



00 80126

SOLICITUD

PATENTE

DE INVENCIÓN

Indicación: CC380126 6255553

Fecha (VBI): 2002-10-29 17:03:39

Trámite

Remisión

002 PATENTES D

REGISTRO 411 PATENTAC

Folios 95

SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

MARANTECH HOLDING LLC

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

RHODE ISLAND

Dirección

Ciudad

EAST PROVIDENCE

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No 37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono 2857460

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

Marvin S Antelman

Identificación

Dirección

Israel

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención

COMPOSICIONES PARA FACILITAR EL CRECIMIENTO DE LA PIEL Y MÉTODOS
Y ARTÍCULOS QUE LAS EMPLEAN

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País

E U A

(32) Fecha

Enero 6, 2000

(34) No Solicitud

60/174 793

E U A

Febrero 22, 2000

60/184 053

E U A

Abril 18, 2000

09/552 172

E U A

Junio 28, 2000

60/214 503

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses : partir del día de la presentación

Fuente Convención de París

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A01K 33/08

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos que aumentan el crecimiento de la piel y las composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto electrónicamente activo, o un derivado farmacéuticamente aceptable de él, que tenga al menos dos cationes polivalentes, al menos uno de los cuales tengan un primer estado de valencia y al menos uno de los cuales tenga un segundo estado de valencia, diferente del anterior Los compuestos preferidos incluyen al óxido Bi(III,V), óxido Co(II,III), óxido Cu(I,III), óxido Fe (II,III), óxido Mn(II,III), y óxido Pr(III,IV) y al óxido Ag(I,III), o una combinación de ellos Estos

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados o mención de su protocolización ante la SIC | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista | ☒ |
| Copia certificada de la primera solicitud | ☐ |
| Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☒ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietario según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC 17'027 671 Btá

TI No 2978

compuestos pueden estar en estado cristalino, porque tienen cationes metálicos de dos valencias o estados electrónicos diferentes en el cristal inorgánico. Están incluidos también los artículos que contienen estas composiciones tales como los vendajes para heridas y los métodos para facilitar o incrementar el crecimiento de la piel que emplean a dichos compuestos. Composiciones y artículos como los destinados al tratamiento o manejo de las quemaduras o los injertos de piel. Además las composiciones farmacéuticas que incluyen al tetroxido de tetraplata (Ag_4O_4) tal como la forma cristalina y los métodos de empleo de estas composiciones para la prevención, el tratamiento y el enfoque de varias afecciones y enfermedades dermatológicas. En una forma de realización estas composiciones están intrínsecamente libres de persulfatos añadidos. Estas afecciones y enfermedades dermatológicas que pueden prevenirse, tratarse o manejarse con las composiciones de la invención varían y pueden incluir pero no se limitan al eccema, psoriasis, dermatitis, úlceras de la piel inducidas por enfermedades, enfermedades tropicales no definidas, herpes zoster, erupciones, úlceras posturales, úlceras por el frío, ampollas, forunculos, herpes simples, acné, granitos, irritaciones de la piel, agrietamiento de la piel, comezón, descamación y verrugas.

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02288126 02288823 Folios 95
Fecha (REC): 2000-10-20 17:00 39
Trasite GAE PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Remediar: 3000 01010101 01 010101 0101010101

RECIBO OFICIAL DE CAJA 65 772
FECHA OCTUBRE 20 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2516906	1 398,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608 000 00
		TOTAL	\$ 608 000 00

SOM SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No



Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogota D C Colombia

5

4

COMPOSICIONES PARA FACILITAR EL CRECIMIENTO DE LA PIEL Y METODOS Y ARTÍCULOS QUE LAS EMPLEAN

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invencion se refiere a las composiciones de aumento del crecimiento de la piel que incluye ciertos compuestos que poseen cationes polivalentes en sus celdas de cristal en particular ciertos oxidos de metal inorgánicos. En la presente invencion se incluyen los articulos y metodos de facilitación o aumento del crecimiento de la piel para tratar o administrar determinadas condiciones tales como terapia de quemaduras o injertos de piel que utilizan dichas composiciones para el crecimiento de la piel. Asimismo, la presente invención se refiere a composiciones farmaceuticas que incluyen en forma especifica tetróxido de tetraplata (Ag_4O_4) y metodos que utilizan dichas composiciones para la prevención, el tratamiento y la administracion de condiciones o enfermedades dermatologicas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La piel de animales y mamíferos en particular la piel humana es un órgano de funciones multiples. La piel no solo suministra una cobertura externa para la protección del cuerpo pero tambien ejecuta varias funciones especializadas tales como respiracion, transpiracion, procesamiento de información sensorial, y produccion de aceite. La produccion de aceite es esencial para las características protectoras de la piel y trabaja cuando una

sustancia oleosa conocida como sebo se libera desde las glándulas sebáceas, las cuales son glándulas grandes, ubicadas en la base del folículo piloso. Esto permite que la piel se humedezca y se haga resistente al agua, de tal modo se protege del medio ambiente.

La piel es el órgano en los mamíferos y en especial en los humanos, que se encuentra más estresado por el medio ambiente. La piel se encuentra sujeta a químicos tóxicos y medios ambientes hostiles, asimismo es el único órgano que se encuentra expuesto en forma directa a la luz ultravioleta (UV) en la presencia de oxígeno. Por lo general, la exposición prolongada de la piel a la luz UV, daña la piel y tiene como resultado la quemadura de sol, fotoenvejecimiento, carcinogénesis y otros desórdenes relacionados de la piel.

En particular la piel humana es un compuesto de material de la epidermis y de la dermis. La parte más superior de la epidermis es el estrato córneo. El presente estrato es el estrato de la piel más rígido, asimismo como el más afectado por el medio ambiente circundante. Por debajo del estrato córneo se encuentra la porción interna de la epidermis. Por debajo de la epidermis se encuentra la parte más superior de la dermis, que es la dermis papilar, la cual se encuentra formada por tejido conectivo laxo que define el micro relieve de la piel. La dermis reticular, se encuentra dispuesta por debajo de la dermis papilar, es tejido conectivo denso, que se encuentra organizado en forma espacial. La dermis reticular, también se encuentra asociada con los pliegues gruesos. En la parte inferior de la dermis yace la capa subcutánea.

X

Las funciones principales de la piel incluyen protección, excreción, secreción, absorción, termorregulación, génesis de pigmento, acumulación, percepción sensorial y regulación de procesos inmunológicos. Las presentes funciones se encuentran afectadas en forma perjudicial, mediante los cambios estructurales en la piel debidos al envejecimiento y exposición excesiva al sol. Los cambios fisiológicos que se encuentran asociados con el envejecimiento de la piel incluyen, por ejemplo, el perjuicio de la función de barrera y la productividad disminuida de las células epidérmicas.

Se considera que las propiedades mecánicas de la piel, tales como la elasticidad, que se controlan mediante la densidad y geometría de la red de tejido de colágeno y fibra elástica de la misma. El colágeno y la elastina que se encuentran dañados, pierden su propiedad contractil y tiene como resultado las arrugas de la piel, y la aspereza de la superficie de la piel. A medida que la piel envejece o se torna poco saludable, adquiere depresiones, estrías, hinchazones, moretones, o arrugas se torna aspera y tiene una habilidad reducida para sintetizar la vitamina D. La piel envejecida, también se vuelve más delgada y tiene una interfase dermo epidérmica aplanada debido a las alteraciones del colágeno, elastina y glicoproteínas.

La exposición a luz UV en presencia de oxígeno resulta en la inadecuada creación de radicales libres, que se considera que conduce a varios desordenes de la piel, enfermedades, o condiciones. Con frecuencia, dichos radicales libres en la piel activan la liberación de mediadores inflamatorios que se manifiestan por lo general como quemadura de sol.

6

alteraciones del cito esqueleto, la ruptura del colágeno en la piel, y también puede resultar en cambios estructurales en el ADN, tales como la rotura de hebra de ADN y formación de dímeros. El cuerpo intenta neutralizar a los radicales libres generados por la luz UV mediante el uso de antioxidantes. Los antioxidantes se encuentran con frecuencia en dos modos enzimático y no enzimático.

Las aplicaciones farmacéuticas tópicas, son un esfuerzo bien conocido en el arte, que protege a la piel de los efectos dañinos del sol. Por ejemplo se recurre al uso de pantallas solares para la protección de la piel. Por lo general, las pantallas solares, son lociones basadas en agua o aceite, o ungüentos que incorporan materiales foto protectores, tales como el titanio y óxido de zinc. Sin embargo a pesar de ser la forma más ampliamente utilizada para la protección de la exposición a la luz solar, las presentes aplicaciones tópicas sufren de severos inconvenientes. En primer lugar se incorporan grandes cantidades de materiales foto protectores en dichas aplicaciones tópicas, algunos de los cuales, se ha comenzado a sospechar recientemente que poseen toxicidad bajo las presentes condiciones o de otra manera, resultan dañinos. En segundo lugar, la efectividad de dichas aplicaciones topicas depende de una cobertura constante e uniforme de la piel que resulta por lo general difícil de obtener. Muchos individuos fracasan en el uso de las presentes pantallas solares tópicas en una forma regular o continua, del modo que se requiere para minimizar el daño a la piel en exposiciones prolongadas a UV. En tercer lugar las pantallas solares no brindan una buena protección para todos los tipos de luz UV. El daño de la

piel causado por la exposición a UV, conduce a una cantidad de desórdenes dermatológicos

Se han administrado una variedad de vitaminas y minerales en forma individual para el tratamiento de determinada piel y otros problemas que ocurren cuando el paciente tiene una deficiencia de dicha vitamina o mineral. Por ejemplo la Vitamina A, asiste en el tratamiento del acné y para facilitar la cicatrización de la herida, la Vitamina E, es un antioxidante la vitamina C (ácido ascórbico) asiste en la prevención de los moretones en la piel y cicatrización de las heridas la Vitamina E es un antioxidante y el cobre asiste en el tratamiento de los defectos elásticos del tejido. Se considera también que el uso tópico de la vitamina C resguarda del daño del sol, reduce la ruptura de los tejidos conectivos y resulta posible que promueva la síntesis de colágeno. La vitamina E se utiliza en forma tópica, como un agente anti inflamatorio, para el aumento de la humedad de la piel para la protección de las células de los rayos UV, y para el retardo del envejecimiento prematuro de la piel. Preparaciones sobre la base de catequina, que incluyen proantocianoles y proantocianidinas son antioxidantes poderosos. Los presentes compuestos se encuentran, por ejemplo en flores, hojas de plantas y semillas de vid.

Se utilizan varios ingredientes solos, o en determinadas combinaciones, para formar farmacológicos diseñados para prevenir y tratar determinadas condiciones celulares, de piel, y otras condiciones tales como quemaduras. A pesar de que una variedad de composiciones y métodos para el tratamiento de varias condiciones de la piel, se encuentran en el presente

10

disponibles para aquellos idóneos en el arte los presentes tratamientos no siempre son completamente efectivos y en forma frecuente involucran efectos adversos tales como el resecamiento de la piel Mas aun algunos tratamientos existentes simplemente identifican los sintomas, y fracasan en el tratamiento de la condicion fundamental asimismo como ayudan a reducir la incidencia de la remision o la aparicion de desordenes recurrentes o nuevos desórdenes

También se revelan las moléculas de plata multivalentes para varios usos ya que se tiene conocimiento que no resultan toxicos para los animales ni para los humanos M Antelman "Anti-Pathogenic Multivalent Silver Molecular Semiconductors" Precious Metals vol 16 141 149 (1992) M. Antelman, "Multivalent Silver Bactericides" Precious Metals vol 16 151 163 (1992) Por ejemplo se revela el tetróxido de tetraplata activado con un agente oxidante para la utilización en bactericidas fungicidas y usos de algicidas tales como aplicaciones en el tratamiento industrial y municipal de aguas y para el tratamiento del SIDA

Se tiene conocimiento de una variedad de fuentes que hacen referencia al uso de ciertos compuestos de plata divalentes para el tratamiento de agua, asimismo como el uso de dichos componentes por lo general en combinación con ciertos agentes oxidantes metales. u otros compuestos tales como, desinfectantes, bactericidas algicidas, y fungicidas Una fuente tambien hace mencion a un estudio único in vitro del uso de dichos compuestos para el tratamiento del HIV Las presentes fuentes incluyen

M Antelman	"Silver	(II III)
------------	---------	----------

Desinfectants,² Soap/Cosmetics/Chemical Specialities pp 52 59
(Mar 1994) y las patentes de Estados Unidos Nos 5 017 295 5 073 382
5 078 902 5 089 275 5 098 582 5 211 855 5 223 149 5 336 416
5 772 896

La patente de Estados Unidos No 5 336 499 revela composiciones de tetróxido de tetraplata y persulfato que poseen determinadas propiedades anti patógenas in vitro es decir bactericida fungicida, viricida, y algicida en determinadas concentraciones tan pequeñas como 0.3 ppm en particular en caldos de cultivo nutrientes. Resulta necesario el persulfato u otro agente oxidante para la activación de los cristales de tetroxido. También se revelan un estudio in vitro en referencia a la inhibición del crecimiento de levadura en el caldo nutriente y la formulación de una crema ginecológica y ducha sobre la base de los presentes resultados y un informe de un examen in vitro de SIDA con las composiciones que indican la supresión total del virus a 180 ppm.

La patente de Estados Unidos No 5 571 520 revela el uso de cristales moleculares de tetroxido de tetraplata en particular con agentes oxidantes para aumentar la eficiencia de dichos dispositivos para matar microorganismos patógenos tal como la infección por estafilococo. Cantidades de 10 ppm de persulfato de sodio como agente oxidante, se utilizó con ciertas cantidades de tetroxido de plata en el examen in vitro al que se hace referencia. Un estudio humano involucrado en la curación in vivo de una infección de levadura ginecológica con 10 ppm de tetróxido de plata y 40 ppm de persulfato de sodio. Otros estudios tópicos in vivo

indican en forma concluyente la cura de un simple caso de pie de atleta con una solución de 100 ppm de la composición, y la cura de un simple caso de hongo de uña del dedo del pie con un 25% de suspensión de la composición

La patente de Estados Unidos No 5 676 977 revela tetróxido de tetraplata inyectado en forma intravenosa utilizado para la destrucción del virus del SIDA los patógenos sinérgicos del SIDA, y secciones específicas de supresores inmunológicos (ISM) en humanos. Los cristales se formularon para una única inyección a alrededor de 40 ppm de sangre humana. La presente referencia también revela composiciones de causa de hepatomegalia, también conocida como hígado agrandado, aunque no se hace referencia a una pérdida de la función del hígado.

Las referencias mencionadas más arriba, hacen referencia a descripciones detalladas donde se considera el mecanismo con el que operan los dispositivos de cristales moleculares de plata multivalentes. Una explicación de dichos resultados y conceptos se presentó en el Seminario titulado "Incurable Diseases Updated" (Weizmann Institute of Science Rehovot, Israel 11 de Febrero de 1998). El título de dicha presentación fue "Beyond Antibiotics, Non Toxic Disinfectants and Tetrasil™ (una composición que incluye tetróxido de tetraplata)". En el siguiente informe se reportó que los efectos de transferencia de electrones que se encuentran involucrados en referencia al tetróxido, que brinda un germicida más poderoso que otras entidades de plata. Otras patentes cubren las composiciones anti microbianas de la plata multivalente por ejemplo las Patentes de Estados Unidos Nos 5 017 295 para Ag (II) 5 223 149 para

3

Ag (III) Los presentes son agentes anti microbianos más fuertes que los compuestos de Ag (I) pero palidecen ante la comparacion con el tetroxido de tetraplata

En forma sinular la plata coloidal que deriva sus propiedades germicidas a partir de iones de plata (I), se genera en varios medio ambientes tambien resulta menos efectiva En tal sentido las propiedades oligo dinamicas de las presentes entidades se pueden resumir de la siguiente manera, a la cual se hace referencia como las series Horsfal



Otra propiedad del tetróxido de tetraplata es que no mancha materia orgánica, tal como la piel como lo hacen en forma sinular los compuestos de Ag(I) Ademas es estable a la luz

De tal modo es conveniente encontrar composiciones farmacológicas y metodos para la prevención el tratamiento o administracion de una o más enfermedades o desordenes dermatológicos Tambien resulta conveniente la facilitación de la prevención de futuros brotes, de uno o más desórdenes asimismo como evitar los efectos adversos que se encuentran presentes en los tratamientos dermatologicos convencionales

Más aun las rutas sinteticas para fabricar el óxido Bi (III,V), se encuentran detalladas y revisadas en Gmelins Handbuch Der Anorganischen Chemie vol 16 642 (1964) Tambien se pueden encontrar en la naturaleza todos los óxidos Co(II III) oxido Fe (II III) óxido Mn (II III) y óxido

Pr(III IV) Los presentes cinco oxidos de metal multivalentes, se encuentran también disponibles en forma comercial

Sin embargo ciertas condiciones de la piel tales como quemaduras cáncer de piel e injertos de piel requieren el crecimiento o recrecimiento del tejido dañado o erradicado Las quemaduras en la piel se producen mediante contacto termico quimico o electrico que tiene como resultado por ejemplo desnaturalizacion de las protenas edema de la herida de quemadura, pérdida de volumen de fluido intra vascular debido al incremento de la permeabilidad vascular y combinacion de los mismos Por ejemplo los efectos sistémicos, en un choque hipovolémico infeccion heridas en la vía respiratoria, o una combinacion de los mismos plantean una amenaza mayor para la vida de la víctima que los efectos locales que se citan mas arriba

En curaciones espontaneas de heridas de quemaduras el tejido muerto se desprende a medida de que el nuevo epitelio comienza a cubrir la zona de la herida En quemaduras superficiales la regeneracion o crecimiento del tejido de la piel ocurre en forma rápida por ejemplo elementos epidérmicos que no se encuentra afectado folículos pilosos y glándulas sudoríparas Por lo general resulta una cicatriz minima, a no ser que ocurra una infeccion durante el proceso de curacion En el caso de quemaduras profundas es decir destrucción de la epidermis y gran parte de la dermis, por lo general, la regeneracion del epitelio comienza desde los bordes de la herida, o desde los restos de integumento disperso Por lo general el proceso es lento y con frecuencia se forma un exceso de tejido granuloso antes de cubrirse por el

2
nuevo epitelio Dichas heridas por lo general se contraen y desarrollan en cicatrices que provocan desfiguración o discapacidad, a no ser que se traten con rapidez mediante por ejemplo, el injerto de la piel Por desgracia se produce el rechazo de algunos injertos de piel por el cuerpo del paciente en ausencia de un tratamiento inmune supresor el cual agrega un costo adicional al tratamiento y en forma frecuente crea efectos adicionales adversos en el paciente

La severidad de una herida se juzga mediante la cantidad de tejido involucrado La presente cantidad se representa mediante el porcentaje de superficie del área del cuerpo (%BSA) que se encuentra quemada, y mediante la profundidad de la quemadura Una clasificación convencional de las quemaduras por su severidad es quemadura pequeña, o menor que 15% BSA quemadura moderada o desde 15% hasta 49% BSA quemadura grande o desde 50% hasta 69% BSA y una quemadura masiva, o mayor de 70% BSA

Se puede describir la profundidad de una quemadura como quemadura de primer grado de segundo grado, o de tercer grado Las quemaduras de primer grado son rojas muy sensibles al tacto y usualmente húmedas Por lo general no se forman ampollas, y la superficie se blanquea en forma notoria y amplia bajo la presión de la luz. Las quemaduras de segundo grado pueden tener o no ampollas pero la base de la herida es sensible al tacto y puede blanquearse con la presión Las quemaduras de tercer grado pueden presentar ampollas pero por lo general no las presentan La superficie de la piel puede ser blanca y plegable, cuando se

aplica presión o puede ser negra carbonizada y con aspecto de cuero. Las quemaduras de tercer grado pueden ser de color pálido y hasta pueden confundirse con piel normal pero los vasos sub dérmicos no se blanquean con la presión. La herida puede ser en forma alternativa rojo brillante debido a la hemoglobina fija en la región sub dérmica. Las quemaduras de tercer grado son, por lo general anestésicas o hipo estéticas y el pelo puede ser removido en forma sencilla de los folículos. En forma frecuente la distinción entre las quemaduras profundas de segundo grado y las quemaduras de tercer grado puede ser realizada luego de 3 a 5 días de observación.

La patente de Estados Unidos No. 4 828 832 a De Cuellar et al. Revela partículas de plata metálicas y un agente oxidante tal como el peróxido de benzilo disperso en un portador para la aplicación a una lesión de piel, tal como para el tratamiento de quemaduras.

No se considera que las composiciones que se citan más arriba posean una eficacia conveniente en el tratamiento o administración de condiciones que requieren crecimiento de piel tal como el tratamiento o administración de quemaduras.

De tal modo también resulta adecuado encontrar composiciones y métodos farmacológicos para el aumento del crecimiento de la piel para la facilitación o aumento del crecimiento de la piel para tratar o administrar una o más condiciones dermatológicas. También resulta adecuado facilitar o aumentar la velocidad del crecimiento de la piel mientras que se evitan los efectos adversos que se encuentran presentes cuando se administran

determinados tratamientos convencionales de reemplazo de piel

RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invencion, se refiere a metodos para la facilitación o aumento del crecimiento de piel de la piel de un paciente mediante la administración de al menos un componente de activo electronico o bien un derivado farmacologico aceptable del mismo tiene al menos dos cationes polivalentes al menos uno de los cuales posee una primer valencia, y al menos uno de los cuales tiene un estado de valencia diferente para tratar o administrar la condición o un sintoma de la misma, en una cantidad, y por un periodo de tiempo el cual es efectivo terapéuticamente para facilitar o aumentar el crecimiento de piel

Por lo general el paciente es un mamifero y el monto terapéuticamente efectivo del compuesto o compuestos del oxido de metal activo electronico que se administra es desde alrededor de 1 ppm hasta 500 000 ppm En otra forma de realización, el monto efectivo terapéuticamente es desde alrededor de 10 ppm hasta 100 000 ppm En otra forma de realizacion el mamifero es un humano y al menos un compuesto de oxido de metal activo electrónico se administra en forma topica, parenteral o transderrmica

Adcmás, el método puede incluir la administracion de al menos un agente terapeutico diferente, que se encuentra presente en una cantidad suficiente para facilitar o aumentar el tratamiento o administración de la condicion Resulta posible administrar al menos un agente terapeutico

18
adicional en forma concurrente con por lo menos un compuesto de óxido de metal activo electrónico sin embargo, en otras formas de realización la administración puede ser en forma secuencial en otro orden

Con preferencia el al menos un componente activo electrónico incluye un óxido de metal. En una forma de realización el compuesto activo electrónico incluye al menos uno de los óxidos, óxido Bi (III,V), óxido Co (II,III) óxido Cu (I,III) óxido Fe (II,III) óxido Mn (II,III) o óxido Pr (III,IV) o un derivado farmacológico aceptable del mismo.

También resulta posible la combinación de al menos un componente de activo electrónico con un medio portador antes de la administración al paciente. En una forma de realización preferida el medio portador incluye vaselina. En algunas formas de realización, el portador no resulta necesario y la composición se administra en forma de polvo, o una pluralidad de cristales de polvo o granulos. En otra forma de realización tópica el medio portador incluye un agente tixotrópico suficiente para incrementar la adherencia de la composición a la piel sin un deslizamiento excesivo. El al menos un compuesto activo electrónico puede aplicarse a la piel en un nivel de dosis de alrededor de 10 mg hasta 500 mg por cm² de superficie de piel. Con preferencia el monto efectivo terapéuticamente es insuficiente para causar efectos adversos.

Preferentemente la facilitación o aumento del crecimiento de piel, incluye el tratamiento o administración de una quemadura, o de un injerto de piel. En una forma de realización se mata un patógeno, en forma concurrente con el tratamiento o administración de una quemadura o de un

19

injerto de piel En forma alternativa, el crecimiento de un patógeno es detenido, disminuido, o inhibido en forma concurrente con el tratamiento o administración de una quemadura o de un injerto de piel

La presente invencion también se refiere a composiciones de aumento de crecimiento de piel que incluye al menos un componente activo electronico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo que posee al menos dos estados polivalentes al menos uno de los cuales posee una primer valencia, y al menos uno de los cuales posee un segundo estado de valencia diferente en una cantidad, y por un período de tiempo el cual resulte terapéuticamente efectivo para facilitar o aumentar el crecimiento de piel En forma ventajosa la composicion farmacéutica puede tener eficacia anti patogénica Con preferencia, al menos un compuesto activo electronico incluye un óxido de metal En una forma de realizacion el oxido de metal incluye al menos uno de bismuto cobalto, cobre hierro manganeso praseodimio o una combinación de los mismos Con preferencia en otra forma de realización el óxido de metal incluye al menos un oxido, oxido Bi (III,V) óxido Co (II III) oxido Cu (I III) oxido Fe (II III) oxido Mn (II III) o óxido Pr (III IV) oxido Ag (I III) o una combinacion de los mismos En forma alternativa, la composición farmacéutica no incluye tetroxido de tetraplata. En otra forma de realizacion alternativa, la composición farmacéutica no incluye tetroxido de tricobalto En una forma de realización la composicion farmacéutica puede incluir al menos dos componentes activos electronicos diferentes En otra forma de realización el compuesto puede encontrarse en forma de polvo cristal de polvo o

granulos

En una forma de realizacion preferida, la primer valencia y la segunda valencia de por lo menos dos cationes polivalentes difieren en al menos 1 con preferencia en 1 o 2. En otra forma de realizacion preferida la primer valencia y la segunda valencia de al menos dos cationes polivalentes difieren en más de dos. En forma ventajosa, el compuesto electrónico activo tiene al menos un catión polivalente el cual posee una EMFox de al menos alrededor de + 0.1 Volts. En forma opcional, la composicion también puede incluir un agente oxidante con preferencia presente en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia del compuesto activo pero insuficiente para causar irritación de la piel. Preferentemente el agente oxidante incluye una sal de acido peroxido de un persulfato.

La presente invención también se refiere a artículos que incluyen compuestos que aumentan el crecimiento de la piel o composiciones de acuerdo con la presente invencion. Una forma de realizacion preferida, incluye un vendaje de la herida, que incluye al menos un compuesto o composición de la presente invencion. En una forma de realizacion más preferente el vendaje de la herida incluye una venda que contiene un adhesivo, un rollo de venda de algodón, o un polimero que puede enfriarse. El polimero que puede enfriarse puede ser cualquier polimero o una combinación de los mismos. Disponible para aquellos idoneos en el arte que posee una viscosidad suficientemente baja, para fluir en el area de la piel que requiere tratamiento o administración, y que en forma subsiguiente se espesa lo suficiente cuando se lo aplica a la herida, de modo tal de

permanecer suficientemente fijo a la herida por un tiempo suficiente para suministrar tratamiento o administración a la condición de la piel. El espesamiento puede ocurrir por ejemplo, mediante la exposición al aire, humedad en el aire o en la herida o mediante la combinación de dos polímeros en forma directa en el área de piel afectada o debido al calor del área de piel afectada.

Con preferencia la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen un monto terapéutico efectivo de tetróxido de tetraplata, o un derivado farmacológico aceptable del mismo, libre en forma sustancial de persulfato agregado. En una forma de realización el monto se encuentra desde alrededor de 50 ppm hasta 500 000 ppm, mientras en otro el monto se encuentra desde alrededor de 400 ppm hasta 100 000 ppm. La presente composición, puede incluir un portador de modo tal de que la composición se encuentra adaptada para la administración tópica, parenteral o transdérmica. Las formas de producto que se describen más arriba, también son aplicables a la presente forma de realización.

La presente invención, también se refiere a métodos para la prevención, tratamiento o administración de uno o más enfermedades de piel dermatológicas en la piel del paciente que incluye la administración de tetróxido de tetraplata, o un derivado farmacológico aceptable del mismo, el cual se encuentra libre en forma sustancial de persulfato agregado a la piel en una cantidad y por un periodo de tiempo terapéutico efectivo para el tratamiento de dicha condición o condiciones.

En una forma de realización el método incluye además un medio

portador, en el cual el tetroxido de tetraplata, o un derivado del mismo se dispersa en el cual el monto efectivo terapeutico se encuentra desde alrededor de 50 ppm, hasta 500 000 ppm sobre la base del peso de dicho medio portador En una forma de realizacion, el monto efectivo terapeutico puede encontrarse desde alrededor de 400 ppm, hasta 100 000 ppm

En una forma de realizacion la enfermedad de la piel, que se previene se trata o se administra, tiene como causa uno o mas desordenes autoinmunes más que mediante un patógeno En una forma de realizacion la causa de la enfermedad de la piel es una condicion no patogénica, que incluye una o mas condiciones autoinmunes una condición circulatoria, o una condición neurológica En otra forma de realización, la enfermedad de la piel que se previene trata o administra incluye al menos un eczema, psoriasis dermatitis, úlceras erupciones escaras escaras frías ampollas furunculos, herpes, acne, granos irritacion de la piel resquebrajamiento de la piel picazón de la piel peeling de la piel, erupciones de calor lepra, tuberculosis dermica y verrugas

En una forma de realización preferida un tetroxido de tetraplata o un derivado farmacológico aceptable del mismo se encuentra totalmente libre de persulfato agregado En otra forma de realización, la administracion incluye la aplicación del tetroxido de tetraplata, o un derivado farmacologico aceptable a la piel en un nivel de dosis de alrededor de 10 mg A 500 mg por cm² de la superficie de la piel En aún otra forma de realizacion, el monto terapeutico efectivo es insuficiente para causar efectos adversos

La presente invencion tambien se refiere a un método para la prevención, tratamiento o administracion de uno o mas condiciones dermatológicas de la piel no patogenas el cual incluye la administración de tetróxido de tetraplata o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo a la piel en un monto y por un período de tiempo el cual resulte efectivo de modo terapeutico para el tratamiento de dicha condicion o condiciones En una forma de realizacion la condicion dermatologica de la piel no patogénica, incluye un desorden auto inmune una condicion neurológica, una condición circulatoria, o una combinación de las mismas

DEFINICIONES

Algunos de los términos que se utilizan en conexion con la presente invencion, se pueden definir como sigue

El término "condición" como se usa en la misma, deben entenderse como en referencia a la enfermedad identificada en forma tradicional asimismo como un desorden una afección o una dolencia, en particular quemaduras heridas o inflamaciones o un sintoma de la misma donde el tratamiento o administracion de la misma, requiere el crecimiento de la piel En una forma de realizacion la condicion se refiere a quemaduras o heridas mas halla que meras hinchazones El termino "Heridas" debe entenderse que incluye cortes laceraciones abrasiones punctures u otros daños similares de la piel Los términos "prevenir" "previniendo" y "prevención" se utilizan aqui en referencia al detenimiento o el impedimento de una condición o síntoma, o patógeno causante de una

condición en un paciente que se encuentra en riesgo de sufrir de tales condiciones. Esto también incluye la reducción de frecuencia o severidad o ambas de la ocurrencia de dichas condiciones o uno o más sistemas del mismo.

Los términos "administrar", "administrando" y "administración" como se utilizan aquí incluyen el control de aquellas condiciones que no pueden curarse en forma completa, mediante la reducción del tiempo de afección de dicha condición y similar. Preferentemente, las composiciones previenen, tratan y administran dichas condiciones sin la decoloración superficial de la piel, es decir, no existe la decoloración a simple vista. En una forma de realización, la invención se refiere al tratamiento o administración, mientras que en otra forma de realización, la presente invención se refiere a la prevención, de las enfermedades o condiciones que se revelan y se reivindican aquí. Los términos también incluyen el uso de compuestos o composiciones de la presente invención para facilitar la detención, la disminución, o inhibición de del crecimiento o proliferación de patógenos que pueden acentuar, amplificar, exacerbar, causar, bien directa o indirectamente, una condición y/o síntoma de la misma.

El término "paciente", como se utiliza aquí, se refiere a animales, en particular a mamíferos. En una forma de realización preferida, el término "paciente" se refiere a humanos.

Los términos "efectos adversos", "efectos adversos laterales" y "efectos laterales" como se utilizan aquí incluyen, pero no se encuentran limitados a, arritmia cardíaca, disturbios en la conducción cardíaca,

23

estimulación del apetito aumento de peso sedación estrés gastrointestinal dolor de cabeza, sequedad de boca, constipación diarrea, interacción droga droga, decoloración superficial de la piel piel seca, hepatomegalia, fiebre fatiga y similares El término "arritmia cardíaca" incluye pero no se encuentra limitado a taquicardia ventricular *torsadeus de pointes* prolongación de QT y fibrilación ventricular

La frase "cantidad con eficacia terapéutica" cuando se utiliza en conexión con la composición y los métodos de la presente invención significa que la cantidad de compuesto o compuestos de óxido de metal activo electrónico o composición o composiciones o un derivado del mismo el cual solo o en combinación con otras drogas suministra un beneficio terapéutico en el tratamiento, o administración de una condición En una forma de realización la cantidad efectiva es uno o mas compuestos de óxido de metal o composiciones como único ingrediente activo Diferentes cantidades con eficacia terapéutica, pueden aplicarse para cada condición y se conoce o determina con facilidad por aquellos idóneos en el arte

El término "libre en forma sustancial" significa que alrededor de menos de 10 por ciento de peso con preferencia, alrededor de menos de 5 por ciento de peso y aun mas preferible menor que alrededor de 1 por ciento de peso y mas aún con preferencia alrededor de 0.1 por ciento de peso Por ejemplo una composición puede encontrarse libre en forma sustancial de un agente oxidante agregado o un agregado de persulfato de acuerdo con la presente invención

El término "alrededor" que se utiliza en la presente debe entenderse en general en referencia a ambos números en el rango de numerales. Más aún los rangos numéricos en la presente se debe entender que incluyen cada entero dentro del rango.

El término "sustancial" como se utiliza en la presente significa menos de 75% con preferencia al menos alrededor de 90%, más aún con preferencia, al menos alrededor de 95%, y con más preferencia al menos alrededor de 99%.

El término "libre en forma sustancial" como se utiliza en la presente significa que alrededor de menos de 10 por ciento de peso con preferencia, alrededor de menos de 5 por ciento de peso, y aun mas preferible menor que alrededor de 1 por ciento de peso y mas aún con preferencia alrededor de 0.1 por ciento de peso de persulfato agregado se encuentra presente de acuerdo con la presente invención. En otra forma de realización el término "libre en forma sustancial" se refiere a las mismas cantidades de agente oxidante agregado que se encuentra presente en las composiciones.

El término "estado de valencia" como se utiliza en la presente debe entenderse en referencia a la carga para un ion determinado, o a la carga que puede asignarse a un ion determinado sobre la base de su estado electrónico.

Los términos "inhibir", "inhibiendo" o "inhibiciones" como se utilizan en la presente en referencia al crecimiento de un ítem debe entenderse como el deterioro de dicho crecimiento en forma temporal,

o bien en forma permanente

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

En la actualidad se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos de tetróxido de tetraplata (Ag_4O_4) como un ingrediente activo y tienen ventajas en la prevención tratamiento y administración de varias indicaciones. Con preferencia las composiciones de tetroxido de tetraplata se encuentran libres en forma sustancial de agente oxidante tal como el persulfato ya que se considera que dichos compuestos causan efectos adversos, tales como irritación de la piel, y resecado de la piel. En particular, la presente invención, se refiere a un método para el tratamiento de condiciones dermatológicas mediante la aplicación de una composición que incluye tetroxido de tetraplata en forma directa en las áreas de piel afectada. En una forma de realización, las composiciones incluyen un dispositivo de escala molecular, que incluye al menos un cristal de tetróxido de tetraplata. Una pluralidad de las presentes moléculas de tetroxido de tetraplata, tal como en el orden de trillones pueden emplearse en varias fórmulas farmacéuticas y terapias para efectuar la prevención el tratamiento, y/o la administración de varias condiciones y enfermedades dermatológicas.

Las condiciones y enfermedades dermatológicas que resulta posible prevenir, tratar, o administrar con las composiciones de la presente invención varían e incluyen pero no se encuentran limitadas a eczema

28

psoriasis dermatitis ulceras erupciones escaras escaras frias ampollas furunculos herpes acne granos irritación de la piel resquebrajamiento de la piel picazón de la piel peeling de la piel erupciones de calor lepra tuberculosis dermica y verrugas En una forma de realizacion preferida, la condicion es que se encuentren presentes uno o mas de los siguientes psoriasis, ulceras de la piel erupciones de calor, lepra, tuberculosis dermica o dermatitis topica. Se debe entender cada condición como su propia forma de realizacion, sin embargo la presente invención puede ciertamente prevenir tratar o administrar combinaciones o las presentes condiciones en forma simultanea

En varias formas de realización las condiciones dermatológicas que se previenen tratan o administran son no bacterianas no funguicidas no de algas, no virales o una combinacion de las mismas La presente invención reivindicada, es capaz de tratar condiciones y enfermedades dermatológicas cuyas causas son desconocidas en el presente Sin embargo, las composiciones y métodos de acuerdo a la presente invencion, pueden ser empleados para prevenir tratar o administrar una o más de las enfermedades que se citan más arriba y varias condiciones han sido ciertamente tratadas en forma clinica, con un efecto notable En una forma de realización, las condiciones son no bacteriales, no funguicidas, no algicidas, y no virales, es decir, tienen causas desconocidas para aquellos idóneos en el arte en el presente y no se encuentran clasificadas dentro de estos grupos tal como, patógenos desconocidos de diferentes tipos, desórdenes autoinmunes o por otros medios que no se encuentran dentro de

las cuatro categorías mencionadas más arriba

Las composiciones y métodos de la presente invención previenen, tratan o administran enfermedades o condiciones dermatológicas en forma ventajosa. "Administración", incluye el control de aquellas condiciones o enfermedades dermatológicas que no pueden curarse en forma completa, mediante la reducción del tiempo de afección de dicha condición y similar. Preferentemente las composiciones previenen, tratan y administran dichas condiciones o enfermedades dermatológicas sin manchar la piel, es decir, no existe la mancha a simple vista. En una forma de realización, la invención se refiere al tratamiento o administración, mientras que en otra forma de realización se refiere a la prevención de las enfermedades o condiciones dermatológicas.

Los compuestos de tetroxido de tetrapalata que se mencionan son un tipo de compuesto activo electrónico que posee cationes multivalentes en su celda de cristal. Varios componentes activos electrónicos adicionales también han sido identificados, asimismo como métodos para la realización y uso de los mismos para el tratamiento de varias condiciones patogénicas y no patogénicas o desordenes. Se ha descubierto ahora, que dichos compuestos activos electrónicos y las composiciones aumentan o facilitan en forma beneficiosa el crecimiento de la piel. De tal modo, los compuestos, composiciones y métodos y artículos que utilizan los mismos, se utilizan en forma ventajosa para el tratamiento o administración de varias condiciones que requieren un rápido crecimiento del tejido, tal como la terapia de quemadura e injertos de piel. Los compuestos y composiciones de la

30

presente invencion pueden incrementar la velocidad, a la cual, crece el tejido blando, o cura comparada con la velocidad ordinaria, en ausencia de la presente invención También se considera que los compuestos y las composiciones de la presente invencion curan quemaduras y otras condiciones tales más rapido y en forma mas comprensiva que los tratamientos de quemaduras convencionales, tales como el nitrato de plata, el sulfadiazino de plata, y el óxido de plata monovalente (AG2O)

Se considera que los compuestos activos electrónicos de la presente invencion tienen estructuras de cristal únicas en el caso de óxidos de metal son, por lo general, atomos del mismo elemento en el cristal que tienen al menos dos valencias diferentes, por lo general al menos un catión metalico de valencia menor y al menos un cation metalico de valencia mayor , por ejemplo tal como el Co(II) y el Co(III) en forma respectiva Ejemplos de compuestos de oxido de metal activo electrónico de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se encuentran limitados a óxidos de Ag(I III) Co (II III), Pr(III IV), Bi(III V) Fe(II,III) Mn(II,III) y Cu(I III) Como se explica a continuacion las composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos de oxido resultan útiles para el tratamiento de varias condiciones La composicion de dicho ejemplo de oxidos de metal activos electronicos se ilustra en forma de tabla a continuación

e	Formula	Cationes	Ion	valencia #	Ion	valencia #
2	Ag4O4	Ag (I III)	Ag +	2	Ag +3	2
1	Co3O4	Co(II III)	Co +2	1	Co +3	2

2	Pr ₆ O ₁₁	Pr(III IV)	Pr +3	2	Pr +4	4
2	Bi ₂ O ₄	Bi(III V)	Bi +3	1	Bi +5	1
1	Fe ₃ O ₄	Fe (II III)	Fe +2	1	Fe +3	2
1	Mn ₃ O ₄	Mn (II,III)	Mn +2	1	Mn +3	2
2	Cu ₄ O ₄	Cu (I,III)	Cu+	2	Cu +3	2

Sin encontrarse limitado a la teoria, se considera que los compuestos activos electronicos operan contra los patógenos mediante la transferencia de electrones entre sus iones de menor valencia, y sus iones de mayor valencia en el cristal por lo tanto contribuyen a la muerte de los patogenos dado que atraviesan la superficie de su membrana celular. Esto resulta al parecer, en efecto de "electrocutar" los patógenos. Mientras que los presentes compuestos también han sido descubiertos para el uso adecuado en la prevención tratamiento y administracion de otras condiciones y desordenes no patógenos tales como desordenes autoinmunes desordenes circulatorios, desordenes neurologicos y similares el mecanismo mediante el cual tales condiciones se previenen tratan o administran no ha sido completamente comprendido aun. En cualquier caso se considera que los electrones en los patógenos se encuentran perturbados desde sus cristales de balance, por medio de dichos grupos inestables como NH NH₂ SS, y SH, el cual puede encontrarse presente por ejemplo, en una membrana celular patogena. Sin embargo se considera que no se afectara las celulas normales en forma significativa porque las mismas, no proliferan lo suficientemente rapido para exponer

2/3

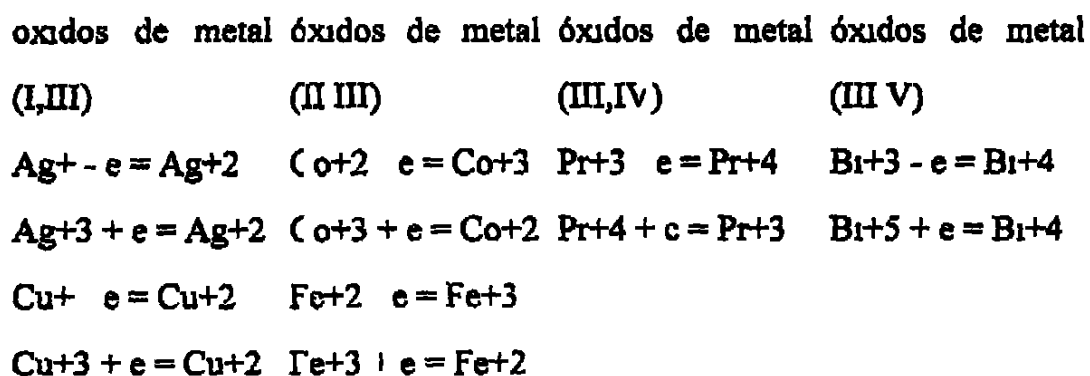
estas uniones inestables de modo suficiente para afectar a las uniones en forma sustancial

Se considera que los cristales en los componentes activos electronicos no se disturban a no ser que se formen complejos más estables con ligands, por ejemplo tales como aquellos que incluyen una superficie de membrana de célula patógena en un estado dinámico. Ciertamente el resultado final de la transferencia electrónica, la cual es una reacción redox, tiene como resultado que los iones de menor valencia, se oxidan a un estado de valencia más alto y los iones metálicos de mayor valencia se reducen a un estado de valencia menor. En una forma de realización la oxidación de aquellos iones metálicos de menor valencia, y la reducción de aquellos iones de mayor valencia, resultan ambos en iones que poseen el mismo estado de oxidación. Los ejemplos de dicha forma de realización ocurren cuando la diferencia de valencia entre los iones metálicos en el cristal molecular activo electrónico se encuentra en 2 y dichos ejemplos incluyen pero no se encuentran limitados a óxidos Ag (I III), Bi(III V) y Cu(I III) en otra forma de realización la oxidación de los iones metálicos de menor valencia, y la reducción de los iones metálicos de mayor valencia tiene como resultado iones con estados de oxidación opuestos (por ejemplo, iones con un estado de valencia +2, se oxidan a +3 mientras que los iones con +3 se reducen a +2). Ejemplos de dicha forma de realización, ocurre cuando la diferencia de valencia entre los iones de metal en el cristal molecular activo electrónico es 1m, dichos ejemplos incluyen pero no se encuentran limitados a los óxidos Co (II III) Fe (II III) Mn (II III) y Pr (III IV)

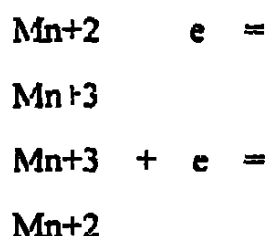
27
M

El ión metálico de ciertos compuestos electrónicos activos pueden exhibir una afinidad distintiva para ciertos elementos de unión por ejemplo tal como sulfuro, oxígeno o nitrógeno en forma particular cuando se encuentra presente en la membrana celular patógena. En muchos casos el ión metálico no solo unen a los presentes elementos, pero en realidad formara complejos quelados con sus uniones. El ejemplo clásico de esto es el óxido AG(I,III), en el ion de plata monovalente, el cual tiene una afinidad con el sulfuro y el nitrógeno, y el ión divalente oxidado/reducido, con los cuales forma los complejos quelados por ejemplo el mercapto o grupo de aminas. De tal modo se considera que la atracción del compuesto electro activo por la superficie de la membrana de la célula por ejemplo, de patógenos se considera que se lleva a cabo mediante fuerzas electroestáticas poderosas.

Sin encontrarse limitado a la teoría el intercambio de electrones se puede representar, por ejemplo en las siguientes medias reacciones redox



32



Para cada reacción redox, se cree que existe una fuerza electromotriz, que es el potencial de voltaje cuando se oxida el ión valente superior en el cristal de óxido de metal. Esto se señala en la presente como EMFOX. Además de la fuerza electromotriz de oxidación se cree que hay una reacción de reducción asociada que involucra el ión valente inferior en el cristal de óxido de metal. Esta reacción de reducción puede representarse simplemente, como se estableció en la tabla anterior o puede representar la interacción con, por ejemplo un ligando presente en una superficie de membrana celular patógena tal como una que contiene azufre o nitrógeno. Asociada con la reacción de reducción existe otra fuerza electromotriz o potencial de voltaje cuando se reduce el ión valente inferior. Esto se señala en la presente como EMFRE.

Cuando los iones de metal del óxido de metal activo electrónico interactúan con por ejemplo un ligando que contiene azufre la afinidad del ión de metal por el azufre afecta el EMFRE. La estabilidad de un sulfuro de metal particular es una aproximación de la afinidad de un ión de metal por el azufre. Las siguientes constantes de asociación aproximada para sulfuros indican la tendencia en afinidad relativa de cada ión de metal por el azufre.



6
M

Cu(I)	47
Co(II)	26
Fe(II)	19
Mn(II)	15

En general cuanto mas estable es el compuesto, más negativo es su potencial de reducción en la reacción de reducción, por ejemplo en el caso de plata elemental



En el caso de tetróxido de tetraplata existe una reacción de reducción donde Ag(I) se oxida y una reacción de oxidación donde Ag(III) se reduce de la siguiente manera



El voltaje que se descarga de una reacción redox de los óxidos de metal activo electrónicos de la presente invención cuyo voltaje se señala en la presente como el "voltaje de electrocución" es la combinación de los potenciales de oxidación y reducción (es decir EMFOX - EMFRE). En el caso de tetróxido de tetraplata, el voltaje de electrocución es 2.92 voltios. Los potenciales de oxidación EMFOX, de óxidos de metal ejemplares de acuerdo con la presente invención se tabulan a continuación

Fórmula	Cationes de metal	EMFOX
Ag ₄ O ₄	Ag(I,III)	2.02
Co ₃ O ₄	Co(II,III)	1.81
Pr ₆ O ₁₁	Pr(III,IV)	2.86

236

Bi_2O_4	Bi(III,V)	1 59
Fe_3O_4	Fe(II,III)	0 77
Mn_3O_4	Mn(II,III)	1 54
Cu_4O_4	Cu(I,III)	1 80

Como se observa a partir de la tabla anterior se cree que los óxidos a base de praseodimio- cobalto- y cobre- son agentes antipatogénicos mas fuertes o se usan para formar mejores composiciones farmaceuticas que los óxidos a base de manganeso- bismuto- y hierro y en una forma de realizacion se prefieren por esta razon Sin embargo en ciertos casos el hierro exhibe características antipatogénicas mas fuertes particularmente características antimicrobianas en comparacion con el manganeso

Sin embargo otro factor en particular en la eficacia antipatogenica o antimicrobiana, puede ser la composición azufre/nitrogeno por ejemplo de membranas celulares Por ejemplo las bacterias *Staphylococcus aureus* en un cultivo que tiene una densidad celular de 30000 UFC/mL exhiben una mortalidad significativa de la exposicion a 100 ppm de óxido Bi(III,V) durante alrededor de 10 minutos pero una mortalidad no significativa de la exposicion a las mismas concentraciones de óxidos de Fe(II,III) y Mn(II,III) durante el mismo tiempo de contacto Este resultado podría explicarse por la estabilidad remotamente superior de sulfuro de bismuto(III) y así la afinidad remotamente superior de bismuto(III) por el azufre que cualquiera de los análogos de hierro(II) o manganeso(II)

Los compuestos de óxido de metal activo electronico y las

composiciones de la presente invencion se pueden emplear en cualquier forma que conserve suficientemente su caracter antipatogénico u otra capacidad no patogénica, para prevenir tratar o manejar una o más de las condiciones observadas en la presente

Estos compuestos o composiciones se pueden usar como agentes antipatogenicos tales como agentes antimicrobianos antibacterianos antivirales o anti algal o su combinación En otra forma de realización, los compuestos o composiciones se pueden usar para prevenir tratar y/o manejar diversas condiciones que no son patogénicas Por ejemplo se cree que las condiciones no patogénicas incluyen ciertos trastornos autoinmunes trastornos neurológicos y trastornos circulatorios Mientras que el mecanismo exacto de la actividad de dichos compuestos o composiciones no se describe en la presente no obstante, la prevención el tratamiento y/o el manejo adecuado de dichas condiciones no patogenicas se puede obtener mediante la administración de los compuestos o composiciones de la invención como se describe en la presente y como le resultara fácil y rápidamente aparente al experto en el arte

Las composiciones y métodos de la invencion previenen, tratan y manejan de manera ventajosa trastornos o condiciones dermatologicas Las condiciones contra las que los compuestos activos electronicos, tales como oxidos de metal de la presente invención tienen utilidad incluyen pero no se limitan a pie Madura, actinomicosis, actinomicosis oral antrax, envenenamiento de alimentos botulismo infecciones de heridas colitis pseudomembranosa colitis gangrena por gases gangrena, tetanos difteria

difteria faríngea difteria laríngea pícomorfica difteria cutánea, endocarditis bacteremia, infecciones del tracto urinario listeriosis, meningitis aborto narcodiosis, acné lesiones dérmicas abscesos síndrome de shock tóxico, contaminación de prótesis, caries dentales placa, enfermedad de las encías gingivitis, endocarditis subaguda neumonía bacteriana otitis sinusitis fiebre por rasguño de gato, septicemia, abscesos abdominales y pélvicos fiebre Oroya, fiebre Oroya sistémica, verruga peruana, verruga peruana cutánea los ferina enfermedad Lyme fiebre recurrente epidémica, brucelosis granuloma inguinal granulomatoso donovanosis gastroenteritis, infecciones contraídas en el hospital tularemia, vaginitis bacteriana, uretritis conjuntivitis bacteriana chancro blando otitis media gastritis crónica, úlcera péptica, diarrea enfermedad de Legionnaires, leptospirosis, gonorrea, artritis enfermedad periodontal, salmonelosis, fiebre tifoidea, mal de Shigella, fiebre por mordedura de rata faringitis escarlatina sífilis, cólera, cólera asiática, artritis Yersinia, plaga bubónica, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de Hansen, lepra, tuberculosis, tuberculosis dérmica, psitacosis ornitosis conjuntivitis tracoma, linfogranuloma venéreo infecciones del tracto genital, fiebre Q neumonía atípica primaria, erupción rickettsial tifus tifus epidémico fiebre de las Montañas Rocosas enfermedad de tsutsugamushi, uretritis no gonocócica, erlichiosis humana meningitis meningocócica, infecciones de la piel infecciones de la córnea, infecciones del oído externo candidiasis, moniliasis aftas, candidosis, mucositis bacteremia, hepatitis hepatitis A hepatitis B hepatitis C hepatitis E coccidiomycosis linfadenitis criptosporidiosis balantidiasis



amebiasis disenteria amebiana, giardiasis enteritis por giardia, leishmaniasis Kala-azar malaria toxoplasmosis, tripanosomiasis enfermedad de Chagas enfermedad del sueño africana, dengue, encefalitis japonesa fiebre del Valle de Rift, fiebre hemorrágica de Ébola fiebre hemorrágica venezolana síndrome pulmonar hantavirus fiebre hemorrágica con síndrome renal infección por citomegalovirus, poliomiелitis enfermedad del virus West Nile influenza, sarampión, condiloma, encefalitis, espondilitis anquilosante, arteritis enfermedad inflamatoria del intestino poliarteritis nodosa fiebre reumática Lupus eritematoso sistémico enfermedad de Alzheimer esclerosis múltiple osteoporosis, enfermedad de Crohn, inflamación séptica de la garganta fiebre amarilla eccema psoriasis dermatitis úlceras de la piel inducidas por enfermedad enfermedades tropicales no definidas, Herpes zoster erupciones erupciones producidas por el calor úlceras de decubito herpes labial, bullas forúnculos herpes simple acné, granos excoりación de la piel resquebrajamiento de la piel, picazón pelado de la piel verrugas, uno o más de sus síntomas, o cualquiera de sus combinaciones En otra forma de realización, la condición incluye VIH (SIDA) o uno o más síntomas Se debe comprender que la invención incluye el uso de los compuestos o composiciones para prevenir tratar o manejar cada una de las condiciones en forma individual o condiciones múltiples en forma concurrente o secuencial De esta manera, la prevención tratamiento o manejo de cada condición se debe comprender como una forma de realización separada.

Los patógenos que pueden ser matados por o el crecimiento o

proliferacion que se puede detener disminuir o inhibir por los oxidos de metal activos electronicos de la presente invención incluyen pero no se limitan a bacilos y cocos grampositivos, bacilos y cocos gramnegativos bacterias a prueba de ácidos, otras bacterias hongos microbios parasiticos por ejemplo protozoos y virus

Los ejemplos de los bacilos y cocos grampositivos incluyen pero no se limitan a *Actinomedurae Actinomyces israelii Bacillus anthracis Bacillus cereus Clostridium botulinum, Clostridium difficile Clostridium perfringens Clostridium tetani Corynebacterium Enterococcus faecalis Listeria monocytogenes Nocardia, Propionibacterium acnes Staphylococcus aureus Staphylococcus epiderm Streptococcus mutans Streptococcus pneumoniae* y sus combinaciones

Los ejemplos de bacilos y cocos gramnegativos incluyen, pero no se limitan a *Afipia felis Bacteriodes Bartonella bacilliformis Bortadella pertussis Borrelia burgdorferi Borrelia recurrentis Brucella Calymmatobacterium granulomatis Campylobacter Escherichia coli Francisella tularensis Gardnerella vaginalis Haemophilus aegyptius Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae Helicobacter pylori Legionella pneumophila Leptospira interrogans Neisseria meningitidis, Porphyromonas gingivalis Providencia stuarti Pseudomonas aeruginosa Salmonellaa enteridis Salmonella typhi Serratia marcescens Shigella boydii Streptobacillus moniliformis Streptococcus pyogenes Treponema pallidum Vibrio cholerae Yersinia enterocolitica Yersinia pestis*, y sus combinaciones

41

Los ejemplos de bacterias a prueba de ácidos incluyen, pero no se limitan a, *Mycobacterium avium* *Mycobacterium leprae* *Mycobacterium tuberculosis* y sus combinaciones

Los ejemplos de otras bacterias que no se encuentran en las otras tres categorías incluyen, pero no se limitan a *Bartonella henselae* *Chlamydia psittaci* *Chlamydia trachomatis* *Coxiella burnetii* *Mycoplasma pneumoniae* *Rickettsia akari* *Rickettsia prowazekii* *Rickettsia rickettsii* *Rickettsia tsutsugamushi* *Rickettsia typhi*, *Ureoplasma urealyticum* *Diplococcus pneumoniae*, *Ehrlichia chaffeensis* *Enterococcus faecium* *Meningococci* y sus combinaciones

Los ejemplos de hongos incluyen pero no se limitan a, *Aspergilli* *Candidae* *Candida albicans* *Coccidioides immitis* *Cryptococci* y sus combinaciones

Los ejemplos de microbios parasíticos incluyen, pero no se limitan a *Balantidium coli* *Cryptosporidium parvum* *Cyclospora cayatanensis* *Encephalitozoa* *Entamoeba histolytica* *Enterocytozoon blaneusi* *Giardia lamblia*, *Leishmaniae* *Plasmodii* *Toxoplasma gondii* *Trypanosomae* ameba trapezoide y sus combinaciones

Los ejemplos de virus incluyen pero no se limitan a, Arbovirus virus del Ébola virus Guanarito Hanta virus Hantaan virus, Hepatitis A, Hepatitis B Hepatitis C, Hepatitis E, otros virus de la Hepatitis virus tipo Herpes, Poliovirus virus West Nile virus Echo, y sus combinaciones

Las composiciones antipatogénicas y no patogénicas de la

2

presente invención pueden incluir opcionalmente de manera adicional el uso de uno o más agentes terapéuticos adicionales conocidos para tratar una condición, o su síntoma. Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen pero no se limitan a, agentes de quelación vitaminas minerales, microracimos de hidruro de sílice, analgésicos Sambucol™ aspirina, y similares

La administración de uno o más ingredientes activos v/o agente(s) terapéutico(s) opcional(es) de acuerdo con los métodos de la invención puede ocurrir en forma conjunta, concurrente pero separadamente secuencialmente o su combinación. El agente terapéutico adicional opcional es generalmente un compuesto distinto de un compuesto de óxido de metal activo electrónico

El desempeño antipatogénico o antimicrobiano de ciertos óxidos de metal puede mejorarse o aumentarse debido a la presencia de un agente oxidante. Este es, particularmente el caso cuando los compuestos o composiciones de óxido de metal están presentes en bajas cantidades, es decir típicamente menos de 45 ppm y más comúnmente cuando están presentes en una cantidad inferior a alrededor de 40 ppm, en base al peso de la composición. En dichas situaciones, un agente oxidante puede incluirse en ciertas composiciones de la invención en pequeñas cantidades cuando las composiciones se administran por ciertas vías. En dicha forma de realización, el agente oxidante incluye una sal de ácido peroxi preferentemente una sal del Grupo I de un persulfato, más preferentemente persulfato de potasio. En otra forma de realización el agente oxidante

23

incluye la misma sal de ácido peroxi que estuvo presente como un material de inicio en la reacción para formar el óxido de metal activo electrónico particular. El agente oxidante puede estar presente de manera ventajosa en la composición en cantidades de alrededor de 1 ppm a 500 ppm en base al peso de la composición. En formas de realización alternativas puede haber de alrededor de 5 ppm a 200 ppm o de alrededor de 10 ppm a 100 ppm de agente oxidante en base al peso de la composición.

Se cree que la presencia adicional de ciertos tipos o cantidades de agente(s) oxidante(s) puede tender a irritar la piel, particularmente cuando el compuesto o composición que incluye óxido(s) de metal está presente en grandes cantidades tales como superiores a 50 ppm en base al peso de la composición. En una forma de realización, cuanto más compuesto o composición se administra se requiere una cantidad correspondientemente menor de agente oxidante indeseable. De esta manera, en algunas formas de realización se ha hallado que el agente oxidante adicional no es necesario y, en realidad indeseable para el propósito de tratar ciertas condiciones descritas en la presente ya que el óxido adicional puede tener o contribuir a un efecto colateral indeseable por ejemplo irritación de la piel cuando se aplica tópicamente. Para dichas formas de realización, las composiciones minimizan la cantidad de agente oxidante adicional como persulfato, o están sustancial o completamente libres de persulfatos agregados u otros agentes oxidantes.

Ciertos de los óxidos de metal activo electrónicos pueden ser de color negro de manera que se debe tener cuidado cuando se formulan

composiciones farmacéuticas tópicas adecuadas de acuerdo con la invención para inhibir el ennegrecimiento o descoloramiento superficial de la piel. Sin vernos limitados por lo expuesto en la teoría, se cree que mayores cantidades de dichas composiciones promueven un mayor descoloramiento superficial. De esta manera, en una forma de realización las composiciones farmacéuticas tienen, preferentemente una cantidad insuficiente de composición de óxido de metal para causar un descoloramiento visible de la piel.

De manera adicional se halló mediante un riguroso sometimiento a prueba que ciertas composiciones que contienen tetroxido de plata resultaron comparativamente no tóxicas en comparación con las sales de plata, tal como formulaciones convencionales de nitrato de plata, sulfadiazina de plata y peróxido de benzoino. Ya que estas composiciones de tetroxido de plata resultaron efectivas en ciertas concentraciones de ppm para matar patógenos en caldos nutrientes y para tratamiento de agua, los concentrados comerciales se formularon con 2% del tetróxido de tetraplata. Para aceptación del óxido en el comercio para lo cual se obtuvo el registro EPA No 3432 64 fue necesario para Ag_4O_4 experimentar una serie de pruebas de toxicidad. Se usó un concentrado al 3% y se evaluó mediante un laboratorio certificado empleando la buena práctica de laboratorio (GLP) de acuerdo con el Código de Regulaciones Federales para este propósito. Los resultados fueron los siguientes:

Toxicidad Aguda Oral

LD50 superior a 5000 mg/Kg

Toxicidad Aguda Dérmica

LD50 superior a 2000

mg/Kg

Irritación Primaria Ocular Moderadamente irritante

Irritación Primaria Dérmica No irritante

Sensibilización Dérmica No sensibilizante

Las evaluaciones subsiguientes conducidas de acuerdo con la invención demostraron que a menos que los pacientes fueran propensos a alergias a la plata las composiciones de tetroxido de tetraplata puro de acuerdo con la presente invención podrían aplicarse sobre la piel sin ningún efecto nocivo o evidencia de irritación a pesar del hecho de que las composiciones de la invención pueden ser poderosos agentes oxidantes

Previamente se postuló, tal como en patentes anteriores y/o literatura relacionada con los diversos usos de ciertas formulaciones de tetroxido de plata, que se requirió el uso de tetroxido de plata en combinación con un exceso de un fuerte agente oxidante tal como un persulfato para matar efectivamente a los patógenos. Actualmente se ha hallado, sin embargo, que la presencia adicional de agente(s) oxidante(s) tiende a ser irritante para la piel. Se ha hallado de acuerdo con la presente invención que no se requiere el óxido adicional y en algunas circunstancias es indeseable para el propósito de tratar las enfermedades de la piel descritas en la presente en parte debido al efecto colateral indeseable de la irritación de la piel cuando se aplica tópicamente. Por esta razón en una forma de realización la presente invención se relaciona con composiciones y métodos de uso de composiciones de tetroxido de plata sobre la piel mientras minimiza la cantidad de oxidante adicional tal como persulfato

26.

En una forma de realización, las composiciones están sustancialmente libres de persulfatos agregados mientras en una forma de realización preferida las composiciones están completamente libres de persulfatos agregados. En una forma de realización preferida, las composiciones están sustancialmente libres de oxidante agregado mientras en otra forma de realización preferida están completamente libres de oxidante agregado.

Cuando las composiciones activas electrónicas de acuerdo con la invención se aplican sobre la piel se pueden combinar con un portador en una cantidad de alrededor de 1 ppm, a 500 000 ppm, más preferentemente de alrededor de 50 ppm a 250 000 ppm de la composición de óxido de metal activo electrónico en base al peso de la composición. En diversas formas de realización, las composiciones se proporcionan en cantidades de alrededor de 100 ppm a 100 000 ppm de alrededor de 500 ppm a 70 000 ppm de alrededor de 5000 ppm a 50 000 ppm o de alrededor de 10 000 ppm a 40 000 ppm en base al peso de la composición. En una forma de realización preferida las composiciones se formulan con alrededor de 25 000 ppm a 35 000 ppm de óxido de metal, en base al peso de la composición. El experto en el arte comprenderá fácil y rápidamente que la concentración de ppm del/los compuesto(s) activo(s) electrónico(s) tal como óxido de metal en la composición se basa en el peso total de la composición.

En las composiciones en las que el tetroxido de tetraplata de acuerdo con la invención se aplica sobre la piel se pueden combinar con un portador en una cantidad de alrededor de 5 ppm a 500 000 ppm más

43

preferentemente de alrededor de 50 ppm a 250 000 ppm de la composicion de tetróxido, en base al peso del portador En diversas formas de realización las composiciones se proporcionan en cantidades de alrededor de 400 ppm a 100 000 ppm de alrededor de 1000 ppm a 70 000 ppm de alrededor de 10 000 ppm a 50 000 ppm o de alrededor de 20 000 ppm a 40 000 ppm En una forma de realizacion preferida las composiciones se formulan con alrededor de 25 000 ppm a 35 000 ppm de tetroxido de tetraplata. El experto en el arte comprenderá facil y rapidamente que 1 ppm de composicion de tetroxido de tetraplata es aproximadamente equivalente a 1 mg / L para todos los oxidos de metal tal como tetroxido de tetraplata Las composiciones cuando se aplican tópicamente se pueden aplicar sobre la piel alrededor de 1 a 3 veces por dia hasta que la condicion este adecuadamente curada o satisfactoriamente controlada En una forma de realización la composicion se puede aplicar generalmente de manera tópica en un nivel de dosificacion de alrededor de 1 mg a 1000 mg por cm² de superficie dérmica preferentemente alrededor de 10 mg a 500 mg por cm² de superficie dérmica

Las composiciones con tetróxido de la invencion se han probado en forma tópica directamente en forma de polvo así como en diversas formulaciones compuestas para tratar una amplia variedad de condiciones y enfermedades dérmicas El exito se logro en todos los casos excepto para ciertos hongos ungulares persistentes Cuando se tratan o manejan condiciones que requieren el crecimiento de la piel tales como terapia para quemaduras o manejo o tratamiento de injerto de piel, una

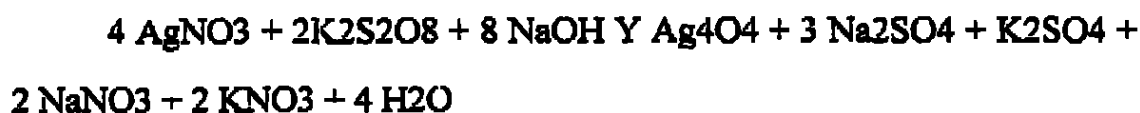
28

forma de realización preferida emplea cantidades de alrededor de 0.1 a 10 por ciento en peso, alrededor de 0.25 a 5 por ciento en peso, o alrededor de 2 a 4 por ciento en peso de los compuestos o composiciones de la invención. Las composiciones, cuando se aplican tópicamente, se pueden aplicar sobre la piel alrededor de 1 a 3 veces por día hasta que la condición esté adecuadamente curada o satisfactoriamente controlada. En una forma de realización, la composición se puede aplicar generalmente de manera tópica en un nivel de dosificación de alrededor de 1 mg a 1000 mg por cm² de superficie dérmica, preferentemente alrededor de 10 mg a 500 mg por cm² de superficie dérmica. Cuando se aplica de manera tópica, un portador preferido incluye gelatina de petróleo tal como gelatina blanca de petróleo. Por ejemplo, una gelatina blanca de petróleo adecuada se puede adquirir de Penreco de Houston, TX.

La mayoría de los compuestos de óxido de metal, por ejemplo, para uso de acuerdo con la invención están comercialmente disponibles de diversas fuentes. Las composiciones de tetroxido de tetraplata para uso de acuerdo con la invención se han comercializado bajo la marca comercial insatisfactoriamente denominada 'Ag(II) OXIDE'. Se pueden obtener de Aldrich Chemical Co., Inc., que tiene su oficina comercial en Milwaukee, WI. La síntesis química de los compuestos de tetroxido de tetraplata también se puede realizar de acuerdo con el método descrito en la página 148 en M. Antelman, 'Semiconductores Moleculares de Plata Multivalentes Anti Patógenos', *Precious Metals*, vol. 16, 141-149 (1992) mediante la reacción de nitrato de plata con peroxodisulfato de potasio de acuerdo con la

24

siguiente ecuacion en soluciones alcalinas



Hasta el punto necesario para comprender la presente invención la revelación de Antelman se incorpora en la presente por expresa referencia.

El tetróxido de tetracobre tambien referido en la presente como oxido Cu(I III) o Cu_4O_4 se puede preparar de la siguiente manera

Los materiales de inicio a base de cobre adecuados para la presente reacción incluyen al menos un material de contiene cobre(I) En una forma de realizacion se puede usar una sal de cobre(I) soluble en agua Tipicamente una sal de cobre(I) soluble en agua se puede preparar disolviendo un compuesto de cobre(I) inorgánico por ejemplo tal como oxido de cobre en un acido adecuado por ejemplo un acido orgánico, tal como acido acético Ya que las sales de cobre(I) solubles no se encuentran facil y rápidamente comercialmente disponibles en este momento, sin embargo, un compuesto de cobre(I) inorgánico no solvatado, tal como el mismo óxido de cobre se puede usar como el material de inicio que contiene cobre(I) Ademas se pueden usar otros materiales que contienen cobre(I) tanto inorgánicos tal como un óxido de cobre(I), u orgánicos tal como un compuesto de cobre(I) organometálico, o ambos, donde el/los material(es) que contiene(n) cobre(I) es/son suficientemente soluble(s) en una solución acuosa u organica como para permitir la reacción con otros materiales para formar un compuesto de óxido de cobre activo electrónico

El material de inicio que contiene cobre(I) se combina con una

solución cáustica acuosa. Esta solución cáustica acuosa contiene preferentemente dos componentes una base cáustica fuerte y una sal de ácido peroxi. Los ejemplos de bases cáusticas fuertes adecuadas incluyen hidróxidos del Grupo I y Grupo II preferentemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Los ejemplos de sales de ácido peroxi adecuadas incluyen sales de persulfatos del Grupo I preferentemente persulfato de potasio.

El material de inicio a base de cobre es típicamente el reactivo limitativo en dicha preparación. La relación de cada uno de los componentes en la solución cáustica con el material de inicio a base de cobre se establece teóricamente por la estequiometría de la reacción en particular. En una forma de realización preferida existe un relativo exceso molar, es decir, una cantidad más que la estequiométrica necesaria, de cada uno de los componentes en la solución cáustica con respecto al material de inicio a base de cobre. Cuando una base cáustica fuerte y una sal de ácido peroxi están presentes en la solución cáustica, los relativos excesos molares de los componentes pueden ser al menos alrededor del 50% y al menos alrededor del 10%, respectivamente, preferentemente al menos alrededor del 100% y al menos alrededor del 20%, respectivamente, más preferentemente, al menos alrededor del 250% y al menos alrededor del 40%, respectivamente, más preferentemente al menos alrededor del 500% y al menos alrededor del 75%, respectivamente.

Generalmente los reactivos se pueden agregar en forma conjunta en cualquier manera que concuerde con el procedimiento típico de

laboratorio En una forma de realización el material de inicio que contiene cobre(I) se ubica en un reactor al que se agrega la base cáustica fuerte y la sal de ácido peroxi cada una típicamente en sus propias soluciones La solución que contiene los reactivos luego se calienta típicamente a una temperatura suficiente como para activar una reacción, preferentemente suficiente como para activar una reacción sin reacciones colaterales indeseables principales u otros efectos indeseables más preferentemente superior a alrededor de los 80 EC mas preferentemente alrededor de 90 EC a 95 EC La solución se calienta durante un tiempo suficiente como para facilitar la reacción, preferentemente para proporcionar la realización sustancial de la reacción preferentemente durante al menos alrededor de 5 minutos más preferentemente durante al menos alrededor de 15 minutos, después de este tiempo la solución se deja enfriar o se enfria preferentemente a menos de alrededor de 45 EC más preferentemente a alrededor de la temperatura ambiente

El cambio de color de la solución, de su color original rojo a un color que indica que ha ocurrido una reacción, en este caso negro, puede darse con la temperatura calentada o durante o después del enfriamiento

La purificación y aislamiento del producto deseado se puede llevar a cabo mediante cualquier método adecuado disponible para el experto en el arte En la mayoría de las situaciones, el producto de reacción deseado es principalmente un sólido pero se puede disolver o dispersar en al menos parte de la solución En una forma de realización preferida, la solución se decanta cuidadosamente y luego el producto restante se lava

25

multiples veces con agua destilada, antes de secarse suficientemente. En otra forma de realización preferida, la solución se filtra al vacío para remover el filtrado y el producto restante se seca suficientemente.

La producción del material de tetróxido de tetracobre sólido en base a los reactivos es típicamente al menos alrededor del 10% preferentemente al menos alrededor del 45% más preferentemente al menos alrededor del 75%, mas preferentemente al menos alrededor del 80%.

Además el óxido Fe(II III) y el óxido Mn(II III) están comercialmente disponibles de Aldrich Company de Milwaukee, WI y el óxido Co(II III) y el óxido Pr(III IV) están comercialmente disponibles de Noah Technologies de San Antonio, TX. También las vías sintéticas del óxido Bi(III,V) se detallan y revisan en *Gmelins Handbuch Der Anorganischen Chemie* vol 16 642 (1964) y el óxido está comercialmente disponible de City Chemicals de Nueva York NY.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de composiciones activas electrónicas o su derivado en el manejo agudo o crónico de enfermedades y trastornos descritos en la presente variará de acuerdo con la severidad de la condición a prevenirse, tratarse o manejarse y la vía de administración. Por ejemplo se puede emplear la vía oral a través de las mucosas (incluyendo rectal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea intramuscular inyección por bolo y endovenosa, tal como por infusión), sublingual transdérmica, nasal, bucal y similares. En una forma de realización el paciente puede hacer gárgaras usando la composición de la presente invención. Las formas de dosificación incluyen comprimidos

- 5

trociscos pastillas dispersiones suspensiones, supositorios soluciones cápsulas cápsulas blandas de gelatina elástica y similares La dosis y quizás la frecuencia de la dosis también variará de acuerdo con la edad peso corporal y respuesta individual del paciente El experto en el arte puede seleccionar fácil y rápidamente los regímenes de dosificación adecuados con debida consideración de dichos factores En general, la dosificación diaria total para las condiciones descritas en la presente es de alrededor de 0.1 mg a 1000 mg del principio activo es decir uno de los óxidos de metal descritos en la presente o su derivado En otra forma de realización la dosificación diaria puede ser de alrededor de 1 mg a 500 mg, mientras en otra forma de realización la dosificación diaria puede ser de alrededor de 2 mg a alrededor de 200 mg de la composición de óxido de metal Una dosificación unitaria puede incluir por ejemplo 30 mg, 60 mg 90 mg, 120 mg o 300 mg de la composición de óxido de metal Preferentemente el principio activo se administra en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces por día, tal como por administración tópica. En otra forma de realización, las composiciones se administran por una vía oral de administración Las formas de dosificación oral se pueden presentar convenientemente en formas de dosificación unitarias y prepararse mediante cualquier método disponible para el experto en el arte de farmacia

En el manejo del paciente la terapia se puede iniciar con una dosis inferior por ejemplo de alrededor de 1 mg, y aumentarse hasta la dosis diaria recomendada o superior dependiendo de la respuesta global del paciente Se recomienda de manera adicional que los niños pacientes de

52

más de 65 años, y quienes padecen deterioro de la función renal o hepática reciban inicialmente bajas dosis cuando se les administra sistémicamente y que sea titulada en base a la(s) respuesta(s) individual(es) y nivel(es) sanguíneo(s). Puede resultar necesario usar dosificaciones fuera de estas escalas en algunos casos como resultara aparente para el experto en el arte. Además se observa que el clínico o médico tratante conocerá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia en conjunto con la respuesta individual del paciente.

Se puede emplear cualquier vía adecuada de administración para proporcionar al paciente una efectiva dosificación de óxido de metal activo electrónico o un derivado. La vía más adecuada en un caso dado dependerá de la naturaleza y severidad de la condición que está siendo prevenida, tratada o manejada. En una forma de realización donde se están tratando o manejando quemaduras o injertos de piel, los compuestos o composiciones se pueden administrar tópicamente.

En la práctica, el compuesto activo electrónico tal como un óxido de metal o su derivado se puede combinar como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un medio portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede tener una amplia variedad de formas y puede incluir una cantidad de componentes dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Las composiciones de la presente invención pueden incluir pero no limitarse a, suspensiones, soluciones y elixires, aerosoles, o portadores incluyendo, pero no limitándose a, almidones, azúcares, celulosa

5

microcristalina, diluyentes agentes de granulación lubricantes aglutinantes agentes desintegrantes y similares

Las formas adecuadas en las que los compuestos o composiciones activas electrónicas de la presente invención se pueden usar incluyen pero no se limitan a, polvo, granulo, copo solucion suspension emulsion pasta, pulverizacion en aerosol gel, pasta y sus combinaciones En una forma de realizacion preferida la forma es un polvo o una solucion Cuando los compuestos activos electrónicos se presentan en la forma de una solución, la solución puede ser acuosa no acuosa, o su combinación, preferentemente al menos parcialmente acuosa, más preferentemente sustancialmente acuosa En una forma de realización preferida, los óxidos de metal se presentan en una solución acuosa

Las composiciones de la invención se pueden aplicar tópicamente por ejemplo tanto directamente como un polvo cristales en polvo o gránulos o en otras formas no atomizables o atomizables Las formas no atomizables pueden ser formas semisolidas o solidas incluyendo un portador inherente a la aplicación topica y que tiene, preferentemente una viscosidad dinamica superior a la del agua. Las formulaciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, suspensiones emulsiones cremas ungüentos polvos linimentos balsamos y similares Si se desea, se pueden esterilizar o mezclar con cualquier agente auxiliar, portador o excipiente disponible por ejemplo tixotropos, estabilizadores agentes humectantes y similares Uno o mas agentes tixotropicos se pueden incluir en tipos y cantidades suficientes como para aumentar la adhesion de las composiciones

de la invencion aplicadas tópicamente sobre la piel de manera de inhibir o evitar la afluencia u otra perdida de la composición de la zona de tratamiento sobre la piel. Los vehiculos preferidos para preparaciones topicas no atomizables incluyen bases de unguento por ejemplo, polietilenglicol 1000 (PEG 1000) vehiculos oftalmicos convencionales cremas y geles asi como gelatina de petroleo y similares. En una forma de realización preferida, el portador incluye una gelatina de petroleo. En otra forma de realizacion preferida el portador se formula como una crema gel o loción. En otra forma de realización preferida, el portador es un 3 por ciento en peso del principio activo un 36 por ciento en peso del aceite mineral pesado, un 47 por ciento en peso de la gelatina de petróleo y un 14 por ciento en peso de Tivawax P que esta disponible de Tivian Laboratories, Inc de Providence RI. En aun otra forma de realización preferida, la composición puede ser un polvo seco tal como con un 5 por ciento en peso de principio activo y un 95 por ciento en peso de subgalato de bismuto. Estas preparaciones topicas tambien pueden contener emolientes, perfumes y/o pigmentos para aumentar su capacidad de aceptación para diversos usos.

Las composiciones tambien se pueden formular para administración parenteral por inyeccion (subcutánea, inyección de bolo, intramuscular o endovenosa, tal como por infusion) y se pueden distribuir en una forma de dosificación unitaria tal como un envase multidosis o una ampolla. Las composiciones del óxido de metal activo electronico o su derivado para administración parenteral pueden ser en la forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o similares en vehiculos acuosos u

oleosos, y además del principio activo pueden contener uno o mas agentes de formulación tales como agentes de dispersión agentes de suspensión agentes de estabilización, conservantes, y similares

En el caso de que se emplee la composición de inyección endovenosa o infusión, un escala de dosificación adecuada puede ser por ejemplo de alrededor de 0,5 mg (0,1 ppm) a alrededor de 1000 mg (200 ppm) de la dosis total, preferentemente de alrededor de 5 mg (1 ppm) a alrededor de 400 mg (80 ppm) En una forma de realización preferida, la dosis total puede ser de alrededor de 50 mg (10 ppm) a 200 mg (40 ppm) Se debe comprender que se puede administrar cualquier cantidad adecuada de la composición de acuerdo con la invención si es efectiva para prevenir tratar o manejar una o más condiciones descriptas en la presente

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse oralmente en discretas formas de dosificación unitarias farmacéuticas tales como cápsulas capsulas blandas de gelatina elástica comprimidos o atomizadores en aerosol cada una contiene una cantidad predeterminada de principio activo, como un polvo o granulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso una emulsión aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite Dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los metodos incluyen el paso de asociar el principio activo con el portador farmacéuticamente aceptable que constituye uno o mas ingredientes necesarios En general las composiciones se preparan mezclando uniforme e intimamente el principio activo con los portadores

líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario formando el producto en la presentación deseada. Los tipos adecuados de administración oral incluyen preparaciones sólidas orales tales como cápsulas o comprimidos o preparaciones líquidas orales. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas estándares acuosas o no acuosas.

Por ejemplo un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo opcionalmente, con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte agente de granulación, agente activo de superficie agente de dispersión o similares. Los comprimidos moldeados se pueden realizar moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. En una forma de realización, cada comprimido, cápsula o cápsula de gel contiene de alrededor de 0.5 mg a alrededor de 500 mg del principio activo, mientras en otra forma de realización cada comprimido contiene de alrededor de 1 mg a alrededor de 250 mg del principio activo. Sin embargo la cantidad de principio activo hallada en la composición puede variar dependiendo de la cantidad de principio activo a ser administrada al paciente.

Otra vía de administración adecuada es la liberación transdérmica, por ejemplo a través de un parche dérmico abdominal.

63

Los compuestos activos electronicos o sus derivados, se pueden formular como una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria de cápsula blanda de gelatina elástica empleando métodos convencionales bien conocidos en el arte tal como en Erbert, *Pharm Tech* 1(5) 44-50 (1977) Las clásicas cápsulas blandas de gelatina elástica, tienen una cáscara de gelatina globular de alguna manera más espesa que la de las cápsulas de gelatina dura donde una gelatina se plastifica mediante la adición de un agente plastificante por ejemplo glicerina, sorbitol o un poliol similar La dureza de la cascara de la capsula se puede modificar variando el tipo de gelatina usada y las cantidades de plastificante y agua. Las cascara de gelatina blandas pueden contener un conservante adicional, tal como metil y propilparabenos y ácido sórbico para prevenir el crecimiento de hongos si bien esto no es esencial ya que los compuestos y las composiciones de la invención proporcionan eficacia antifúngica. De esta manera en una forma de realizacion, la invencion incluye una composicion formulada como una cascara de gelatina con la composicion de la invención por ejemplo oxido de metal, completamente libre de conservantes agregados El principio activo se puede disolver o suspender en un vehiculo liquido o portador tal como aceites vegetales o minerales, triglicéridos agentes tensoactivos tales como polisorbatos o su combinación

En adición a las formas de dosificación comunes establecidas anteriormente, los compuestos de la presente invencion tambien se pueden administrar mediante medios de liberación controlada, dispositivos de

liberación o ambos, como los bien conocidos para el experto en el arte tales como los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos 3 845 770 3 916 899, 3 536 809, 3 598 123 4 008 719, 5 674 533, 5 059 595 5 591 767 5 120 548, 5 073 543, 5 639 476, 5 354 556 y 5 733 566 cuyas revelaciones se incorporan en la presente por expresa referencia. Estas composiciones farmacéuticas se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada del principio activo en la misma, usando por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variantes para proporcionar el perfil de liberación deseado otras matrices polímeras, geles membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas liposomas microesferas, o similares, o su combinación. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas disponibles para los expertos en el arte que incluyen las descritas en la presente se pueden seleccionar fácil y rápidamente para uso con las composiciones de la invención. De esta manera, las formas de dosificación unitaria únicas adecuadas para administración tópica u oral tales como geles lociones, cremas comprimidos capsulas cápsulas de gelatina *cuplets*, y similares que se adaptan para liberación controlada están comprendidas en la presente invención.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo en común en cuanto a mejorar la terapia con drogas con respecto a la que lograron sus contrapartidas mediante la liberación no controlada. De manera ideal el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada para el tratamiento médico se caracteriza

por un mínimo de sustancia de droga que se emplea para curar o controlar la condición en una mínima cantidad de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada pueden incluir 1) actividad extendida de la droga, 2) frecuencia de dosificación reducida y 3) mayor cumplimiento por parte del paciente.

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas de manera tal que inicialmente liberen una cantidad de droga que produzca rápidamente el efecto terapéutico deseado y que luego liberen en forma gradual y continua otras cantidades de droga para mantener este nivel de efecto terapéutico durante un período extendido de tiempo. Para poder mantener este nivel constante de droga en el cuerpo, esta debería liberarse según el tipo de dosificación a un ritmo que reemplace la cantidad de droga que está siendo metabolizada y excretada del cuerpo.

La liberación controlada del ingrediente activo puede estimularse con diversos inductores, por ejemplo el pH, la temperatura, enzimas, agua, u otros compuestos o condiciones fisiológicas. El término "componente de liberación controlada" en el contexto de la presente invención se define como un compuesto o compuestos, incluyendo polímeros, matrices poliméricas, geles, membranas permeables, liposomas, microesferas, o similar o una combinación de estos que facilita la liberación controlada del ingrediente activo (p.e. tetraóxido de platino u otro óxido de metal) en la composición farmacéutica.

Los preparados farmacéuticos o que aumentan el crecimiento de la piel que se usan en la presente invención incluyen óxidos metálicos

electrolíticamente activos o derivados de éstos, como el ingrediente activo y también pueden contener un acarreador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los derivados apropiados incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable es decir, cualquier sal preparada a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos solvatos, hidratos o clatratos de éstos. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son los ácidos nítrico sulfúrico láctico, glicólico salicílico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar por ejemplo de las clases de ácidos orgánicos alifáticos, aromáticos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplo de las cuales son los ácidos fórmico acético propiónico succínico, alcanfor sulfónico cítrico, fumárico glucónico, isotiónico, láctico málico mucico tartárico, para toluensulfónico glicólico, glucorónico maleico, furoico glutámico benzoico antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico embónico (pamoico), metansulfónico etansulfónico, pantoténico, benzensulfónico (bencilato), esteárico sulfanílico alginico galacturónico y similares. En particular se prefieren los ácidos láctico, glicólico y salicílico. Preferentemente las sales farmacéuticamente aceptables no incluyen sales que contengan haluros si está presente el tetraóxido de tetraplata, ya que se cree que estas sales facilitan la ruptura de la trama de óxido presente en los compuestos de óxido de plata de la invención.

EJEMPLOS

Estos y otros aspectos de la presente invención se pueden comprender en forma mas acabada haciendo referencia a los siguientes ejemplos sin ser éstos limitantes sino meramente ilustrativos de la forma de realización preferida de la presente invencion cuyo alcance está definido en las reivindicaciones anexadas

EJEMPLO 1 Método para el Tratamiento según la Invencion de las Ulceras de los Pies Inducidas por Diabetes

Se dividieron en dos grupos a veintiocho pacientes con úlceras en los pies inducidas por diabetes, cuyas edades iban de 45 años a 64 años Todos los pacientes recibían inyecciones de insulina y tenían diagnosticada diabetes Tipo I dependiente de insulina Mas aún, todos pacientes habían presentado el trastorno del pie diabético durante al menos diez días antes del tratamiento

El Grupo I incluyó a catorce pacientes en los cuales los cultivos hechos con hisopados de la piel ulcerada indicaban la presencia de bacterias (infección) El Grupo II incluyo a catorce pacientes en los cuales los cultivos hechos con hisopados de la piel ulcerada no indicaban la presencia de cantidades anómalas de bacterias (sin infección)

El tratamiento de los pacientes en ambos grupos consistió en la

aplicación de 200 mg de vaselina sólida, que contenía 3 % en peso de tetraóxido de tetraplata, dos veces por día en las llagas ulceradas durante un periodo de 30 días. Diariamente un dermatólogo evaluaba el estado en que se encontraba la piel de los pacientes.

Resumen de los resultados

Grupo I Dentro de las 48 horas a partir del inicio del tratamiento las llagas de los pies de los pacientes comenzaron a secarse. A las 72 horas las úlceras de todos los pacientes comenzaron a sanar en los bordes. Al cuarto día, mermo la inflamación de los tejidos enfermos, y para el sexto día las úlceras estaban completamente secas sin secreciones en superficie. Al décimo día, las úlceras de los pies de todos los pacientes habían desaparecido completamente. Los análisis de laboratorio indicaron que no había signos de infección en los pies de ningún paciente al décimo día.

Grupo II Dentro de las 24 horas a partir del inicio del tratamiento las llagas de los pies de los pacientes comenzaron a secar y sanar en los bordes sin secreción. Al tercer día las llagas de todos los pacientes se encontraban cubiertas con tejido sano nuevo. Al décimo día, las úlceras habían sanado y completaron el proceso de formación de tejido cicatrizal al 80%. Al día 14 del tratamiento todas las úlceras estaban 100% sanas sin signo alguno de infección.

El seguimiento continuo de ambos grupos durante un periodo

65

de 30 días indicó que no hubo reaparición de las úlceras

Las evaluaciones recién expuestas demostraron que el tratamiento con tetraóxido de tetraplata fue efectivo en la curación tanto de las infecciones asociadas con las úlceras inducidas por diabetes, como de las mismas úlceras. Sin enmarcarse en la teoría se cree que los compuestos de tetraóxido activo de la presente invención aceleraron el proceso de neovascularización del tejido afectado y facilitaron el tratamiento

EJEMPLO 2 Efecto de los Compuestos de la Invención en la Terapia de las Quemaduras

A catorce (14) pacientes de entre 11 años y 38 años se les diagnosticó que tenían lesión de tejido causada por contacto térmico. Estos pacientes fueron divididos en dos grupos y se quitaron todos los tratamientos previos antes de aplicar los tratamientos nuevos.

Grupo 1 A siete pacientes se les diagnosticó que tenían quemaduras de segundo grado con 20% del área de la piel del cuerpo, de gravedad moderada en las manos y los brazos. Estos pacientes habían recibido tratamiento anterior durante una semana. El tratamiento anterior convencional consistía en un compuesto estándar para tratar de quemaduras que incluía un 0.5 % en peso de solución de nitrato de plata, acetato de mafenidato, y un 1% de sulfadiazina de plata. Todos los pacientes presentaban invasión bacteriana incluyendo estreptococos y estafilococos.

El tejido en todos los pacientes tenía ampollas y exudados fibrinosos. A cada paciente se le aplicaron 200 mg de un unguento que contenía 3% en peso de tetraóxido de tetraplata y 97% en peso de vaselina sólida tres veces por día a las quemaduras en los brazos las cuales se cubrieron posteriormente con tres capas de vendajes de algodón. Se cubrieron las manos de cada paciente con guantes los cuales eran cambiados cada diez días que contenían 500 mg de ungüento (3% en peso de tetraóxido de tetraplata y 97% en peso de vaselina). Se hizo un seguimiento diario de los pacientes durante 30 días en el hospital sin ningún tratamiento ambulatorio y con análisis de laboratorio también de frecuencia diaria.

Grupo II A los otros 7 pacientes se les diagnosticó que tenían quemaduras de tercer grado con 40% a 65% de área de superficie corporal gravedad importante en ambas manos brazos pies y piernas. Todos los integrantes de este grupo recibieron el mismo tratamiento convencional anterior que los pacientes del Grupo I.

Grupo IIA Cuatro de estos pacientes tenían quemaduras con 40% de área de superficie corporal y resultados de laboratorio que no mostraban invasión bacteriana. Estos pacientes tenían curvas de temperatura y hemogramas normales y tenían superficies dérmicas que eran pálidas y anestésicas. Estos pacientes recibieron reemplazo de volumen electrolítico. Cada uno recibió 300 mg del mismo unguento mencionado anteriormente tres veces por día durante 30 días y sus manos tenían guantes que contenían 500 mg del mismo ungüento que eran recambiados cada diez días. Se efectuaban análisis de laboratorio cada semana.

Grupo IIB Tres de estos pacientes tenían quemaduras con 65% de area de superficie corporal e invasion bacteriana confirmada por análisis de laboratorio La curva de temperatura de cada uno estaba en la escala de 39.5 °C a 39.9 °C al inicio del tratamiento Los hemogramas de cada paciente mostraron una leucorritosis marcada y las superficies dermicas eran negras carbonizadas y coriáceas A todos los pacientes de este grupo se les practicaron escarotomias antes del tratamiento y la fiebre no desaparecio Este grupo recibió el mismo tratamiento que el citado Grupo IIA

Resultados

Grupo I En el transcurso de un periodo de 6 a 9 dias todos los pacientes vieron secar sus lesiones por quemadura y todas las ampollas y áreas eritematosas desaparecieron Hubo un exudado fibrinoso mínimo y ningun paciente tuvo fiebre Al dia 14 los hemogramas pasaron a ser normales Diez días más tarde es decir al día 24 se evaluaron las lesiones de las manos La piel habia sanado por completo y ya no habia mas exudado fibrinoso Los cultivos de piel eran normales y no se informo invasión bacteriana No se desarrolló necrosis en la piel de ninguno de los pacientes de este grupo y se preservaron todas las funciones de las articulaciones Ninguno de los pacientes tuvo que ser asistido en una sala de operaciones para limpieza, extirpación o desbridamiento de las heridas Aun después de seis meses de tratamiento convencional los resultados no igualaban a aquellos obtenidos tras 30 dias de tratamiento usando los compuestos y

metodos de la presente invencion

Grupo IIA Al décimo día, se quitaron los guantes de todos los pacientes y la piel de las manos estaba sana, sin signo alguno de necrosis. Se preservaron todas las funciones de las articulaciones y ningún paciente tuvo contracción del lecho de las heridas. No se requirieron escarotomías y ninguno de los pacientes desarrolló pérdida de sodio, hipopotasemia, hipocloremia, alcalosis o metemoglobinuria, siendo cada uno de éstas un efecto adverso que puede ocurrir en víctimas de quemaduras durante o tras el tratamiento convencional. En un periodo de entre 13 y 20 días, la piel dañada de todos los pacientes de este grupo pasó a ser normal tanto en su color como en la textura. No hubo invasión bacteriana tras el tratamiento y los análisis de laboratorio eran normales.

Grupo IIB Al décimo día, se quitaron los guantes de todos los pacientes y la piel de las manos había sanado aproximadamente en un 50%. Al día 20 se quitaron los guantes nuevamente y la piel dañada había sanado por completo sin signo alguno de necrosis. Toda la piel de los pacientes desarrolló contracción en el lecho de la herida, pero se preservaron todas las funciones de las articulaciones. Alrededor de un tercio de los pacientes desarrolló pérdida de sodio e hipopotasemia, pero ninguno desarrolló hipocloremia, alcalosis o metemoglobinuria. Durante un periodo de 23 a 28 días, la piel lastimada en todos los pacientes de este grupo se secó por completo y los análisis de laboratorio no indicaron la presencia de invasión bacteriana. No hubo fiebre y la piel negra, carbonizada y coriácea se transformó en piel normal. Los pacientes de este grupo continuaron con

seguimiento fuera del hospital para evaluar las contracciones en el lecho de las heridas examinar la aparición de celulitis en la piel y considerar la terapia de escisión

Conclusiones

El preparado según la presente invención usado para el tratamiento de quemaduras de segundo grado con 20% de área de superficie corporal, moderadamente grave con invasión bacteriana pareció eliminar el 100% de las bacterias y sanar la piel dañada en un tiempo record de 10 días. El uso de guantes rellenos con un compuesto preparado según la invención, para tratar quemaduras de manos curó estas quemaduras más rápidamente que cualquier tratamiento convencional para quemaduras de mano. El preparado de la invención también evitó la invasión bacteriana de las lesiones por quemadura de la piel que no presentaban invasión bacteriana evitó la necrosis de la piel en quemaduras y aumentó la velocidad de curación de los tejidos causada por quemaduras por el contacto térmico. Con respecto a las quemaduras de tercer grado el preparado de la invención ocasionó pérdidas de sodio e hipopotasemia pero ayudó a preservar las funciones de las articulaciones.

EJEMPLO 3 Preparados de la invención comparados con los

convencionales

Se condujo un estudio comparativo del tetraóxido de tetraplata, preparado según la presente invención con un óxido de plata monovalente convencional Benchmark Analytics of Center Valley PA, un laboratorio certificador autorizado, evaluó la eficacia de 2 ppm de cada compuesto contra *E coli*. Un cultivo de 100 000 UFC/ml exhibía una mortalidad del 43%, es decir de 43 000 en 10 minutos de tiempo de contacto con el preparado de la invención comparado con una reducción del 37.3% con el óxido de plata convencional de un cultivo de 75 000 UFC/ml bajo las mismas condiciones. Como el tetraóxido de tetraplata contiene un 87% en peso de plata y el óxido de plata convencional contiene un 93% en peso de plata la plata no parece ser la responsable primaria de la eficacia del preparado de la invención. De hecho cuando uno ajusta los resultados a un contenido de plata de 2 ppm el tetraóxido de tetraplata mata 49 000 y los compuestos convencionales matan sólo 30 000 calculados cada uno para un cultivo de 100 000 UFC/ml de *E coli*. Así se cree que la eficacia antibacteriana del preparado de la invención facilita el tratamiento o manejo de las quemaduras. En una forma de realización el compuesto electrónicamente activo puede inhibir o impedir una invasión bacteriana o de otros patógenos en las quemaduras o injertos de piel lo que puede facilitar la curación.

21

Teniendo en cuenta todos los datos descritos en los ejemplos 1 a 3 mencionados anteriormente el mecanismo de curación asociado con el uso de los óxidos de metal de la invención para tratar y manejar al menos algunas enfermedades de la piel sin limitación teórica parece involucrar otros mecanismos que van mas allá de la simple inhibición o eliminación de patógenos y la cura de infecciones que tienden a agravar la enfermedad y retardar el proceso natural de curación. La información obtenida indica que la curación tiene lugar aún en casos en los que no hay un recuento bacteriano anómalo o infección evidente. Esto sugiere que los compuestos electrónicamente activos pueden actuar además contra auto-anticuerpos que gatillan reacciones autoinmunes asociadas con el tejido enfermo así como también contra otras enfermedades o trastornos patógenos tales como las enfermedades o trastornos circulatorios o neurológicos.

EJEMPLO 4 Método para tratar según la presente invención enfermedades dermatológicas

Una mujer de 28 años con residencia en América Central tuvo un erupción rojiza en el muslo causada por una enfermedad dermatológica tropical desconocida. Se curó de este trastorno mediante la aplicación en el área afectada de un polvo liviano de 20 mg de un compuesto de Ag_4O_4 en cristales. Episodios similares en el pasado no pudieron ser curados por otros preparados dermatológicos que se vendían como cura para la mencionada

afección

EJEMPLO 5 Metodo para tratar segun la presente invencion infecciones por hongos

Una mujer de 27 años tenia una infección por hongos en el ombligo. Se curó en el transcurso de 24 horas con aplicaciones directas en el área afectada de 20 mg de un compuesto de Ag_4O_4 en cristales.

EJEMPLO 6 Metodo para tratar llagas por herpes simplex segun la presente invencion

Una mujer de alrededor de 30 años había sufrido de llagas recurrentes, provocadas por el frío durante cinco años. Esta mujer declaró en una comunicación escrita: "he tratado con cada medicamento de venta libre para este trastorno sin tener siquiera un mínimo de éxito. Hasta he probado el tratamiento de cinco veces al día durante cinco días para el herpes, que mi doctor me indicó obteniendo resultados desalentadores". Esta persona probó varias concentraciones de Ag_4O_4 dispersado en vaselina sólida. Todos los preparados redujeron la gravedad y duración de la infección por herpes simplex. A la mujer se le dio una formulación final de 10 000 ppm de Ag_4O_4 dispersado en vaselina sólida blanca, es decir 1% en peso de tetraóxido de tetraplata con 99% en peso de vaselina. En varios casos la aplicación rápida del ungüento frente a la aparición de una llaga

producida por el frío resulto en la desaparicion de la llaga al dia siguiente
 Por otro lado si no se las trataba con rapidez, se controlaba a las llagas en un
 lapso de 36 horas hecho que resultó en una mejoria notablemente superior a
 la de los tratamientos previos usados por la paciente

EJEMPLO 7 Metodo para tratar la comezon segun la presente invención

Una mujer de 82 años habia sufrido durante seis meses una comezón vaginal externa que no respondía a los tratamientos La aplicacion de ungüento de Ag4O4 dispersado en vaselina sólida (como se describio en el Ejemplo 6) curó la afeccion

EJEMPLO 8 Método para tratar el herpes simplex según la presente invencion

Se distribuyeron veintidós muestras de ungüento de Ag4O4 como en el Ejemplo 6 a diferentes individuos que sufrían afeccion por herpes simplex Cada uno se aplico el ungüento Aunque no hubo intento por parte de estos individuos de registrar la condición exacta en que se encontraban y la gravedad del herpes antes del tratamiento la totalidad de los 22 casos se curaron dentro de un lapso de 48 horas

EJEMPLO 9 Metodo para tratar el herpes zoster según la presente

invención

Habiendo tenido éxito en el tratamiento del herpes simplex se decidió probar el ungüento de Ag4O4 contra el herpes zoster patógeno asociado con la aparición de la llamada culebrilla. De acuerdo con esto un hombre de 67 años se aplicó el ungüento del Ejemplo 6 tres veces al día durante dos días tiempo tras el cual la afección causada por el herpes zoster le desapareció por completo.

EJEMPLO 10 Método para tratar el acné según la presente invención

Dos individuos, uno del sexo masculino y el otro de sexo femenino de 33 y 48 años respectivamente, que estaban sufriendo una afección acnéica externa trataron su piel tres veces por día con el ungüento de Ag4O4 preparado según lo expuesto en el Ejemplo 6. El acné se curó completamente después de dos días de aplicación del ungüento.

EJEMPLO 11 Método para tratar el virus herpes oral según la presente invención

Quince pacientes de entre 30 y 35 años a los que se les había diagnosticado virus herpes oral, fueron divididos en dos grupos. El Grupo I tenía cinco pacientes que sufrían de brotes virales orales graves con una frecuencia de recurrencia de 21 a 28 días. El tamaño de las llagas de herpes

5
1

iba de 3.5 mm a 5 mm. En el Grupo II había diez pacientes que sufrían de brotes virales orales normales con una frecuencia de recurrencia de 28 a 42 días. El tamaño de las llagas por herpes oscilaba entre 1.25 mm y 1.75 mm. A ambos grupos se les aplicó en las áreas afectadas una cantidad que varió entre 50 mg y 200 mg de ungüento, que contenía 3% en peso de tetraóxido de tetraplata y un 97% en peso de vaselina sólida. Los integrantes del Grupo I se aplicaron el ungüento (dentro de un lapso de 12 horas) después de que las llagas por herpes se abrieron en la piel y formaron ampollas. Al Grupo II se lo dividió en dos subgrupos. El Grupo II A se aplicó el ungüento (dentro de un lapso de 12 horas) después de que las llagas por herpes se abrieron en la piel y formaron ampollas. El Grupo II B se aplicó el ungüento entre 4 y 12 horas antes de que las llagas por herpes se abrieran en la piel y formaran ampollas. La aplicación se efectuaba dos veces al día. Los pacientes informaban diariamente los efectos farmacológicos. Se observó diariamente el crecimiento del tamaño de la lesión herpética durante cinco días, así como se observó y registró la frecuencia de recurrencia.

Resumen de los resultados

✓

Grupo I. En el transcurso de 24 a 48 horas todos los pacientes vieron que sus llagas por herpes remitieron y se secaron. Para el tercer día las llagas ya no eran visibles y la piel había sanado. Todos los pacientes exhibieron un mayor tiempo de recurrencia de entre 32 días a 44 días, excluyendo un paciente que no tuvo recurrencia por ocho meses. El tamaño

de las llagas por herpes en la recurrencia fue significativamente menor oscilando estas entre 2.2 mm y 3.5 mm

Grupo II A En el transcurso de 24 a 48 horas todos los pacientes a los que sus llagas por herpes se curaron y se secaron para el tercer día, las llagas ya no eran visibles y la piel había sanado. Todos los pacientes exhibieron un tiempo de recurrencia mayor de 34 a 50 días. El tamaño de las llagas por herpes en la recurrencia fue significativamente menor siendo estas de 0.8 mm a 1.4 mm

Grupo II B En un periodo de 24 horas a 48 horas todos los pacientes experimentaron retención del herpes y nunca se gemaron en la piel formando ampollas. Para el final del día dos no había ningún signo de llagas por herpes. Los pacientes no experimentaron la menor molestia en el área donde habrían aparecido las ampollas. Todos los enfermos exhibieron un tiempo de recurrencia más prolongado de 36 días a 62 días. El tamaño de las llagas por herpes en la recurrencia varió entre 0.7 mm y 1.6 mm

Conclusiones

El tetraóxido de tetraplata usado como un unguento topológico (1) eliminó las llagas provocadas por el virus herpes oral en un periodo de 48 horas contado a partir del momento de la primera aplicación (2) extendió el periodo de recurrencia del ciclo de gemación del virus herpes, y (3) impidió que el virus herpes gemara a la piel cuando se empleó antes de que ocurriera el brote

iniciado el tratamiento, habían cedido los signos de irritación de las áreas de la piel. Después de 48 horas, habían desaparecido los signos de irritación y las lesiones ya no eran visibles. No se informaron efectos secundarios. Después de 5 días se interrumpió el tratamiento de todos los pacientes pero el grupo fue evaluado diariamente para controlar la recurrencia de las lesiones. Dos de los enfermos presentaron reaparición de las lesiones hacia el día veinticuatro, pero éstas eran más pequeñas y con menor irritación que las originales. En dos de estos pacientes se reanudó el tratamiento y después de 24 horas las lesiones desaparecieron.

Grupo II. A las 12 horas del inicio de la aplicación de la vaselina sólida pura a las áreas de piel afectadas no hubo signos de mejoría de la piel. Después de 23 días las lesiones permanecieron constantes. Después de 29 días las lesiones gradualmente exhibieron mayor irritación sin signo de curación de la dermatitis atópica.

Las pruebas anteriores demostraron que el tratamiento con tetróxido de tetraplata fue efectivo en la mayoría de los pacientes, para la curación de la dermatitis atópica dentro de las 24 horas de iniciado y que el tratamiento pareció detener la reacción autoinmune de la dermatitis atópica local. Evitó las infecciones típicamente causadas por esta enfermedad y redujo el riesgo de nuevas lesiones durante el período de tratamiento. Las presentes formulaciones fueron efectivas para revertir la enfermedad cuando recidivó aumentando el período de recesión de la patología.

EJEMPLO 13. Método para tratar de acuerdo con la invención la

psoriasis y enfermedades relacionadas

Veinticuatro pacientes de edades entre los 13 años y 40 años recibieron el diagnóstico de psoriasis, mostraban irritación, escamosidad y tanto el signo de Auspitz como el fenómeno de Koebner. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con esteroides tópicos y eran transmisores genéticos de la psoriasis. Los pacientes se dividieron en dos grupos.

El Grupo I tenía 12 pacientes en los que la psoriasis había sido diagnosticada menos de 60 días antes del tratamiento. Se aplicó una vaselina sólida que contenía 3% en peso de tetróxido de tetraplata en 200 g a las áreas de la piel afectadas dos veces al día durante 30 días y cada paciente fue evaluado por un dermatólogo dos veces por día durante el ensayo con un control continuo durante los 30 días de tratamiento.

El Grupo II tenía 12 pacientes que recibieron el diagnóstico con anterioridad a los 60 días previos al tratamiento. La enfermedad en este grupo fue más grave que en el Grupo I y la mayoría habían padecido psoriasis durante muchos años; algunos exhibían enfermedad extensa en la espalda. Todos sufrían la enfermedad desde la infancia. Este grupo fue tratado con el mismo protocolo que el Grupo I y fue evaluado tres veces por día por un dermatólogo.

Resumen de los resultados

Grupo I. Al décimo día de tratamiento, las placas psoriásicas y las áreas inflamadas de la piel tratada, comenzaron a curarse. El vigésimo

día los signos de Auspitz habían desaparecido en todos los pacientes. Las lesiones papuloescamosas eran escasamente visibles y el tejido lesionado había iniciado el proceso de granulación en los bordes. Hacia el día 22, los cambios inflamatorios en las placas eran mínimos. El día 27 las placas psoriásicas presentes en la piel enferma habían desaparecido en todos los pacientes. El día 30 las placas psoriásicas comenzaron el proceso de resolución. Hacia el día 35 la piel de todos los pacientes estaba curada y se había iniciado el proceso de repigmentación de la piel.

Grupo II. El vigésimo día de tratamiento se había iniciado el proceso de curación de todos los pacientes, lo que se puso en evidencia por la resolución de las placas psoriásicas y la aparición de nuevo tejido. Todas las placas estuvieron rodeadas por tejido nuevo sano y había comenzado un proceso claro de restitución. Hacia el día 28 las lesiones papuloescamosas eran de menor tamaño y los signos de Auspitz ya no eran visibles. Al día 30 el fenómeno de Koebner había desaparecido en todos los pacientes. Hacia el día 35 las placas psoriásicas eran muy pequeñas y no eran perceptibles en ningún paciente.

La prueba anterior demostró que la aplicación tópica del tetróxido de tetraplata a las áreas de la piel afectadas de los pacientes con psoriasis se curaron y/o se controlaron en forma efectiva, es decir curación de placas psoriásicas y de lesiones papuloescamosas compatibles con el diagnóstico de psoriasis. La prueba también demostró que el tiempo de recuperación se basa sobre la extensión de la lesión psoriásica. Se cree

tambien que la aplicacion de los compuestos de la invencion deberia estar acompañada por una crema humectante u otra locion, en los casos de tratamiento de la psoriasis para ayudar a reducir o evitar la sequedad de los tejidos enfermos

EJEMPLO 14 Tratamiento de la Tinea versicolor de acuerdo con la invención

Veinte pacientes de entre 24 y 35 años recibieron diagnóstico de Pitiriasis versicolor (Tinea versicolor), sobre la base del examen microscópico de los tejidos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos

El Grupo I tenía 10 pacientes seleccionados al azar. Se les aplicó vaselina sólida con 3% en peso de tetróxido de tetraplata en una dosis de alrededor de 100 mg a todas las áreas afectadas de cada paciente dos veces por día.

El Grupo II fue un grupo control formado con los 10 pacientes restantes. Este grupo recibió la aplicación dos veces por día de aproximadamente 100 mg de vaselina sólida, sin tetróxido de tetraplata añadido en las áreas afectadas de la piel.

Se hicieron observaciones en ambos grupos durante 7 días, con evaluaciones a los 30 días para asegurarse de que no hubiese cambios adicionales en la patología.

Resumen de los resultados

Grupo I Dentro de las 48 horas de iniciado el tratamiento las lesiones pardo oscuro de los pacientes comenzaron a cambiar de color Hacia el cuarto día, todas las lesiones dérmicas del cuello el torax y el estómago habían desaparecido El quinto día no hubo lesiones visibles la piel estaba libre y limpia de manchas o marcas provocadas por la enfermedad Los pacientes fueron evaluados durante ese periodo sin que se informaran cambios adicionales

Grupo II Los pacientes no experimentaron cambio alguno en su estado en los 30 días Se hizo una prueba microscópica al final de los 30 días y las lesiones estaban iguales

Las pruebas anteriores demostraron que el tratamiento con tetroxido de tetraplata fue efectivo contra el hongo *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*) que se cree es el agente causante de la Tinea versicolor

Sobre la base de los datos de las pruebas descritas en los Ejemplos 4 14 precedentes el mecanismo de curacion asociado con el empleo del tetróxido de tetraplata para tratar y curar al menos algunas enfermedades de la piel sin estar limitado por la teoria, parece implicar mecanismos distintos que la simple inhibición o muerte de los patógenos, y la curacion de las infecciones que tienden a agravar la enfermedad y retrasar el proceso normal de curacion Los datos indican que la curacion se lleva a cabo aun en los casos en los que no hay cantidades anormales de bacterias o infeccion evidente Esto sugiere que el tetróxido de tetraplata podría actuar también contra los autoanticuerpos que gatillan las reacciones autoinmunes

82

asociadas con en tejido enfermo así como contra otras condiciones o enfermedades no patógenas tales como afecciones o enfermedades circulatorias o neurológicas

Si bien en la Descripción Detallada precedente se han descrito las formas de realización preferidas de la invención, se comprenderá que la invención no está limitada a las formas de realización presentadas sino que es capaz de numerosos rearrreglos y modificaciones de partes y elementos sin apartarse del espíritu de la invención. Se comprenderá además que los detalles químicos / farmacéuticos de las composiciones y métodos de prevención tratamiento o enfoque citados aquí pueden ser ligeramente distintos o modificados por cualquier persona con habilidades ordinarias en la disciplina, sin apartarse de la invención que se reivindica

3

REIVINDICACIONES

1 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de tetroxido de tetraplata o un derivado farmacéuticamente aceptable de este intrínsecamente libre de persulfato añadido

2 La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la cual la cantidad es de entre 50 ppm y 500 000 ppm

3 La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un acarreador tal que la composición esté adaptada para la administración tópica o transdérmica

4 La composición farmacéutica de la reivindicación 3 adaptada para la administración tópica y en la cual el acarreador comprende a la vaselina sólida o a un agente tixotrópico suficiente como para aumentar la adherencia de la composición a la piel sin pérdida excesiva

5 La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en forma de un polvo o una pluralidad de cristales o gránulos de polvo

6 Un método para prevenir tratar o abordar una o mas enfermedades dermatológicas de la piel en la piel del paciente que comprenden la administración , a la piel de tetróxido de tetraplata, o un derivado de este farmacéuticamente aceptable que este esencialmente libre de persulfato añadido en cantidades y durante un lapso terapéuticamente efectivo para tratar esta enfermedad o estas enfermedades

7 El método de la reivindicación 6, que comprende en forma adicional un medio acarreador en el cual el tetróxido de tetraplata o un

derivado de éste se disperse en el cual la cantidad terapéuticamente efectiva sea de entre 50 ppm y 500 000 ppm sobre la base del peso del medio acarreador

8 El método de la reivindicación 6 en el cual el compuesto de tetroxido de tetraplata o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste comprende adicionalmente un agente tixotropico suficiente para aumentar la adherencia de la composición a la piel sin pérdida excesiva, y la composición se administra en forma tópica directamente a la piel

9 El método de la reivindicación 6 en la cual el tetroxido de tetraplata o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, se administra en forma de polvo y la cantidad terapéuticamente efectiva esta entre 400 ppm y 100 000 ppm

10 El método de la reivindicación 6, en el cual la enfermedad de la piel es causada por un estado no patógeno que comprende una o mas enfermedad autoinmune una enfermedad circulatoria o una enfermedad neurológica

11 El método de la reivindicación 6 en el cual la enfermedad de la piel que se previene se trata o se aborda comprende al menos una entre las siguientes eccema psoriasis, dermatitis, úlceras herpes zoster, erupciones llagas posturales ulceraciones por el frio, ampollas, forúnculos herpes acné granitos irritacion de la piel fisuras en la piel, comezón de la piel descamación de la piel erupciones por el calor lepra, tuberculosis dermica y

12 El método de la reivindicación 8 en el cual la administración

45

comprende la aplicación de tetroxido de tetraplata o un derivado farmacéuticamente aceptable de este a la piel a un nivel de dosis de alrededor de 10 mg a 500 mg por cm² de superficie de la piel

13 Un método para facilitar o aumentar el crecimiento de la piel del paciente, el cual comprende la administración de al menos un compuesto electrónicamente activo o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste que tenga al menos dos cationes polivalentes, uno de los cuales tenga al menos un segundo estado de valencia diferente para abordar o tratar la enfermedad o un síntoma de ella, en una cantidad y por un periodo que sea terapéuticamente efectivo para facilitar el crecimiento aumentado de la piel

14 El método de la reivindicación 13 en el cual el paciente es un mamífero y en el cual la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de los compuestos electrónicamente activos administrados sea de entre 1 ppm a 500 000 ppm

15 El método de la reivindicación 14 en el cual el mamífero es un ser humano y en el cual al menos uno de los compuestos electrónicamente activos es un óxido metálico y se administra en forma tópica o transdérmica

16 El método de la reivindicación 15 en el cual el método comprende en forma adicional la administración de al menos un agente terapéutico adicional diferente presente en una cantidad suficiente como para facilitar o aumentar el tratamiento o el abordaje de la enfermedad

17 El método de la reivindicación 16 en el cual al menos un agente terapéutico adicional se administra en forma concurrente con al

menos un compuesto óxido metálico electrónicamente activo

18 El método de la reivindicación 13, en el cual el compuesto electrónicamente activo comprende al menos alguno entere óxido Bi(III V), óxido Co(II III), óxido Cu(I,III) óxido Fe(II,III) óxido Mn(II,III), y óxido Pr(III,IV), o un derivado farmacéuticamente aceptable de ellos

19 El metodo de la reivindicación 13 que adicionalmente comprende la combinacion de al menos un compuesto electronicamente activo con un medio acarreador antes de la administracion al paciente en el cual el acarreador comprende vaselina sólida o un agente tixotrópico suficiente como para aumentar la adherencia de la composición a la piel sin una pérdida excesiva

20 El método de la reivindicación 13, en el cual la composición se administre en forma topica directamente a la piel en forma de un polvo

21 El método de la reivindicación 13 en el cual la administración comprende la aplicación de al menos un compuesto electrónicamente activo a la piel a un nivel de dosis de entre alrededor de 10 mg a >100 mg por cm² de superficie de la piel y en el cual la facilitación o el incremento del crecimiento de la piel comprende el tratamiento o abordaje de una quemadura o un injerto de la pile o un síntoma de estos

22 Una composicion que promueva el crecimiento de la piel que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto electronicamente activo o un derivado farmaceuticamente aceptable de este que tenga al menos dos cationes polivalentes al menos uno de los cuales tenga un primer estado de valencia y al menos uno de los

78
cuales tenga un segundo estado de valencia diferente para tratar o abordar la enfermedad o un sintoma de ésta, en una cantidad tal y por un periodo tal que resulte terapéuticamente efectiva como para facilitar o incrementar el crecimiento de la piel

23 La composición que incrementa el crecimiento de la piel de la reivindicación 22 en la cual al menos un compuesto electrónicamente activo comprenda un óxido metálico, y la cantidad sea de aproximadamente 1 ppm a 500 000 ppm, y comprenda en forma adicional un acarreador tal que la composición se adapte a la administración tópica

24 La composición que incrementa el crecimiento de la piel de la reivindicación 23 en la cual el acarreador comprende a la vaselina sólida o a un agente tixotrópico suficiente como para aumentar la adherencia de la composición a la piel sin excesiva pérdida

25 La composición que incrementa el crecimiento de la piel de la reivindicación 22 en la forma de un polvo o una pluralidad de cristales o gránulos de polvo

26 La composición que incrementa el crecimiento de la piel de la reivindicación 23 en la cual el óxido metálico comprenda al menos uno entre el de bismuto, cobalto, cobre, manganeso, plata o praseodimio

27 La composición que incrementa el crecimiento de la piel de la reivindicación 26 en la cual el óxido metálico comprenda al menos uno entre óxido Bi(III V), óxido Co(II III), óxido Cu(I III), óxido Fe (II,III), óxido Mn(II,III), u óxido Pr(III IV)

28 La composición que incrementa el crecimiento de la piel de la

reivindicacion 22 que comprenda en forma adicional a un agente oxidante presente en una cantidad suficiente como para aumentar la eficacia del compuesto activo pero insuficiente como para provocar irritación de la piel

29 Un vendaje para heridas que comprenda la composición de la reivindicacion 22

30 El vendaje para heridas de la reivindicación 29, en el cual el vendaje para heridas comprenda bandas adhesivas rollo de venda de algodón o un polímero del tipo de la gelatina

COMPOSICIONES PARA FACILITAR EL CRECIMIENTO DE LA PIEL Y MÉTODOS Y ARTÍCULOS QUE LAS EMPLEAN

Los compuestos que aumentan el crecimiento de la piel y las composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto electrónicamente activo o un derivado farmacéuticamente aceptable de él que tenga al menos dos cationes polivalentes al menos uno de los cuales tenga un primer estado de valencia y al menos uno de los cuales tenga un segundo estado de valencia diferente del anterior. Los compuestos preferidos incluyen al óxido Bi(III V) óxido Co(II III) óxido Cu(I III) óxido Fe (II,III) óxido Mn(II,III) y óxido Pr(III,IV) y al óxido Ag(I III) o una combinación de ellos. Estos compuestos pueden estar en estado cristalino porque tienen cationes metálicos de dos valencias o estados electrónicos diferentes en el cristal inorgánico. Están incluidos también los artículos que contienen estas composiciones tales como los vendajes para heridas y los métodos para facilitar o incrementar el crecimiento de la piel que emplean a dichos compuestos composiciones y artículos como los destinados al tratamiento o manejo de las quemaduras o los injertos de piel. Además las composiciones farmacéuticas que incluyen al tetroxido de tetraplata (Ag_4O_4), tal como la forma cristalina, y los métodos de empleo de estas composiciones para la prevención el tratamiento y el enfoque de varias afecciones y enfermedades dermatológicas. En una forma de realización estas composiciones están intrínsecamente libres de persulfatos añadidos. Estas afecciones y

enfermedades dermatológicas que pueden prevenirse, tratarse o manejarse con las composiciones de la invención varían y pueden incluir pero no se limitan al eccema, psoriasis dermatitis úlceras de la piel inducidas por enfermedades enfermedades tropicales no definidas herpes zoster erupciones úlceras posturales, úlceras por el frío ampollas forúnculos herpes simples acné granitos irritaciones de la piel agrietamiento de la piel comezon descamacion y verrugas

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 83 []
- Resumen 25 []
- Comprobante de Pago 4 []
- Poder cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente si reivindica prioridad señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2 3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C Colombia



97
92

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU

REFERENCIA	Radicación No	00-80126
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	0476
	Folios	001

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le comunica que

Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art 26-k Dec 486/2000)

Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el certificado de existencia y representación legal de la sociedad solicitante

Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00)

El interesado debe informar la dirección del solicitante debido a que en la solicitud no aparece la misma (Art. 27-b D 486/00)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No 210 del 15 de enero del 2001

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

22 FEB 2021

Se recuerda al interesado que debe presentar dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y en los casos en que haya lugar la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E-mail Info@sic.gov.co
Bogotá, D C Colombia