilo, Beta Caroteno, Biotina, BHT, pantotenato de calcio, estearato de calcio, cloruro crómico, ácido cítrico, crospovidona, óxido de cúprico, cianocobalamina (Vit. B12), ergocalciferol (Vit. D), ácido fólico, gelatina, hipromelosa, luteína, licopeno, magnesio borato, estearato de magnesio, sulfato de manganeso, niacinamida, sulfato níqueloso, fitonadiona (Vit. K), yoduro de potasio, clorhidrato de piridoxina (Vit. B6), riboflavina (Vit. B2), dióxido de silicio, silicato de aluminio y sodio, ascorbato de sodio, benzoato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, metavanadato de sodio, molibdato sodio, selenato de sodio, ácido sórbico, cloruro estannoso, sacarosa, mononitrato de tiamina (Vit. B1), dióxido de titanio, fosfato cálcico tribásico, acetato de vitamina A (Vit. A), y óxido de zinc y sales y profármacos de los mismos.

**[0054]** Además, en una realización, los componentes metálicos de las partículas galvánicas pueden servir como suplementos minerales generados in situ, por ejemplo, metal de zinc convertido en ion zinc in situ.

Composiciones tópicas de la piel

**[0055]** En una realización, las composiciones tópicas útiles en la presente invención implican composiciones que contienen las partículas galvánicas que son adecuadas para la administración a la piel de mamíferos, tales como la piel humana. En una realización, las composiciones contienen una cantidad segura y eficaz de (i) partículas galvánicas y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable portador.

**[0056]** Las composiciones se pueden hacer en una amplia variedad de productos que incluyen pero no se limitan a productos que no deben enjuagarse (como lociones, cremas, geles, barras, pulverizadores y ungüentos), productos de limpieza de la piel (como lavados líquidos, barras sólidas y toallitas), productos para el cabello (como champús, acondicionadores, aerosoles y espumas), cremas de afeitar, productos filmógenos (como las máscaras), maquillaje (como fundaciones, delineadores de ojos, sombras de ojos), desodorantes y composiciones anti-transpirantes, y similares. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de formas portadoras farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitado a, soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles y formas portadoras sólidas. Otras formas de productos pueden ser formuladas por personas experimentadas.

**[0057]** En una realización, la composición o producto se utiliza para el tratamiento de enfermedades de la piel. Ejemplos de tales tratamientos incluyen, pero no se limitan a: el tratamiento del acné (por ejemplo, puntos negros y puntos blancos), rosácea, nódulos quísticos, y otras infecciones microbianas de la piel; la reducción de los signos visibles del envejecimiento de la piel (por ejemplo, arrugas, flacidez, piel amarillenta y manchas de la edad); reafirmación de la piel; la mejora de la elasticidad de la piel; foliculitis de la barba y el pseudo-foliculitis; la regulación de sebo (por ejemplo, la reducción de sebo o la inhibición o control del aspecto de la piel grasiento o brillante); regulación de la pigmentación (por ejemplo, la reducción de la hiperpigmentación, como pecas, melasma, actínica y lentigos seniles, manchas de la edad, hipermelanosis post-inflamatorio, nevus de Becker y melanosis facial o mejora de la pigmentación de la piel clara); retraso en el crecimiento del cabello (por ejemplo, la piel en la pierna) o el cabello de estimulación (por ejemplo, para el cuero cabelludo); y el tratamiento de la dermatitis (por ejemplo, atópica, de contacto, o dermatitis seborreica), círculos oscuros bajo los ojos, estrías, celulitis, sudoración excesiva (por ejemplo, hiperhidrosis), y / o la psoriasis.



*(a) Composiciones Tópicas Anti-acné / Anti-rosácea*

**[0058]** En una realización, la composición o el producto contiene un agente activo anti-acné y / o anti-rosácea. Los ejemplos de agentes anti-acné y anti-rosáceos incluyen, pero no se limitan a: los retinoides, tales como la tretinoína, isotretinoína, nide motreti-, adapaleno, el tazaroteno, ácido azelaico, y retinol; ácido salicílico; peróxido de benzoilo; resorcinol; azufre; sulfacetamida; urea; antibióticos como la tetraciclina, clindamicina, metronidazol y eritromicina; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides (por ejemplo, hidrocortisona), ibuprofeno, naproxeno, y hetprofen; e imidazoles tales como ketoconazol y elubiol; y sales y profármacos de los mismos. Otros ejemplos de agentes activos anti-acné incluyen los aceites esenciales, alfa-bisabolol, glicirricinato dipotásico, alcanfor, -β-glucano, alantoína, matricaria, flavonoides tales como las isoflavonas de soja, palma enana americana, agentes tales como EDTA, inhibidores de lipasa como la plata y quelantes iones de cobre, proteínas vegetales hidrolizadas, iones inorgánicos de cloruro, yoduro, fluoruro, y sus derivados no iónico cloro, yodo, flúor y fosfolípidos sintéticos y fosfolípidos naturales tales como fosfolípidos de Arlasilk<sup>TM</sup> CDM, SV, EFA, PLN, y GLA (Uniqema, ICI Group of Companies, Wilton, Reino Unido).

*(b) Composiciones Tópicas Anti-envejecimiento*

**[0059]** En una realización, la composición o producto contiene un agente anti-envejecimiento. Los ejemplos de agentes anti-envejecimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a: filtros solares inorgánicos tales como dióxido de titanio y óxido de zinc; filtros solares orgánicos, tales como cinamatos octil-metoxi; retinoides; dimethylaminoethanol (DMAE), péptidos que contienen cobre, vitaminas tales como la vitamina E, vitamina A, vitamina C, y vitamina B y sales de vitaminas o derivados tales como el ácido ascórbico di-glucósido y vitamina E acetato o palmitato; ácidos alfa hidroxil y sus precursores, tales como el ácido glicólico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido alfa hidroxibutírico, ácido alfa-hidroxiisobutírico, ácido alfa-hydroxyisocaproico, ácido atroláctico, ácido alfa-hidroxiisovalérico, piruvato de etilo, ácido galacturónico, ácido glucoheptónico, glucoheptono 1,4-lactona, ácido glucónico, gluconolactona, ácido glucurónico, glucuronolactona, piruvato de isopropilo, piruvato de metilo, ácido mícico, ácido pirúvico, ácido sacárico, ácido saccaric 1, 4-lactona, ácido tartárico, y ácido tartrónico; beta hidroxiaácidos tales como beta-hidroxibutírico, ácido beta-fenil-láctico, y ácido beta-fenilpirúvico; tetrahidroxipropil, diamina de etileno, N,N,N',N'-tetraquis (2-hidroxipropil) etilendiamina (THPED); y extractos botánicos como el té verde, la soja, el cardo de leche, algas, aloe, angélica, naranja amarga, café, goldthread, pomelo, hoellen, madrelella, lágrimas de Job, litospermo, mora, peonía, pueraria, agradable, y cártamo; y sales y profármacos de los mismos.

*(c) Composiciones Tópicas de Despigmentación*

**[0060]** En una realización, la composición o el producto contiene un agente de despigmentación. Ejemplos de agentes de despigmentación adecuados incluyen, pero no se limitan a: extracto de soja; isoflavonas de soja; retinoides tales como retinol; ácido kójico; dipalmitato kójico; hidroquinona; arbutina; ácido tranexámico; vitaminas como la niacina y la vitamina C; ácido azelaico; ácido linolénico y ácido linoleico; placertia; regaliz; y extractos como la manzanilla y el té verde; y sales y profármacos de los mismos.

*(d) Composiciones Tópicas Antipsoriáticas*

**[0061]** En una realización, la composición o el producto contiene un agente activo antipsoriático. Ejemplos de agentes antipsoriáticos activos (por ejemplo, para el tratamiento de la dermatitis seborreica) incluyen, pero no se limitan a, corticosteroides (por ejemplo, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, propionato de halobetasol, triamcinonida, dexametasona, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, halcinonida, acetato de triamcinolona, hidrocortisona, hidrocortisona de verlerato, butirato de hidrocortisona, dipropionato de aclometasone, flurandrenolide, furoato de mometasona, acetato de metilprednisolona), metotrexato, ciclosporina, calcipotrieno, antralina, aceite de esquisto y sus derivados, elubiol, ketoconazol, alquitrán de hulla, ácido salicílico, piritona de zinc, sulfuro de selenio, hidrocortisona, azufre, clorhidrato de mentol, y pramoxina, y sales y profármacos de los mismos.

*(e) Otros ingredientes*

**[0062]** En una realización, la composición o producto contiene un extracto de la planta como un agente activo. Ejemplos de extractos de plantas incluyen, pero no se limitan a, la matricaria, soja, soja glicina, harina de avena, lo que, aloe vera, arándano, hamamelis, alnus, árnica, capillaris artemisia, raíz de asiasarum, abedul, caléndula, manzanilla, cnidium, consuelda, hinojo, rhois galla, espin, houthuyonia, hipérico, azufaifo, kiwi, regaliz, magnolia, de oliva, menta, filodendro, salvia, sasa albo-marginata, isoflavonoides naturales, isoflavonas de soja, y aceites esenciales naturales.

**[0063]** En una realización, la composición o el producto contiene un agente tampón tal como tampón citrato, tampón fosfato, tampón lactato, tampón gluconato, o agentes gelificantes, espesantes, o polímeros.

**[0064]** En una realización, la composición o el producto contiene una fragancia efectiva para reducir el estrés, calmar, y / o afecta al sueño tales como lavanda y manzanilla.

#### Composiciones Tópicas Mucosas

**[0065]** En una realización, las composiciones tópicas útiles en la presente invención implican composiciones que contienen las partículas galvánicas que son adecuadas para la administración a la membrana mucosa, tales como humano oral, rectal, y las membranas mucosas vaginales. En una realización, las composiciones contienen una cantidad segura y eficaz de (i) partículas galvánicas y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0066]** Las composiciones se pueden hacer en una amplia variedad de productos para la aplicación sobre la mucosa, incluyendo, pero no limitado a, cremas vaginales, tampones, supositorios, hilo dental, enjuague bucal, pasta de dientes. Otras formas de productos pueden ser formulados por personas experimentadas.

**[0067]** En una realización, la composición o producto se utiliza para el tratamiento de condiciones de membrana mucosa. Ejemplos de tales tratamientos incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de la candidiasis vaginal y vaginosis, genital y herpes oral, herpes labial, afta, higiene oral, enfermedad periodontal, blanqueamiento de dientes, halitosis, la prevención de la unión de biopelículas, y otras infecciones microbianas de la mucosa.

**[0068]** Las partículas galvánicas pueden incorporarse en composiciones para el tratamiento de la candidiasis con activos tales como, pero no limitado a: tioconazol; el clotrimazol; y nistatina.

**[0069]** Las partículas galvánicas pueden incorporarse en composiciones para el tratamiento de la vaginosis bacteriana con activos tales como, pero no limitado a, clorhidrato de clindamicina y metronidazol.

**[0070]** Las partículas galvánicas pueden incorporarse en composiciones para el tratamiento de la enfermedad periodontal con activos tales como, pero no limitado a la minociclina.

#### Composiciones para el tratamiento de heridas y cicatrices

**[0071]** En una realización, las partículas galvánicas se incorporan en apósitos y vendajes para heridas para proporcionar terapia eléctrica para la mejora de la curación y la prevención de la cicatriz. En una realización, el fluido exudado de la herida y / o solución de limpieza de la herida sirve para activar un particulado galvánico que contiene apósito para heridas / vendaje para (i) suministrar agentes activos preincorporados en el apósito / venda y / o (ii) para generar electroquímicamente iones metálicos beneficiosos siguieron con la entrega de los iones metálicos beneficiosos en la herida y / o (iii) el tratamiento de la herida con corriente eléctrica terapéutica que puede aumentar la circulación sanguínea, estimular la respuesta inmune del tejido, y / o suprimir la inflamación del tejido, lo que puede conducir a la aceleración de la curación y la reducción de cicatrices.

**[0072]** En una realización, la composición o el producto contiene un agente activo de uso común como para heridas tópicas y el tratamiento de cicatrices, tales como antibióticos tópicos, antimicrobianos, agentes potenciadores de la curación de heridas, fármacos antifúngicos tópicos, medicamentos anti-psoriásicos, y agentes inflamatorios.

**[0073]** Ejemplos de fármacos antifúngicos incluyen pero no se limitan a miconazol, econazol, ketoconazol, sertaconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, clioquinol, bifoconazole, terconazol, butoconazol, tioconazol, oxiconazol, sulconazol, saperconazol, clotrimazol, ácido undecilénico, haloprogina, butenafina, tolnaftato, nistatina, ciclopírox olamina, terbinafina, amorolfina, naftifina, elubiol, griseofulvina, y sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos. En una realización, el fármaco antifúngico es un azol, una alilamina, o una mezcla de los mismos.

**[0074]** Los ejemplos de antibióticos (o antisépticos) incluyen, pero no se limitan a mupirocina, bacitracina sulfato de neomicina, polimixina B, 1-ofloxacina, tetraciclina (hidrocloruro de clortetraciclina, oxitetraciclina - 10 clorhidrato y clorhidrato de tetrachiclina), fosfato de clindamicina, sulfato de gentamicina, metronidazol, hexilresorcinol, cloruro de metilbencetonio, fenol, compuestos de amonio cuaternario, aceite de árbol de té, y sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos.

**[0075]** Los ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a sales de clorhexidina, tales como lodopropynyl butylcarbamat, diazolidinilurea, digluconato de clorhexidina, acetato de clorhexidina, isetionato de clorhexidina, y clorhidrato de clorhexidina. Otros agentes antimicrobianos catiónicos también se pueden utilizar, tal como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, triclocarbano, polihexametilénbiguanida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de metilo y de benzotónio. Otros agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a: compuestos fenólicos halogenados, tales como 2,4,4', - triclora-2- éter hidroxidifenil (Triclosán); xilenol parachlorometa (PCMX); y alcoholes de cadena corta, tales como etanol, propanol, y similares. En una realización, el alcohol está en una concentración baja (por ejemplo, menos de aproximadamente 10% en peso de la portadora, tal como menos de 5% en peso del portador) de modo que no causa secado indebido de la membrana de barrera.

**[0076]** Los ejemplos de agentes anti-virales para infecciones virales como el herpes y la hepatitis, incluyen, pero no

se limitan a, imiquimod y sus derivados, podofilox, podofilina, el interferón alfa, aciclovir, famciclovir, valciclovir, retículos y cidofovir, y sales y profármacos de los mismos.

**[0077]** Los ejemplos de agente anti-inflamatorio, incluyen, pero no se limitan a, agentes antiinflamatorios esteroideos adecuados tales como corticosteroides tales como hidrocortisona, dexametasona alfaetil hidroxiltriamicinolona, fosfato dexametasona, dipropionato de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato diflorasona, valerato diflucortolona, fluadrenolona, acetónido fluclozolona, fludrocortisona, pivalato de betametasona, acetónido fluosinolona, fluocinonida, butiléster flucortina, flucortolona, acetato de flupredniden (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, hidrocortisona butirato, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato difluorasona, acetónido fluradrenolona, medrisona, amciamel, amcinafida, betametasona, clorprednisona, acetato clorprednisona, clocortelona, clescinolona, diclorisona, difluprednato, fluclozolona, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, cyclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, dipropionato de betametasona, triamcinolona, y sales son profármacos de los mismos. En una realización, el esteroideo anti-inflamatorio para uso en la presente invención es la hidrocortisona. Una segunda clase de agentes antiinflamatorios que es útil en las composiciones de la presente invención incluye los agentes anti-inflamatorios no esteroideos.

**[0078]** Los ejemplos de agente potenciador de la cicatrización de heridas incluyen el factor de crecimiento humano recombinante derivado de plaquetas (PDGF) y otros factores de crecimiento, ketanserina, iloprost, la prostaglandina E<sub>1</sub> y ácido hialurónico, los agentes de la cicatriz reductor tal como manosa-6-fosfato, agentes analgésicos, anestésicos, agentes de mejora del crecimiento del cabello como minoxidil, agentes de enlentecimiento del crecimiento del cabello tales como el clorhidrato de efloinitina, antihipertensivos, fármacos para tratar enfermedades de las arterias coronarias, agentes anticancerígenos, endocrino y la medicación metabólica, medicamentos neurológicos, medicamentos para dejar de adiciones químicas, el mareo, la proteína y fármacos peptídicos.

#### Tratamiento de Infecciones Microbianas del Cuerpo

**[0079]** En una realización, se usan las partículas galvánicas, con o sin otros agentes activos antifúngicos, para tratar y prevenir las infecciones por hongos (por ejemplo, dermatofitos tales como Trichophyton Mentagrophytes), incluyendo, pero no limitado a, onicomicosis, esporotricosis, tinea unguium, tinea pedis (pie de atleta), tinea cruris (tiña inguinal), tinea corporis (gusano de anillo), tinea capitis, la tinea versicolor y las enfermedades relacionadas con la infección por hongos candida (por ejemplo, candida albicans), tales como la dermatitis del pañal, la candidiasis oral, enfermedades cutáneas y candidiasis vaginal, erupciones genitales, infección furfur de Malassezia relacionada como pitiriasis versicolor, pitiriasis foliculitis, dermatitis seborreica y la caspa.

**[0080]** En otra realización, se utilizan las partículas galvánicas, con o sin otros agentes activos antibacterianos, para tratar y prevenir las infecciones bacterianas, incluyendo, pero no limitado a acné, celulitis, erisipela, impétigo, foliculitis y forúnculos y ántrax, así como las heridas agudas y crónicas (heridas úlceras venosas, úlceras diabéticas y úlceras de decúbito).

**[0081]** En otra realización, se utilizan las partículas galvánicas, con o sin otros agentes activos antivirales, para tratar y prevenir las infecciones virales de la piel y mucosa, incluyendo, pero no limitado a, el molusco contagioso, verrugas, infecciones por el virus herpes simplex tales como el herpes labial, llagas kanker y herpes genital.

**[0082]** En otra realización, se utilizan las partículas galvánicas, con o sin otros agentes activos antiparasitarios, para tratar y prevenir las infecciones parasitarias, incluyendo, pero no limitado a, la anquilostomiasis, piojos, sarna, erupción de bañista y el picor del nadador.

**[0083]** En una realización, las partículas se administran para ayudar a tratar infecciones del oído (tales como las causadas por streptococcus pneumoniae), rinitis y / o sinusitis (tales como causada por Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus y Streptococcus pneumoniae), y la garganta estreptocócica (tales como causada por Streptococcus pyogenes).

**[0084]** En una realización, las partículas son ingeridas por un animal (por ejemplo, como alimento para animales) o un ser humano (por ejemplo, como un suplemento dietético) para ayudar a prevenir brotes de enfermedades transmitidas por los alimentos (por ejemplo, derivados de patógenos transmitidos por los alimentos tales como Campylobacter jejuni, Listeria monocytogenes, y Salmonella enterica).

#### Microorganismos resistentes a los medicamentos

**[0085]** En una realización, la invención presenta una composición para uso en un método para matar microorganismos resistentes a los agentes patógenos de drogas poniendo en contacto el microorganismo con dicha composición que contiene un material en partículas galvánicas que incluye un primer material conductor y un segundo material conductor, en el que el primer material conductor y el segundo material conductor están expuestos

en la superficie de las partículas, y en el que la diferencia de los potenciales estándar del primer material conductor y el segundo material conductor es al menos aproximadamente de 0,2 V. En una realización, el tamaño de partícula de dicho material en partículas es de aproximadamente 10 nanómetros a aproximadamente 1.000 micrómetros, tal como de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 100 micrómetros. En una realización, el segundo material conductor es de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, en peso, del peso total de las partículas. En una realización, el microorganismo resistente a fármacos es una bacteria, tales como MRSA y VRE. En una realización, las partículas se administran a través de un aerosol nasal, solución de enjuague, o pomada.

#### 10 Composición de tratamiento de uñas

**[0086]** Las partículas galvánicas también se pueden utilizar para estimular el crecimiento de uñas, aumentar la fuerza de uñas, y reducir la infección de las uñas o decoloración. Las partículas galvánicas pueden incorporarse en composiciones para el tratamiento de onicomicosis con activos tales como, pero no limitado a: miconazol, econazol, ketoconazol, sertaconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazole, clioquinol, bifoconazol, terconazol, butoconazol, tioconazol, oxiconazol, sulconazol, saperconazol, clotrimazol, ácido undecilénico, haloprogina, butenafina, tolnaftato, nistatina, ciclopirox olamina, terbinafina, amorolfina, naftifina, elubiol, griseofulvina, y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables. Partículas galvánicas se pueden incorporar en composiciones para mejorar la apariencia de las uñas con ingredientes tales como, pero no limitados a: biotina, pantotenato de calcio, acetato de tocoferilo, pantenol, fitantriol, colecalciferol, cloruro de calcio, Aloe Barbadensis (jugo de hoja), proteína de seda, proteína de soja, peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, extracto de té verde, acetilcisteína y cisteína.

#### Composición de aumento de tejido

**[0087]** En una realización, las partículas galvánicas pueden ser utilizadas para reducir la visibilidad de las arrugas faciales de la piel, reducir la atrofia, o aumentar la estimulación del colágeno. Las partículas galvánicas pueden ser utilizadas ya sea solas o en conjunción con otros componentes bien conocidos en la técnica, tales como cargas subcutáneas, implantes, implantes periodontales, inyecciones intramusculares, subcutáneas y las inyecciones, tales como polímeros bioabsorbibles. Por ejemplo, las partículas galvánicas pueden ser utilizados en conjunción con el colágeno y / o inyecciones de ácido hialurónico.

**[0088]** En otra realización, las partículas galvánicas pueden ser incorporados en estructuras biodegradables para ingeniería de tejidos y la impresión órgano con técnicas conocidas en la técnica.

#### 35 Parches Transdérmicos de Entrega Dru

**[0089]** En una realización, las partículas galvánicas están incorporadas en parches transdérmicos de administración de fármacos para mejorar la penetración del agente activo en la piel por iontoforesis y para reducir la irritación de la piel por la estimulación eléctrica y iones beneficiosos generados eléctricamente, tales como iones de zinc.

**[0090]** Ejemplos de tales agentes activos incluyen péptidos, polipéptidos, proteínas, y materiales de ácido nucleico que comprenden ADN y nutrientes. Ejemplos de agentes activos de polipéptidos y proteínas incluyen hormonas liberadoras de tirotropina (TRH), vasopresina, hormonas liberadoras de gonadotropina (GnRH o LHRH), hormonas estimulantes de melanotropina (MSH), calcitonina, factor de liberación de hormonas de crecimiento (GRF), insulina, eritropoyetina (OEP), interferón alfa, interferón beta, la oxitocina, captopril, bradisinina, atriopetina, colecistoquinina, endorfinas, factor de crecimiento nervioso, inhibidor de melanocitos-I, antagonista de la gastrina, somatotatina, encefalinas, la melatonina, vacunas, botox (neurotoxinas botulínicas), ciclosporina y sus derivados (por ejemplo, fragmentos biológicamente activos o análogos). Otros agentes activos incluyen anestésicos; analgésicos (por ejemplo, fentanilo y sales de los mismos, tales como citrato de fentanilo); medicamentos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, epilepsia y la migraña; medicamentos para parar adiciones de drogas y abusos; agentes antiinflamatorios; medicamentos para tratar la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, la acidez gástrica y úlceras; fármacos para terapias de reemplazo hormonal y anticonceptivos tales como estrógenos y andrógenos; antibióticos, antifúngicos, agentes antimicrobianos antivirales y otros; agentes antineoplásicos, agentes inmunosupresores y inmunoestimulantes; y los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos que generan la sangre, incluyendo agentes hematopoyéticos y anticoagulantes, trombolíticos y antiagregantes plaquetarios. Otros agentes activos que se pueden entregar en el cuerpo usando los parches incluyen vacunas para diversas enfermedades, tales como los de la gripe, el SIDA, la hepatitis, el sarampión, las paperas, la rubéola, la rabia, la rubéola, avercella, el tétanos, la hipogammaglobulinemia, la enfermedad Rh, la difteria, botulismo, mordedura de serpiente, picadura de viuda negra y otras mordedura / picaduras de insectos, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), la leucemia linfocítica crónica, infección del citomegalovirus (CMV), rechazo renal agudo, poliomieltis oral, la tuberculosis, la tos ferina, Haemophilus b, Neumococo, y Staphylococcus aureus.

#### Incorporación en Sustratos

**[0091]** Las partículas galvánicas pueden incorporarse en fibras, telas no tejidas, hidrocoloides, adhesivos, cintas, polímeros y otros sustratos. Los productos incluyen pero no se limitan a la seda dental, cepillos de dientes, toallas

sanitarias, tampones, vendas, apósitos para heridas, yesos, cepillos para el cabello y la ropa. En una realización, las partículas galvánicas están en contacto con la interfaz de tejido. Los métodos de aplicación de las partículas galvánicas sobre los sustratos incluyen el revestimiento por pulverización electrostática, tamizado mecánico, co-extrusión, pulverización de adhesivo,

[0092] Las partículas también pueden ser revestidas sobre implantes médicos o herramientas quirúrgicas (por ejemplo, para ayudar a prevenir las infecciones).

#### Ejemplos

[0093] La presente invención se ilustrará adicionalmente a continuación por medio de Ejemplos, pero la presente invención no está limitada a ellos.

#### Ejemplo 1- Preparación de Partículas Galvánicas Basadas en la Química de Desplazamientos

##### [0094]

(a) En Medio Acuoso Puro: 0,1% de cobre recubierto de partículas galvánicas de zinc fue fabricado por quimioplastia de cobre en polvo de zinc. 10 g de zinc en polvo  $\leq 45$  micrones se extendió uniformemente sobre un embudo Buchner con un filtro de vacío de 0,22 micras. A continuación, 5 g de solución de acetato de cobre se vierte uniformemente sobre el polvo de zinc, y se dejó reaccionar durante aproximadamente 30 segundos. A continuación, se aplicó succión al filtro hasta que el filtrado acabó completamente succionado. La torta de polvo resultante se soltó, se añadieron 10 g de agua desionizada y después se filtró con succión. 10 g de etanol luego se añadió al polvo bajo succión. El polvo se retiró cuidadosamente del sistema de filtro y se dejó secar en un desecador.

(b) En Medio que contiene Etanol: 0:1% partículas galvánicas de zinc recubiertas de cobre fueron fabricadas por quimioplastia de cobre en polvo de zinc. 10g de  $\leq 45$  micrones de zinc en polvo se pesó en un frasco de vidrio. 0.61% w / w acetato de cobre se disolvió en etanol de prueba 200. La solución de cobre resultante es de un color azul pálido. A continuación 5 g de solución de acetato de cobre se vierte uniformemente sobre el polvo de zinc, y se dejó reaccionar hasta que la solución de cobre se hizo evidente. Esta reacción continuó durante aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente, cuando la solución se volvió transparente. El material compuesto se extendió uniformemente sobre un filtro de vacío de embudo Buchner con un filtro de 0,22 micras. A continuación, la succión de vacío se aplicó al filtro hasta que el filtrado fue completamente seccionado. La torta de polvo resultante se soltó y se añadieron 10 g de agua desionizada y después se filtró con succión. 10 g de etanol después se añadió al polvo bajo succión. El polvo se retiró cuidadosamente desde el sistema de filtro y se dejó secar en un desecador.

(c) En Medio Acuoso Puro: Aproximadamente 0,1% de partículas galvánicas de magnesio recubierto de cobre fueron fabricadas por deposición no electrolítica de cobre sobre polvo de magnesio utilizando el mismo método descrito en el Ejemplo 1 (a), excepto por la sustitución de zinc en polvo por polvo de magnesio.

(d) En Medio Acuoso Puro: Aproximadamente 0,1% de partículas galvánicas de hierro recubierto de magnesio fueron fabricadas por deposición no electrolítica de hierro en polvo de magnesio usando el mismo método descrito en el Ejemplo 1 (a), excepto por la sustitución de zinc en polvo por magnesio polvo y la solución de lactato de cobre por una solución de cloruro ferroso.

#### Ejemplo 2 - Recubrimiento de Partículas Galvánicas sobre el Sustrato Hidrocoloide

##### [0095]

(a) Proceso de revestimiento en polvo tamizado por deposición sobre un sustrato: En primer lugar, se midió el área superficial de la hidrocoloide auto-adhesivo y la cantidad de partículas galvánicas requeridos se calculó basándose en un 1,2 mg / cm<sup>2</sup> de revestimiento de la superficie. Las partículas galvánicas del Ejemplo 1 (a) se colocaron en un tamiz # 325 (45 micras) con la lámina de hidrocoloide colocado por debajo del tamiz. El tamiz se agitó suavemente para producir una capa uniforme de los polvos sobre la superficie hidrocoloide. Un revestimiento de liberación PET se colocó sobre la superficie de partículas galvánicas recubierta de hidrocoloide. El revestimiento de liberación se retira antes de su uso.

(b) Proceso de revestimiento por deposición electrostática en polvo sobre un sustrato: La viabilidad de recubrimiento de las partículas galvánicas sobre un sustrato con la técnica de deposición electrostática en polvo se demostró utilizando un sistema de recubrimiento en polvo electrostático de alto voltaje comercial (HV Powder Coating System, adquirió de Caswell, Inc., Lyons, Nueva York). El particulado galvánico y materiales hidrocoloides, y el procedimiento de preparación de muestras eran iguales que en el Ejemplo 2a. El valor de voltaje del Powder Coating System HV se fijó en 45 kV, y el aire comprimido se controló a 15 psi (libras por pulgada). El proceso simple y de alta velocidad de recubrimiento dio como resultado un revestimiento uniforme del polvo galvánico en la hoja de hidrocoloide.

Ejemplo 3- La eficacia *in vitro* de Partículas galvánicas contra MRSA, levadura, y bacterias

[0096] Los discos de agar que contienen partículas galvánicas se realizaron mediante la suspensión de las partículas galvánicas del Ejemplo 1 (a) en 2 ml agua destilada estéril a 47 ° C, mezclada con 8 ml de agar fundido. Después, la mezcla se vertió en una placa de Petri de 100 x 15 mm. La mezcla se solidificó en la placa de Petri, y las partículas galvánicas se inmovilizaron y se distribuyeron uniformemente en el agar. Discos de agar más pequeños se cortaron del agar que contenía partículas galvánicas con un sacabocados estéril (interior D = 12.2.mm), y se utiliza para la prueba adicional de las partículas galvánicas.

[0097] Los discos de agar (D = 12,2 mm, espesor = 1,2 mm), que contienen las partículas galvánicas a una concentración de 0,5% o de 1%, fueron colocados en una superficie de la placa de agar inoculada con aproximadamente 6 log UFC de microorganismos indicadores. Las placas se incubaron a 37 ° C durante 24 horas. La zona de inhibición (distancia en mm desde el borde del disco y el borde de la zona de crecimiento no claro) se midió con un calibrador digital. Las muestras duplicadas se utilizaron para esta prueba. Los resultados se representan en la Tabla 1.

Tabla 1

Cepas	Clase	Zona de inhibición (mm) 0,5%	Zona de inhibición (mm) 1%
MRSA (Staphylococcus aureus resistente a la meticilina 33593)	Gramo+Bacteria	1,3	2,9
MRSE (Staphylococcus aureus resistente a la meticilina 51625)	Gramo+Bacteria	1,8	3,6
Cándida Albicans 10231	Levadura	0,9	2,0
Pseudomonas aeruginosa 9027	Gramo+Bacteria	0,4	1,2
Corynebacterium aquaticum 14665	Gramo+Bacteria	1,0	1,4
Corynebacterium jeikeium 43734	Gramo+Bacteria	1,9	3,3
Staphylococcus haemolyticus 29970	Gramo+Bacteria	1,0	1,3
Micrococcus lylae 27566	Gramo+Bacteria	1,0	2,3
Resultados son medios de muestras duplicadas			

[0098] Estos resultados indicaron que las partículas galvánicas eran inhibitorias contra una amplia gama de microorganismos, incluyendo bacterias resistentes a los antibióticos (MRSA y MRSE), levadura (Candida albicans), y especies productoras de olores (Corynebacterium aquaticum, C. jeikeium, Staphylococcus haemolyticus, Micrococcus lylae, S. epidermidis). Esta eficacia *in vitro* muestra las posibilidades de la utilización de partículas galvánicas de productos de infección de heridas, productos de salud vaginal, y productos reductores de olor.

Ejemplo 4- Eficacia de Partículas Galvánicas contra MRSA y C. albicans frente a los controles de Sal Metal

[0099] Los discos de agar que contienen partículas galvánicas de cobre-zinc del Ejemplo 1 (a) o acetato de zinc a una concentración de 0,1%, 0,5%, 1% o se expusieron a aproximadamente 6 log CFU de MRSA o C. albicans en solución salina en una placa de micropocillo y se incubaron a 37 ° C y 200 rpm durante 24 horas. El contenido de gérmenes se realizó para enumerar los microorganismos viables después de la incubación. Se definió la reducción de Log como la diferencia logarítmica del inóculo antes y después de la incubación con los artículos de prueba (por ejemplo, una reducción logarítmica de 6 para el inóculo de 6 log significa todo el inóculo se eliminó, y una reducción logarítmica de 3 para el inóculo de 6 log significa 50% del inóculo se eliminó). Los resultados se exponen a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Concentración de material de prueba	REDUCCIÓN DE LOG			
	C. Albicans		MRSA	
	Partículas Galvánicas	Acetato de Zinc	Partículas Galvánicas	Acetato de Zinc
0,10%	6,5	2,2	2,4	1,7
0,50%	6,5	2,9	6,7	3,2
1,00%	6,5 z	z 4,7	6,7	5,1

[0100] Los resultados muestran que las partículas galvánicas tienen una potencia significativamente más antimicrobiana que el acetato de zinc, un control de sal metálica.

Ejemplo 5 Comparación de la actividad antimicrobiana contra el SARM y ERV de galvánicos Partículas Versus Cobre Metal y zinc metal en polvo

**[0101]** Los discos de agar, ya sea con partículas galvánicas del Ejemplo 1 (a) polvos metálicos, polvos metálicos de cobre zinc, o un disco de agar TSA de control se inocularon con 10e3 VRE o con 10e5 MRSA. Se evaluó la zona de inhibición. Los resultados, expuestos en la Tabla 3, indican que el 1% de partículas galvánicas de cobre-zinc inhibió el crecimiento de la inoculum completamente, mientras que los discos de polvo de control, de polvo de metal de cobre, zinc y metales no mostraron inhibición.

Tabla 3

Material de prueba	MRSA (10e3 Inoculum)	URSA (10e5 Inoculum)
Control: Solamente disco de agar TSA	No inhibición	No inhibición
1% w/w de metal de cobre	No inhibición	No inhibición
1% w/w de metal de zinc	No inhibición	No inhibición
1% w/w de partículas galvánicas de cobre-zinc	Inhibición	Inhibición

#### Ejemplo 6- Comparación de la actividad antimicrobiana frente a C. albicans y MRSA de Partículas Galvánicas Versus Acetato de Cobre y Acetato de Zinc.

**[0102]** La zona de Ensayos de inhibición se llevó a cabo en discos de agar que contienen partículas galvánicas de cobre-zinc del Ejemplo 1 (a) al 0,5%, acetato de Zn en 0,5%, y acetato de Cu a 0,1%. Los discos se colocan en la superficie de agar TSA, se inoculó con aproximadamente 6 log CFU de MRSA o C. albicans, y se incubaron a 37 ° C durante 24 hr. Se encontró que tanto con MRSA como con C. albicans, las partículas galvánicas del 0,5% mostraron una zona significativa, visible de la inhibición. El acetato de zinc 0,5% mostró una zona más pequeña de la inhibición, aproximadamente la mitad del radio de la zona producida con las partículas 0.5% galvánicas. El acetato de cobre 0,1% no mostró ninguna zona visible de la inhibición con MRSA ni C. albicans.

#### Ejemplo 7 Comparación de las Partículas Galvánicas y Acetato de Zinc y Acetato Cobre por Ensayo de Agar de Disco de Micropocillos

**[0103]** Los discos de agar que contenían 0,1% de zinc revestido de partículas galvánicas de cobre del Ejemplo 1 (a) o acetato de zinc en 1% o acetato de cobre al 0,1% fueron expuestas a aproximadamente 6 log CFU de MRSA o C. albicans en solución salina en placas de micropocillos, y se incubaron a 37 ° C, 200 rpm durante 24 horas. Contenido de gérmenes se realizó para enumerar los microorganismos viables después de la incubación. Se definió la reducción de log como la diferencia log del inóculo antes y después de la incubación con los artículos de prueba. Los resultados se representan a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4

	REDUCCIÓN DE LOG	
	C. Albicans	MRSA
1% Partículas Galvánicas	6,4	6,7
1% de Acetato de Zinc	4,7	5,1
0,1% de Acetato de Cobre	0,3	0,2

#### Ejemplo 8 - Evaluación del Long-Jastins. Eficacia sostenida de Partículas Galvánicas en comparación con acetato de zinc

**[0104]** Los discos de agar que contengan cualquiera de las partículas galvánicas como se describe en el Ejemplo 1 (a) o acetato de zinc al 1% se colocaron en la superficie de agar TSA inoculado con aproximadamente 6 log CFU de MRSA o C. albicans y se incubaron a 37 ° C durante 24 hr (día 1). Después de la incubación se observaron los discos de agar para zona de inhibición, luego se retiraron de las placas y se colocaron en placas de TSA recién inoculadas con el mismo inóculo y se incubaron durante 24 hr (día-2). Se encontró que en el día 1, tanto el disco de partículas galvánicas como el disco de acetato de zinc producen una zona de inhibición contra C. albicans y MRSA, y la zona producida por las partículas galvánicas era más grande que la del disco de acetato de zinc. Sin embargo, el día 2 sólo el disco que contiene las partículas galvánicas mostró una zona visible de inhibición; el disco que contenía el acetato de zinc no mostró ninguna inhibición. Esto demuestra que las partículas galvánicas tienen efectos antimicrobianos o inhibidores durante períodos prolongados de tiempo.

#### Ejemplo 9- Inmunomodulación de liberación de citoquinas de células T humanas, estimulada con PHA

**[0105]** La capacidad de las partículas galvánicas del Ejemplo 1 (a) para modular las respuestas inmunes se ilustra por su capacidad para reducir la producción de citocinas por las células T humanas activadas estimuladas con el receptor de células T (TCR) activando el agente fitohemaglutinina ( PHA) en el siguiente ensayo.

**[0106]** Las células T humanas se obtuvieron de un varón adulto sano a través del leucoféresis. Las células T se aislaron de LA sangre periférica a través de Ficol gradiente, y las células se ajustaron a una densidad de 1x10<sup>3</sup> células / ml, en UN medio de crecimiento de linfocitos libre de suero (ex vivo-15, Biowhittaker, Walkersville, MD). Las

células T humanas se estimularon con 10 mg / ml de PHA en presencia o ausencia de compuestos de ensayo como se indica en el método publicado (Hamamoto Y., et al Exp Dermatol 2: 231-235, 1993). Tras una incubación de 48 horas a 37 ° C con 5% de CO<sub>2</sub>, se retiró sobrenadante y se evaluó para el contenido de citoquinas utilizando el kit de detección de citoquinas multiplex disponibles comercialmente. Los resultados se representan en la Tabla 7.

Tabla 7

Tratamiento	Liberación de Citocinas	
	IL-2 (pmol/ml)	Porcentaje (%) Reducción
No estimulado	2,8 ± 4,0	-
Estimulado PHA	563,2 ± 60,0	-
PHA + Metal Cobre (100 ug/ml)	498,9 ± 64,4	11,4%
PHA + Metal Zinc (100 ug/ml)	456,8 ± 11,1	18,9%
PHA + Cloruro de zinc (100 ug/ml)	566,3 ± 20,6	-0,6%
PHA + Acetato de Cobre (II) (100 ug/ml)	312,9 ± 96,8	44,4%
PHA + Partículas Galvánicas (100 ug/ml)	10,15 ± 3,5	98,2%
Hidrocortisona (Pos. Control 100 ug/ml)	7,69 ± 5,64	98,6%

(donde IL-2 = Interleucina-2 (citocina)).

**[0107]** Se encontró que las partículas galvánicas fueron capaces de modular la liberación de mediadores inflamatorios inducidos por la estimulación de células T. Además, la actividad anti-inflamatoria fue mayor que la del polvo de cobre metal, polvo de metal de zinc, ion cobre (Copper (II) acetato de etilo), o iones de zinc (cloruro de zinc) solos.

#### Ejemplo 10- Inhibición de la activación de NF-kB

**[0108]** El Factor Nuclear Kappa Beta (NF-kB) es un factor de transcripción que se une al sitio de unión a NF-kB en la región promotora de genes pro-inflamatorios, tales como COX-2 y óxido nítrico sintasa (iNOS) (Bell S , et al (2003) Señal de células; 15 (1): 1-7). NF-kB está implicado en la regulación de muchos aspectos de la actividad celular, en el estrés, lesiones y especialmente en las vías de la respuesta inmune mediante la estimulación de la síntesis de las proteínas pro-inflamatorias, tales como la ciclooxigenasa-2 (COX-2), lo que conduce a la inflamación ( Chun KS, et al (2004) Carcinogénesis. 25: 445-454 .; Fenton MJ (1992) Int J Immunofarmacol 14: 401-411). El propio NF-kB es inducido por estímulos tales como citoquinas pro-inflamatorias (por ejemplo, TNF alfa e IL-1 beta), toxinas bacterianas (por ejemplo LPS y la exotoxina B), un número de virus / productos virales (por ejemplo VIH-1, HTLV -I, HBV, EBV, y Herpes simplex), así como los estímulos pro-apoptóticos y necróticos (por ejemplo, radicales libres de oxígeno, la luz ultravioleta y radiación gamma). La inhibición de la activación de NF-kB es probable que reduzca la inflamación bloqueando la posterior señalización que resulta en la transcripción de nuevos genes pro-inflamatorios.

**[0109]** Irradiación solar ultravioleta activa el factor de transcripción NF-kB, induciendo la producción de proteinasas de matriz metaloproteínasa que puede conducir a la degradación de proteínas de matriz tales como elastina y colágeno. Es probable que los inhibidores de NF-kB inhiban la posterior señalización que da lugar a la presencia de MMPs en la matriz dérmica, y cuánto más de la vía se inhiba, más probable será que no haya inducción de MMPs. Recientemente, se ha demostrado que la inhibición de la vía NF-kB resulta en una inducción posterior en la síntesis de colágeno (Schreiber J, et al (2005) 138 Cirugía: 940-946). Por lo tanto, la inhibición de la activación de NF-kB también puede proporcionar beneficios contra el envejecimiento de la piel mediante el aumento de la síntesis de colágeno.

**[0110]** Para evaluar la actividad de partículas galvánicas del Ejemplo 1 (a) en el bloqueo de la activación de NF-kB, las células FB293, una línea celular estable transfectada epitelial humana, que contiene el gen reportero de NF-kB se obtuvo de Panomics (Fremont, CA), fue usada. Las células FB293 se sembraron a una densidad de 5x10<sup>4</sup> células / ml en el medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Invitrogen, San Diego, CA). Las células FB293 fueron estimuladas con 50 ng / mL 12-O-tetradecanoilforbol 13-acetato (TPA) (Sigma St Louis, MO) en presencia o ausencia de partículas galvánicas. Tras una incubación de 24 horas a 37 ° C con 5% de CO<sub>2</sub>, las células se lisaron con 40 ml de tampón de lisis reportero (Promega, Madison, WI). Una parte alícuota de 20 ml del lisado se ensayó usando un kit de ensayo de luciferasa (Promega) y se contó durante 10 segundos en un luminómetro Lmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con los datos representados como la relativa unidad de luz / segundo. Se encontró que las partículas galvánicas inhiben la activación de NF-kB como se muestra en la Tabla 8.



Tabla 8

	NF-kB Activación de gen reportero (luminescencia)	Porcentaje Inhibición
No tratado	4,06 ± 0,6	-
Estimulado TRP (10ng/ml)	28,46 ± 2,21	-
TRP + Partículas galvánicas (100 ug/ml)	3,20 ± 1,98	88,7%
Estimulado UV (10 kJ)	11,45 ± 1,89	-
UV (10kJ) + Partículas galvánicas (100 ug/ml)	5,51 ± 1,74	51,6%

[0111] Se encontró, por tanto, que las partículas galvánicas reducen sustancialmente la activación de NF-kB. Este ejemplo demuestra que las partículas galvánicas pueden modular la producción de mediadores inflamatorios, que contribuyen a la inflamación de la piel. Este ejemplo también demuestra que las partículas galvánicas pueden proteger las fibras de elastina y colágeno del daño y la degradación que pueden conducir al envejecimiento de la piel.

#### Ejemplo 11 - Actividad antiinflamatoria en la liberación de mediadores pro-inflamatorios inducidos por UV en la epidermis reconstituido

[0112] El efecto de las partículas galvánicas se evaluó para actividad antiinflamatoria tópica en equivalentes epidérmicos humanos. Equivalentes epidérmicos (epi 200 HCF), epidermis de múltiples capas diferenciadas, consistente en queratinocitos epidérmicos humanos normales, fueron adquiridos de MatTek (Ashland, MA). Estos equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37°C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Equivalentes fueron tratados tópicamente (2 mg / cm<sup>2</sup>) con partículas galvánicas (1 mg / ml) del Ejemplo 1 (a) en 70% de etanol / 30% de vehículo de propileno glicol 2 horas antes de la exposición a la luz ultravioleta solar (1000W-simulador solar Oriol equipado con un filtro de 320 1 mm Schott WG; dosis UV aplicada: 70 kJ / m<sup>2</sup>, medida a 360 nm). Equivalentes fueron incubados durante 24 horas a 37°C con medio de mantenimiento, después se analizaron sobrenadantes de liberación de citoquinas 1L-8, utilizando equipos disponibles comercialmente (Upstate Biotechnology, Charlottesville, VA). Los resultados se representan en la Tabla 9.

Tabla 9

	NF-kB Activación de gen reportero (luminescencia)	Porcentaje Inhibición de inflamación de la piel
No tratado, No UV	223,5 ± 168,0	-
UV (60 KJ), Portador Tratado	944,9 ± 205,3	-
UV (60 KJ) + Partículas galvánicas (1 mg/ml)	477,7 ± 177,9**	50,4%
**Indica diferencia significativa de UV, Portador tratado usando la Prueba t de un estudiante con la significancia fijada en P<0.05.		

[0113] Sobre la base de este ejemplo, la aplicación tópica de partículas galvánicas fue capaz de reducir significativamente la UV estimula la liberación de mediadores inflamatorios. Por lo tanto, se esperaría que las partículas galvánicas proporcionen un beneficio efectivo anti-inflamatoria al aplicarse a la piel.

#### Ejemplo 12 Reducción de la eritema cutánea inducida por nicotinato de metilo

[0114] El nicotinato de metil (metil 3-piridincarboxilato) es un vasodilatador conocido causando un aumento del flujo sanguíneo cutáneo tras su aplicación sobre la piel. Véase, Guy R. H., Arch. Dermatol Res (1982) 273: 91-95. En este experimento, aproximadamente 10 mM de solución de nicotinato de metilo (Aldrich Chemical, St. Louis, MO) se aplicó tópicamente durante 30 segundos bajo oclusión (2,5 cm de disco, Hill Top Investigación Inc, Cincinnati, Ohio) en el antebrazo volar de voluntarios basado en el método de Jumbelic et al. (Physiol Pharmacol Piel (2006). 19: 147-152). Partículas galvánicas (10 mg / ml) del Ejemplo 1 (a) en 70% de etanol / 30% propilenglicol vehículo se aplicaron por vía tópica después de la inducción de eritema por nicotinato de metilo DESAFIO. Enrojecimiento se evaluó mediante espectroscopia de reflectancia difusa. Ver Kollias N, et al., Photochem Photobiol. (1.992) (56): 223 a 227. Un Ocean Optics serie de diodos espectrofotómetro (Dunedin, Florida.) Conectado a una computadora portátil HP a través de un puerto USB se utiliza para controlar el experimento y para recopilar y analizar los datos espectrales.

Un haz de fibra óptica se utilizó para llevar a cabo la luz de la lámpara a la piel y transmitir las mediciones de reflectancia de vuelta de la piel para el espectrofotómetro. Los resultados se representan en la Tabla 10.

Tabla 10

Tratamiento (Dosis, como % w/v)	Medio +/- Des Est de hemoglobina aparente	Porcentaje de inhibición de Eritema de la piel
Placebo	0,72 ± 0,22	-
Partículas galvánicas (10mg/ml)	0,43 ± 0,19 **	40,2%
**Indica una diferencia significativa del placebo tratado usando la Prueba-t de un estudiante con significancia fijada en P<0.05		

[0115] Estos resultados indican que la aplicación tópica de partículas galvánicas reduce el eritema en el modelo de enrojecimiento humano inducido por nicotinato de metil.

#### Ejemplo 13 - Ejemplo de formulaciones tópicas

#### [0116]

(a) Gel Tópico: Una formulación de gel tópico de la Tabla 11 que contiene partículas galvánicas del Ejemplo 1 se puede fabricar como sigue:

Tabla 11

NOMBRE INCI	% (w/w) en formulación
Glicol de propileno	0,60
Acrilato de hidroxietilo/Copolímero de Sodio Acriloildimetil Taurato	0-5
Glicerina 99,7%	0-50
PEG-12 Dimeticona	0-50
Ciclopentasiloxano	0-50
Partículas Galvánicas	0,01-5

En un recipiente principal, se añadieron los glicoles de propileno y glicerina. Después se añadió el acrilato de hidroxietilo / acriloldimetil taurato de sodio copolímero y se mezcló hasta uniformidad, después de lo cual se calentó a 40°C hasta que la composición se despejó, no habiendo partículas presentes. El lote se enfrió después a 40°C, después de lo cual se añadieron los ingredientes restantes y se mezcló hasta uniformidad y se enfrió aún más.

(b) Fórmula Tópica: Una formulación de gel tópico de la Tabla 12 (a) que contiene partículas galvánicas del Ejemplo 1 puede fabricarse de la siguiente manera:

Tabla 12 (a)

NOMBRE INCI	% (w/w) en formulación
Ciclometicona	0-75
Glicol propileno	0-50
Stearato de sodio	0-50
PEG 400	0-100
Ozoquerita	0-30
Parafina	0-50
Alcohol de cetilo	0-50
Partículas galvánicas	0,01-5

En el recipiente principal, todos los ingredientes excepto el propilenglicol y partículas galvánicas se combinaron y se calentaron a 85-90°C hasta que estuvieron completamente fundidos. En un recipiente separado, el glicol de propileno y partículas galvánicas se mezclaron hasta que las partículas se dispersaron de manera uniforme. Una vez que la composición en el recipiente principal era uniforme, el propilenglicol y la mezcla de partículas galvánicas se metieron en el lote principal a 85°C. Todo el lote se mezcló hasta uniformidad y después se enfrió a 65- 70 ° C.

(c) Cámara dual o producto tópico de fase dual: Una composición tópica en un paquete de doble cámara con el propósito de dispensar 2 formulaciones separadas que de otro modo pueden ser inestables si se almacena en una sola cámara con el tiempo puede ser hecho. Una composición tópica de doble cámara con una sola composición anhidra en una sola cámara, separada de una composición acuosa o composición conductora en una segunda cámara puede hacerse de la siguiente manera. La Cámara 1 contiene la composición descrita en el Ejemplo 13 (a). La Cámara 2 contiene la siguiente formulación de la Tabla 12 (b).

Tabla 12 (b)

NOMBRE INCI	% (w/w) en formulación
Agua	0-99
Acrilatos / C10-30 Transpolímero de acrilato de alquilo	0,05-2
Cloruro benzalconio	0-0,1
Etilendiamina de tetrahidroxipropil	0-5

Las formulaciones se cargan en un paquete de doble cámara, con cada formulación en una cámara separada. En el punto de aplicación, las formulaciones se dispensan y mezclan en el sitio de aplicación. Una forma alternativa de dispensación de las formulaciones está en un proceso de dos pasos, por lo que la primera formulación es dispensado sobre la piel seguida por la segunda formulación. Los dos se mezclan y se aplica sobre el sitio de aplicación deseado.

#### Ejemplo 14 - Efecto anti-hongos

[0117] Las partículas galvánicas del Ejemplo 1 (a) se evaluaron en un modelo de onicomycosis *in vitro* similar a la descrita en Yang, et al. Mycopathologia 148: 79-82, 1999. Con el fin de simular la onicomycosis de pie, se utilizaron los cascos de vaca. Los cascos fueron perforados en placas de 1,3 cm de diámetro y luego se esterilizaron en un autoclave. Las placas de cascos se colocaron en placas de Petri estériles con su cara externa sobre papel de filtro estéril empapado con una de las preparaciones antifúngicas o con agua estéril como controles. Un bloque de agar de un cultivo de dermatofitos se implantó en la cara interna. Todo el aparato se colocó en una placa de Petri más grande que contiene agua estéril para evitar la deshidratación. Después de la inoculación, los dermatofytes se humedecieron con 5 microlitros de caldo de Sabouraud diariamente. El caldo se depositó con un micro-pipeta sobre la cara interna de la placa de enganche en la base del bloque de agar. El material experimental se colocó en el sistema de enganche en el día 0, y el crecimiento fúngico se monitorizó a diario, para determinar el primer día que el hongo creció a través de la uña. La fecha de aparición y la cantidad de avance de crecimiento se registró. El hidrocóloide revestido con 3,6 mg / cm<sup>2</sup> de partículas galvánicas se comparó con el control sin tratar. Todas las muestras fueron replicados 3 veces.

[0118] Los resultados mostraron que el primer avance de crecimiento de hongos con el control no tratado fue de 2 días, mientras que el primer gran avance con las partículas galvánicas fue de 5 días. Esto indica que las partículas galvánicas inhiben el crecimiento de hongos o tienen actividad anti-fúngica.

#### Ejemplo 15 - Beneficios de Anti-envejecimiento de Partículas Galvánicas

[0119] El envejecimiento de la piel es un fenómeno complejo que resulta de la interacción de varios factores intrínsecos y extrínsecos. El envejecimiento intrínseco es un proceso inevitable, genéticamente programado. Entre las influencias extrínsecas (por ejemplo, el viento, el calor, el humo del cigarrillo, productos químicos, etc.), la radiación ultravioleta parece ser el factor más importante asociado con el envejecimiento de la piel. A medida que envejece la piel, por lo general pierde elasticidad a medida que envejece. Esto se atribuye al adelgazamiento de la piel y la pérdida de elastina y de colágeno en la matriz dérmica, así como las pérdidas en el tejido subcutáneo (tales como capas de grasa y la masa muscular), que se expresan como la flacidez de la piel. Las propiedades mecánicas de la piel son, en particular, muy influidas por la disposición microestructural de colágeno y elastina en la matriz dérmica. La elastina es un componente crítico de la matriz extracelular, y es especialmente abundante en los tejidos sometidos a deformaciones físicas, tales como la piel. Se encontró que las partículas galvánicas inhiben eficazmente las enzimas que degradan la elastina en la piel y por lo tanto se esperaba una mejora en la elasticidad de la piel.

[0120] La elastasa humana de leucocitos (HLE) se adquirió de Sigma (St. Louis, Mo.), y se reconstituyó en 1 unidad / ml en tampón fosfato salino (Life Technologies PBS, Invitrogen, Carlsbad, California.). Elastina soluble de ligamento del cuello bovino, marcada con colorante BODIPY FL se adquirió de Molecular Probes, Inc. (Eugene, Oreg.), de tal manera que la fluorescencia se extinguió en el conjugado, y podría ser activado tras la digestión de elastasa. Elastasa humana de leucocitos (0,0625 U / ml), sustrato de elastina (25 mg / ml), y concentraciones crecientes de material de ensayo se incubaron durante dos horas a 37°C. La fluorescencia se midió en excitación a 490 nm y emisión a 520 nm usando un lector de placas fluorescente Gemini de Molecular Devices (Sunnyvale, Calif.). Solo la fluorescencia de fondo del sustrato se había restado de cada medición.

[0121] Las partículas galvánicas del Ejemplo 1 (a) inhibió la actividad de HLE de forma dependiente de la dosis como se muestra en la Tabla 13. Por sólo 10 ug / ml de "partículas Galvánicas" desembocó en una reducción de aproximadamente 50% de la actividad de HLE. Este ejemplo demuestra que "partículas Galvánicas" pueden proteger las fibras de elastina de los daños y de la degradación.

Tabla 13

Partículas galvánicas (ug/ml)	Inhibición de elastasa (%)
0	0
1,0	46,5
10	48,7
100	53,8
1000	60,8

#### Ejemplo 16: Las partículas galvánicas reducen la pigmentación en Equivalentes pigmentados epidérmicos

**[0122]** La regulación de la pigmentación es un aspecto importante de la mejora de la uniformidad de la piel, la apariencia de la piel, y el tono de la piel. Partículas galvánica del Ejemplo 1 (a) también se ensayaron para determinar su capacidad para reducir la pigmentación en equivalentes epidérmicos pigmentadas. Los equivalentes epidérmicos pigmentados contienen melanocitos normales humanos, junto con queratinocitos normales epidérmicos derivados de los humanos, que se han cultivado para formar un modelo de capas múltiples altamente diferenciado de la epidermis humana. Los equivalentes epidérmicos usados fueron EpiDerm™ epidermis humana reconstruida a partir de MatTek Corp. (Ashland, MA). Equivalentes epidérmicos pigmentados (MEL-A, consiste de queratinocitos humanos normales agrupados de una variedad de pieles de fototipo y melanocitos humanos normales derivados de donante asiático) fueron tratados con partículas galvánicas en 1% de suspensión en agua durante seis días y las muestras se recogieron en el séptimo día del estudio. Los equivalentes cosechados fueron teñidos con Fontana-Mason (F & M) (Sheenan DC, Hrapckak BB, eds: Teoría y práctica de Histoplasma Tecnología (St Louis: CV Mosby, 1980) pp 223-277). La tinción F & M identifica la actividad de reducción de nitrato de plata, lo que, en la piel, identifica la melanina.

Las partículas galvánicas se suspendían en agua a 1% (w / v) y se aplicó por vía tópica una vez al día durante 6 días. En el séptimo día del estudio, los equivalentes se fijaron, se seccionaron y se mancharon de F & M. Secciones histológicas teñidas con F & M fueron evaluadas por el cambio en la deposición de pigmento. Todas las imágenes fueron obtenidas y analizadas con el software Image Pro Plus 4.0 (medios de comunicación cibernética, Silver Spring, MD). Los parámetros medidos fueron el área superficial de material manchado dentro de los melanocitos y queratinocitos y el área superficial total de las células en el cultivo, y se calculó el área pigmentada relativa. Un valor de 100% fue asignado a los controles no tratados, y los valores de los grupos de tratamiento se normalizaron a sus controles relevantes. Los datos se presentan con una desviación estándar (SigmaPlot® 5.0, SPSS Science, Chicago, IL). Al menos tres secciones por equivalente, tres equivalentes por experimento fueron procesadas. Cada experimento se repitió tres veces.

**[0123]** La Tabla 14 muestra los resultados de datos representativos, normalizados para sus controles relativos (H<sub>2</sub>O), lo que demuestra que el tratamiento con partículas galvánicas reduce la pigmentación. Esta tabla demuestra la especificidad de las composiciones de esta invención en la reducción de la pigmentación (por ejemplo, la reducción de la pigmentación hasta en un 51%).

Tabla 14

Material de Prueba	Concentración	% Melanina
Control (H <sub>2</sub> O)	-	100%
Partículas Galvánicas	1% (W/V)	51 +/- 5%

#### Ejemplo 17 - In-vitro Despigmentación

**[0124]** La regulación de la pigmentación es un aspecto importante de la mejora de la uniformidad de la piel, la apariencia de la piel, y el tono de la piel. Las partículas galvánicas como se describe en el Ejemplo 1 (a) se probaron en un modelo de la pigmentación in vitro con equivalentes epidérmicos pigmentados. Equivalentes epidérmicos pigmentados contienen melanocitos normales humanos, junto con queratinocitos epidérmicos, derivados de humanos normales, que se han cultivado para formar un modelo de capas múltiples, altamente diferenciado de la epidermis humana. Las partículas galvánicas 0,01% se suspendieron en agua y se colocaron sobre los equivalentes epidérmicos (4.2 cm<sup>2</sup>). El estudio incluyó un control con placebo de agua. Los equivalentes epidérmicos se controlaron durante 7 días. Los resultados histológicos muestran que el tratamiento de partículas galvánicas redujo la deposición de melanina en equivalentes de piel por el Día 7 en comparación con el placebo. Esto indica que las partículas galvánicas pueden tener beneficios de despigmentación de la piel.

#### Ejemplo 18 - La Estimulación de Producción de Peróxido de Hidrógeno por Partículas Galvánicas

**[0125]** El peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) tiene fuertes propiedades oxidantes y por lo tanto es un agente blanqueador de gran alcance. El peróxido de hidrógeno es también un anti-bacterianas, anti-hongos efectiva, y el compuesto antiviral que es aún eficaz contra Staphylococcus aureus resistente a la metilicina (SARM) aislados (Flournoy DJ, MC Robinson (1990) Methods Find Exp Clin Pharmacol 12:541- 544). Además, enjuagar la cavidad oral con una solución de peróxido de hidrógeno resulta en una reducción significativa de las bacterias aeróbicas y anaeróbicas en

la saliva (Matula C, Hildebrandt M, Nahler G. (1988) Int J Med Res.; 16: 98-106 para) . La reducción de las bacterias en la cavidad oral puede ayudar a reducir la incidencia de gingivitis.

**[0126]** Los peróxidos se han utilizado en el blanqueamiento dental durante más de 100 años, y peróxido de hidrógeno es uno de los principios activos más utilizados utilizados en el blanqueamiento dental. (Li Y. (1996) Food Chem Toxicol. 34: 887-904). El peróxido de hidrógeno es también un vasoconstrictor eficaz que puede reducir la aparición de círculos oscuros, y dar lugar a un efecto de blanqueamiento de la piel. (.. Stamatatos GN, Kollias N. (2004) J Biomed Opt 9... 315-322; Goette DK, Odom RB (1977) South Med J. 70: 620-622.).

**[0127]** La capacidad de las partículas galvánicas del Ejemplo 1 (b) para inducir la producción de peróxido de hidrógeno se ilustra en el siguiente ensayo. Células de queratinocitos humanas se sembraron en placas de ensayo a densidades idénticas y se incubaron durante 48 horas a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. Para detectar la producción de peróxido de hidrógeno, los queratinocitos se cargaron durante un período de incubación de 30 minutos con 5 mM de peróxido de hidrógeno-sonda fluorescente sensible 5-(y-6)-chloromethyl-2',7'-diacetato de diclorodihidrofluoresceína, éster de acetilo (CM- H2DCFDA, Invitrogen Carlsbad, CA). Las células fueron tratadas con partículas galvánicas o de zinc o polvos de cobre de metal a lo largo de cantidades crecientes de tiempo. El tratamiento de los pocillos de control con peróxido de hidrógeno 0,03% sirvió como control positivo. La producción de peróxido de hidrógeno se cuantificó usando un lector de placas fluorescente fijado en longitudes de onda de 485 excitación/530 emisión. Los resultados se representan en las Tablas 15 y 16.

Tabla 15

Compuesto	Línea Base	30 Minutos	60 Minutos	200 Minutos	240 Minutos
No tratado	42,3 ± 9,3	61,4 ± 13,9	88,1 ± 29,5	215,4 ± 125,8	243,0 ± 138,9
Partículas galvánicas (1%) Etanol	77,3 ± 16,2	385,5 ± 98,6**+	726,6 ± 158,6**‡	877,6 ± 186,3**‡	842,2 ± 176,2**‡
Proceso (Ejemplo 1b)					
Partículas galvánicas (1%) Proceso de Agua (Ejemplo 1(a))	65,4 ± 10,1	288,1 ± 28,2**	473,2 ± 41,4	634,7 ± 57,6**	636,1 ± 64,2**
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (0,03%)	98,1 ± 4,4	416,6 ± 61,3**	591,4 ± 82,7**	1117,5 ± 153,8**	1214,8 ± 149,7**
**Indica diferencia significativa de los niveles de peróxido de hidrógeno de referencia en ese punto de tiempo utilizando de una prueba t de Student con significación de P <0,05. ‡ Indica diferencia significativa de agua de proceso producidos niveles de peróxido de hidrógeno partículas galvánico en ese punto de tiempo utilizando de una prueba t de Student con significación de P <0,05.					

Tabla 16

Compuesto	60 Minutos
Metal de Cobre (0,1%)	62,7 ± 4,27
Metal de Zinc (0,1%)	76,4 ± 10,31
Partículas galvánicas	190,5 ± 0,84

**[0128]** Sobre la base de este ejemplo, las partículas galvánicas fueron capaces de inducir significativamente la producción de peróxido de hidrógeno. La producción de peróxido de hidrógeno generado por partículas galvánicas era sustancialmente mayor que la de los polvos metálicos de cobre o polvos metálicos de zinc. Además, la producción de peróxido de hidrógeno generado por partículas galvánicas creadas mediante el proceso de etanol fue sustancialmente mayor que el de las partículas galvánicas creadas mediante el proceso de agua. Por lo tanto, se esperaría que las partículas galvánicas creadas mediante el proceso de etanol para proporcionar un aligeramiento eficaz de la piel, blanqueamiento dental, y la actividad anti-bacteriana cuando se aplica a la piel.

#### Ejemplo 19 - Velocidad de reacción, calidad, y actividad de las partículas galvánicas

**[0129]** Cambiando las condiciones del recubrimiento metálico de un metal a otro se ha mostrado en el Ejemplo 18 para afectar la actividad de partículas galvánicas. La polaridad del medio de reacción y la presencia de otros agentes tales como complejantes y agentes quelantes, por lo tanto, se puede ajustar para crear partículas galvánicas de diferentes propiedades, incluyendo pero no limitándose a espesor de recubrimiento, la densidad de revestimiento, patrón de recubrimiento, y / o la tasa de reacción. La capacidad de controlar la tasa de chapado en cobre sobre polvos de zinc se ilustra con el siguiente ejemplo. El proceso descrito en el Ejemplo 1 (b) se realizó con varios tipos de soluciones de acetato de cobre de 0,61% w / w descritos en la Tabla 17. En la Tabla 17, el tiempo de reacción se refiere al tiempo que tardó el cobre para depositar completamente en el zinc polvo, indicado por el hecho de cambiar de azul a transparente la solución de sal de cobre.

Tabla 17

% Agua	% Etanol	Tiempo de reacción (hora)
0	100	48,00
10	90	5,67
15	85	0,50
17	83	0,52
18	82	0,50
20	80	0,00

**[0130]** Sobre la base de este ejemplo, la velocidad de la reacción de recubrimiento se puede regular por la polaridad de la solución de sal metálica. El ejemplo 17 muestra que la actividad de las partículas galvánicas resultantes se ve afectada por las condiciones de fabricación.

## Reivindicaciones

1. Partículas galvánicas que comprenden un primer material conductor y un segundo material conductor, en el que dicho primer material conductor y dicho segundo material conductor están expuestos en la superficie de dicho material en partículas, en el que el tamaño de partícula de dicho material en partículas es de 10 nanómetros a 100 micrómetros, en el que el segundo material conductor comprende de 0,01 por ciento a 10 por ciento, en peso, del peso total de dicho material en partículas, y en el que la diferencia de los potenciales estándares del primer material conductor y el segundo material conductor es al menos de 0,2 V.
2. Partículas galvánicas de la reivindicación 1, comprendiendo dichas partículas de dicho primer material conductor y en el que la superficie de dicho material en partículas está parcialmente recubierto con dicho segundo material conductor.
3. Partículas galvánicas de la reivindicación 1, comprendiendo dicho material en partículas al menos 90 por ciento, o opcionalmente al menos 95 por ciento, en peso, de dicho primer material conductor y dicho segundo material conductor.
4. Partículas galvánicas de la reivindicación 1, en la que dicho primer material conductor es zinc.
5. Partículas galvánica de la reivindicación 1 o de la reivindicación 4, siendo dicho segundo material conductor cobre o plata.
6. Partículas galvánicas de cualquier reivindicación precedente, en el que dicho material en partículas está parcialmente recubierto con un material conductor tercero.
7. Partículas galvánicas de la reivindicación 6, comprendiendo dicho material en partículas al menos 95 por ciento, en peso, de dicho primer material conductor, dicho segundo material conductor, y dicho tercer material conductor.
8. Partículas galvánicas de la reivindicación 4 o la reivindicación 7, siendo dicho segundo material conductor cobre y dicho tercer material conductor plata.
9. Un método de fabricación de un material en partículas de la reivindicación 2, comprendiendo dicho método la puesta en contacto de un material en partículas de dicho primer material conductor con una solución que comprende una sal del segundo material conductor.
10. Un método de la reivindicación 9, comprendiendo dicho método el hacer fluir dicha solución sobre dicho particulado.
11. Un método de la reivindicación 9, comprendiendo dicha solución un disolvente orgánico; o un método de la reivindicación 9 en el que dicha solución comprende un disolvente orgánico y dicho disolvente orgánico se selecciona opcionalmente del grupo que consiste de un alcohol, un glicol, o la glicerina.
12. Una composición que comprende un material en partículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un polímero bio-absorbible.
13. Una composición de la reivindicación 12, en el que dicho polímero bio-absorbible se selecciona del grupo que consiste en colágeno, ácido hialurónico, o una mezcla de los mismos.
14. Una forma de dosificación oral que comprende un material en partículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Una composición ingerible para su uso como un medicamento, en el que la composición ingerible comprende un material en partículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador farmacéuticamente aceptable; y en el que la composición es para ser ingerido
16. La forma de dosificación oral de la reivindicación 14 o la composición ingerible según la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de un trastorno gastrointestinal, en el que la forma de dosificación oral de la reivindicación 14 o la composición de la reivindicación 15 se administra por vía oral.
17. La forma de dosificación oral o composición ingerible según la reivindicación 16, donde dicho trastorno gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en úlceras, diarrea, y dolor gastrointestinal.
18. Una composición para uso en un método para matar un microorganismo resistente a los medicamentos, comprendiendo dicha composición un material en partículas galvánicas que comprende un primer material conductor y un segundo material conductor, en el que dicho primer material conductor y dicho segundo material conductor

están expuestos en la superficie de dichas partículas, y en el que la diferencia de los potenciales estándares del primer material conductor y el segundo material conductor es al menos de 0,2 V.

**19.** La composición según la reivindicación 18, en el que el tamaño de partícula de dicho material en partículas es de 10 nanómetros a 1000 micrómetros, preferiblemente el tamaño de partícula de dichas partículas es de 1 micrómetro a 100 micrómetros.

**20.** La composición según la reivindicación 18 o 19, en el que el segundo material conductor comprende de 0,01 por ciento a 10 por ciento, en peso, del peso total de dicho material en partículas.

**21.** La composición según la reivindicación 18, 19 o 20, en el que dicho microorganismo es una bacteria

**22.** La composición según la reivindicación 21, en el que dicha bacteria se selecciona de MRSA y VRE.