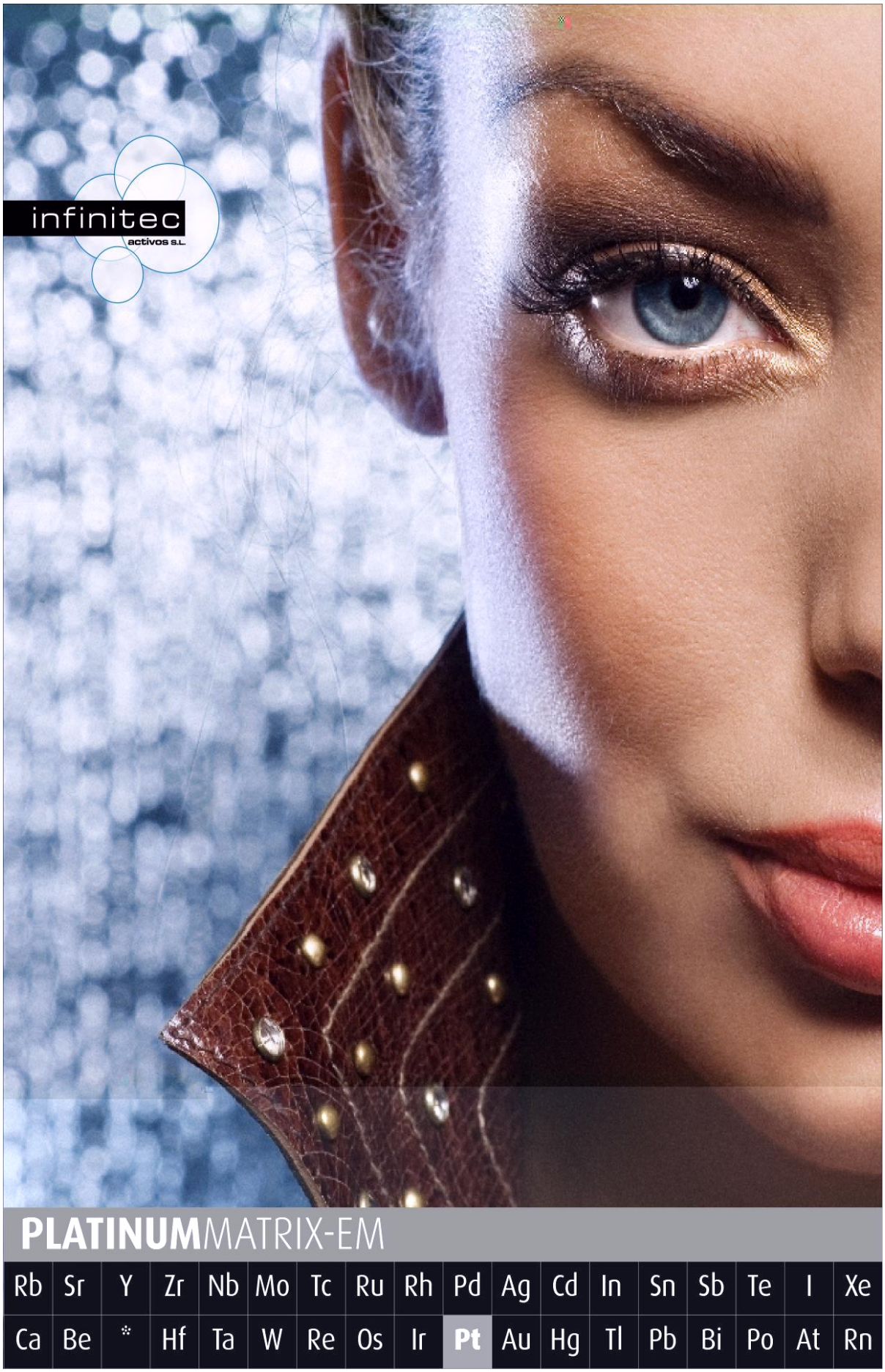

infinitec
activos s.l.
PLATINUMMATRIX-EM
Rb Sr Y Zr Nb Mo Tc Ru Rh Pd Ag Cd In Sn Sb Te I Xe
Ca Be * Hf Ta W Re Os Ir Pt Au Hg Tl Pb Bi Po At Rn

Platinum Matri-xem

Cod. NP0003

Introducción 2
- **Colágeno. Definición y estructura 2**
- **Síntesis peptídica y nanotecnología con partículas de oro. Sinergia 4**

Nano partículas de platino 4
- **Nanociencia 4**
- **Nanopartículas aplicadas a la Ciencia de la Vida 5**
- **Nanopartículas metálicas 5**
- **Nanopartículas de platino 6**
- **Nanopartículas bioconjugadas 6**

Síntesis peptídica 7

Matriz extracelular 8

TGF-beta 9

Matri-xem 10
- **Definición 10**
- **Efectos de Matri-xem en la matriz extracelular 10**
- **¿Cómo funciona Matri-xem? 10**
- **Matri-xem, caminos de señalización 11**

Platinum Matri-xem 12

Aplicaciones cosméticas 12

Dosificación 12

Nombre INCI 12

Test de eficacia 13
- **Síntesis de colágeno III 13**
- **Síntesis de colágeno I 14**

Estudios toxicológicos 15
- **Citotoxicidad 15**
- **Het-Cam 15**
- **RIPT test 15**
- **Genotoxicidad 15**

Bibliografía 16

INTRODUCCIÓN

Colágeno. Definición y estructura

El colágeno es la mayor proteína estructural de la piel, teniendo en cuenta que supone el 90% de la proteína en la piel de humana. Está constituido por una familia de moléculas con diferentes acciones biológicas que incluyen la morfogénesis, reparación tisular, adhesión celular, migración celular, quimiotaxis y agregación.

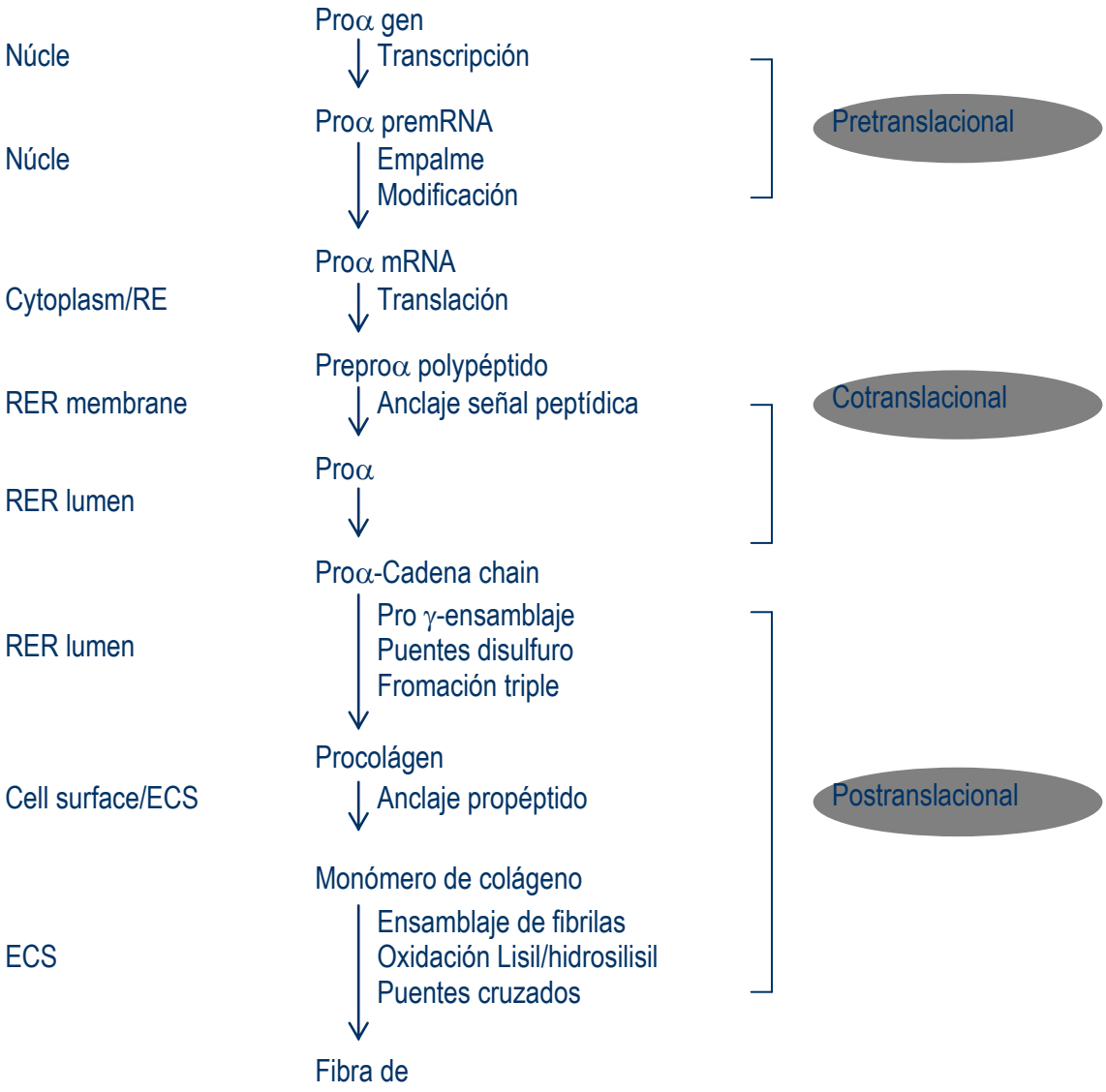
La estructura molecular única del colágeno le aporta una elevada resistencia a ataques proteolíticos no específicos en la matriz extracelular, en la que aporta diversas funciones estructurales. El colágeno se encuentra en la mayor parte de organismos multicelulares, incluyendo invertebrados (Bornstein & Traub, 1979).

El colágeno, un “bloque constructor” en los animales, es reconocido como una proteína estructural. Tiene una naturaleza fibrosa y es el mayor componente del tejido conectivo, que forma una funda en la musculatura y que permite la unión de esta con los huesos por medio de tendones, o que permite la unión de elementos esqueletos conjuntamente a través de cartílagos. También forma parte de las proteínas que se encuentran en el cuero y en la piel.

Cuando se extrae del cuero, tendones, cartílagos y huesos, el colágeno deviene el primer componente del “pegamento”. Es bien conocida la función de soporte y conexión de las proteínas fibrosas. Están constituidas por fibras delgadas y largas de aminoácidos unidos de forma covalente en secuencias específicas. Esta secuencia permite que el colágeno tenga una configuración y fortaleza que es consecuencia de puentes de hidrógeno intramoleculares. En 1950, Linus Pauling, Robert B. Corey y H. R. Branson determinaron que el colágeno es una molécula enrollada fuertemente sobre si misma formando una segunda estructura terminada en hélice. Aproximadamente la mitad de los aminoácidos del colágeno son glicina y alanina, los aminoácidos más pequeños; esto permite al colágeno enrollarse de tal manera que los aminoácidos pequeños estén en la parte central, mientras que los menos movibles, como por ejemplo la hidroxiprolina, están fuera. La hidroxiprolina le da rigidez a la estructura enrollada.

Esta configuración del colágeno es única, ya que en la mayor parte de las proteínas, como la albúmina y la caseína, no tienen fibras. Este tipo de proteínas no tienen una gran cantidad de aminoácidos capaces de producir hélices; la elevada cantidad de ácido glutámico y aspártico de que disponen les permite crear fuerte puentes de hidrógeno entre moléculas, pero no les permite crear enrollamientos en su cadena.

La biosíntesis del colágeno es un proceso complejo en el que participan síntesis de polipéptidos procolágenos, así como una serie de eventos intracelulares y extracelulares que llevan a la formación de una unidad funcional, la fibra de colágeno. Los pasos que se siguen se conocen mucho mejor en el caso del colágeno tipo I, que se utiliza como prototipo.



La síntesis de polipéptidos de procolágeno se produce como la mayor parte de los mecanismos de síntesis de proteínas secretoras en células eucariotas. Algunas de las modificaciones , como por ejemplo ka hidroxilación de los residuos prolil y lisil, tienen lugar cuando las cadenas polipéptidicas entran en el lumen del retículo endoplasmático. Después de la liberación completa de las cadenas polipeptídicas, la Terminal carboxil se asocia par formar puentes disulfuro que rápidamente conllevan a la formación de la triple hélice molecular, y es en este punto cuando ya está lista para su secreción vía el complejo de Golgi.

Cuando el procolágeno entra en el espacio extracelular (ECS), las regiones amino- y carboxi-terminal son secuencialmente unidas para formar monómeros de colágeno que espontáneamente se agregan para formar fibrillas de colágeno. Las fibrillas son estabilizadas por medio de puentes cruzados entre los residuos de lisina e hidroxiprolina. Estos puentes cruzados que en formas inmaduras se pueden revertir, se convierten en puentes cruzados irreversibles en formas maduras de colágeno.

Síntesis peptídica y nanotecnología con partículas de platino. Sinergia

En Infinitec Activos,S.L. en este caso hemos utilizado dos tecnologías complementarias con el único fin de conseguir una mayor síntesis de matriz extracelular. Por todo ello, se han utilizado dos técnicas específicas :

- Por un lado, la síntesis peptídica a fin de obtener una secuencia peptídica que permita un incremento de la síntesis de colágeno en los fibroblastos.
- Posteriormente, la nanoconjugación del péptido sintetizado con partículas de platino para poder vehiculizar el péptido a la célula diana, en el caso que nos ocupa, el fibroblasto

NANOPARTICULAS DE PLATINO

Nanociencia

Avances recientes en la capacidad científica de observar y controlar los procesos a escala nanométrica ha llevado a la aparición de una nueva disciplina : Nanociencia. La gran expectación generada con la aplicación de esta nueva disciplina ha abierto el desarrollo de nanomateriales, siendo la nanotecnología , uno de los últimos avance científicos de mayor impacto social.

La nanotecnología es un brote surgido de la nanomedicina, que se basa en la utilización de tecnologías y materiales que operan en escala nanométrica a fin de obtener beneficios directos a nivel médico o potenciar nuevas estrategias terapéuticas.

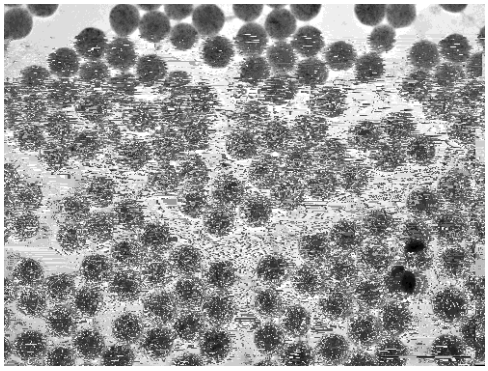
"*La nanomedicina, la aplicación de la nanotecnología en la salud, ofrece numerosas posibilidades muy prometedoras para potenciar significativamente el diagnóstico y la terapia clínica, liderando a una mayor calidad de vida para cada persona"*. Esta es la primera sentencia que se obtuvo en el Executive Summary Report de EU, estudiando el impacto en el sector médico de la nanotecnología.

Definitivamente, una de las áreas más sensitivas en la aplicación biomédica en las que la nanotecnología es aplicada, es el área cosmética. La nanotecnología aplicada en la Ciencia de la Vida puede clasificarse en tres sectores diferentes : nanomateriales, bionanotecnologías y subáreas nanomédicas.

Nanopartículas aplicadas a la Ciencia de la Vida

La nanotecnología ofrece oportunidades excepcionales para diseñar nuevos compuestos activos biomédicos o potenciar activos existentes. Pueden ser catalogados como nanotubos, nanocables, nanovainas, nanopartículas, dendrímeros y biopolímeros.

Las nanopartículas han sido propuestas como estrategias biomédicas para un gran número de aplicaciones debido a su carácter versátil debido a los resultados obtenidos durante los últimos años de investigación. Esto se debe a uan serie de aspectos beneficiosos, que incluyen un área de superficie específica y una adsorbión de energía, permitiendo un acoplamiento físico potente de biomoléculas activas.



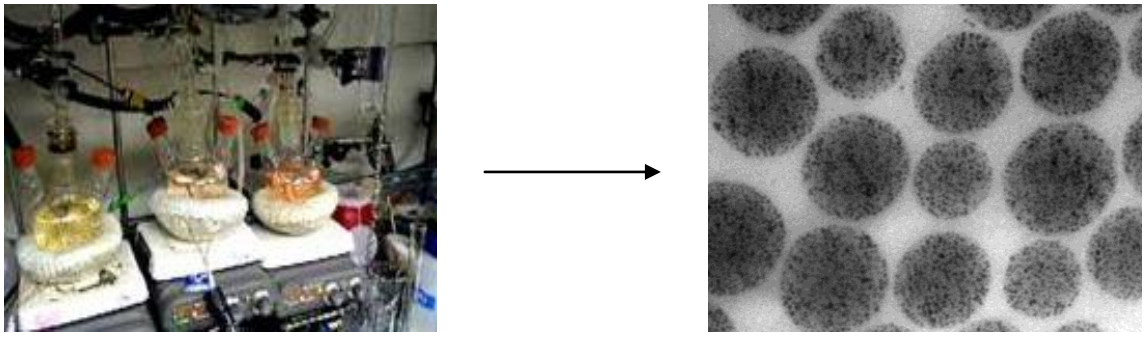
Gerenalmente, las nanopartículas pueden personalizarse con diferentes propiedades como la fluorescencia o magnetismo. Estas propiedades pueden ser utilizadas como nanomanipuladores en aplicaciones medicas y biológicas (como por ejemplo marcaje fluorescente en compartimentos celulares, uso de partículas fluorescentes o magnéticas como agentes de contraste, separación magnética, sistemas de liberación de drogas). Este comportamiento de las nanopartículas monodispersas y moléculas orgánicas conjuntamente con la capacidad de producir número de Avogrado de ellos mismos, hace a estas nanopartículas capaces de tener diferentes tamaños y configuraciones, con propiedades estructurales personalizadas.

Considerando la biodistribución de estas nanopartículas en sistemas vivos pueden aparecer múltiples problemas, como degradación de los nanomateriales en medio biológico, opsonización, digestión lisosomal [4.-Curr. Opin, chem. Biol. 7, 609-615 (2003)] así como los problemas de barrera de la inmunidad; como por ejemplo, la activación de sistemas inmunes y la consecuente destrucción de la nanopartícula como sistema de liberación.

Nanopartículas metálicas

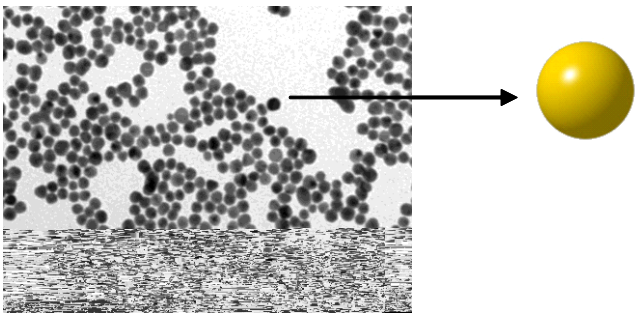
Nanopartículas metálicas estabilizadas con moléculas orgánicas han generado una clase nueva materiales nanestructurales diferentes de los materiales convencionales y átomos metálicos. Aparte del interés inherente en controlar la síntesis (tamaño, conformación, estructura y composición) permite utilizarlas como nanomanipuladores. De hecho, las propiedades de las nanopartículas dependen no solamente de la composición y estructura, sino también del tamaño y la conformación. Después de menos de una década (6.- Adv Mat 98) del estudio de nanopartículas químicas simples (Au, Ag, Pt, Ni, Co, FeOx, CdSe, CdTe, ZnS…) de metales puros, óxidos metálicos y mezlas binarias estereoquimoétricos semiconductores, una nueva generación de aleaciones y otras nanopartículasempiezan a ver la luz [7.- CoFe, 8.- Linero, 9.-BiTriHetero]. Muchas de las aplicaciones actuales están limitadas por la calidad de estas nanopartículas (número de Avogrado respecto al tamaño, conformación, estructura y composición controlado).

Nuestro sistema estratégico de síntesis consiste en la inyección rápida de reactivos organometálicos siendo el anfitrión de un elemento solvente y en presencia de moléculas surfactantes, que producen una nucleación homogénea temporal, que es utilizada para la obtención de nanopartículas metálicas.



Nanopartículas de platino

Las nanopartículas de platino ofrecen propiedades físicas útiles, incluyendo propiedades ópticas únicas, robustez, áreas de superficies altamente biocampatibles, propiedades que las hacen candidatas ideales para el desarrollo de aplicaciones bimédicas. Las nanopartículas de platino pueden mejorar la liberación selectiva de moléculas directamente mejorando la farmacocinética y biodistribución para incrementar la solubilidad y efectividad o conjugar la molécula y "ocultar" las reacciones no deseadas utilizando biomateriales a nanoescala y , por tanto, disminuyendo efectos colaterales.



Nanopartículas bioconjugadas

La modificación de la superficie de nanopartículas de platino con monocapas autoensambladas de bases alcanetioles , tiene un gran potencial para aplicaciones tecnológicas en el sector biomédico. Nanopartículas de platino derivadas con moléculas biológicas han sido empleadas en materiales científicos y en investigación biológica recientemente.

Los biopolímeros de nanopartículas (proteínas o DNA) conjugadas son una gran promesa en la diagnosis biológica, donde la nanopartícula puede proveer detecciones únicas y donde la información contenida en la biomolécula puede ser aprovechado espacialmente. Existen muchas estrategias disponibles para la bioconjugación de nanopartículas, incluyendo uniones a biotina.avidina, antígenos-anticuerpos, péptidos, proteínas, etc.

A pesar de que hay muchos polímeros biológicos que pueden unirse a nanopartículas, las proteínas y péptidos son de interés particular, por su inherente programabilidad y actividad biológica. Controlar el número preciso de moléculas por nanopartícula es esencial cuando se desea una cuantificación, más que asegurar la presencia de una

secuencia particular.

Debido a la infinidad de aplicaciones de estas superficies de platino modificadas, han sido propuestas como sistema de liberación de drogas, buscadores de dianas celulares, ingeniería tisular e hipertermia. Muchas de estas aplicaciones pueden también ser hechas a medida para la piel. Se han diseñado nuevas plataformas transdérmicas utilizando la nanotecnología para mejorar la difusión de moléculas activas. Parece esta nueva tendencia una menor técnica invasiva que aumentar la concentración de las drogas.

La liberación de péptidos es una de los efectos más deseados actualmente en el mercado sión eón (m)-3(o)13(r)-3c(ad)3(o) c(l)15(ras)-8[exunaa

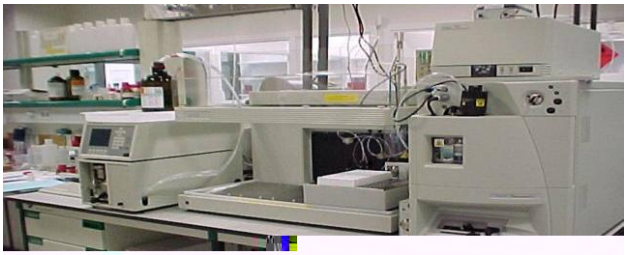
loso 5315(ñd)3(oso 5315(v)11(en)3(i)5(ea)3(r)-3oas.)539[(La)3( )536(bci)6(cdo)3nejgación(ercado 525[

2.- Síntesis del péptido en fase sólida. En 1962, Robert Bruce Merrifield desarrolló un método para la síntesis de péptidos sin tener que purificar los productos intermediarios. Esto se logra fijando las cadenas crecientes de péptidos a perlas sólidas de poliestireno. Después de agregar cada aminoácido, se lava el exceso de los reactivos enjuagando las perlas con solventes.

Síntesis manual

Síntesis automática

3.- Purificación del péptido mediante HPLC. La calidad de un péptido se examina mediante HPLC acoplado a un espectofotómetro de masas, para determinar tanto la pureza como la identidad del péptido



4.- Liofilización. Una vez el péptido se ha sintetizado este es liofilizado. Es un sistema que permite una deshidratación completa sin el aumento de temperatura que puede hacer variar la composición química y la actividad fisiológica del péptido. Es un proceso de congelación-desecación

Liofilizador

MATRIZ EXTRACELULAR

La matriz extracelular (ECM) da información posicional a las células y aporta un mecanismo similar a un andamio en la adhesión y migración. Consiste en colágeno, glicoproteínas, proteoglicanos, glicosaminoglicanos y moléculas diseñadas específicamente para la ECM, como ciertos factores de crecimiento/citoquinas, metaloproteinasas (MMPs) y enzimas como las transglutaminasas titulares y propeptidasas de procolágeno.

Este ecosistema pierde su balance en la fibrogénesis crónica, que puede observarse como un proceso de cicatrización contínuo. La ECm interviene, por tanto, directamente en la diferenciación celular, migración, proliferación y activación o desactivación fibrogénica.

Parcialmente, vía secuencias oligopeptídicas o dominios estructurales, la ECM transfiere señales específicas a las células que actúan coordinadamente con factores de crecimiento/citoquinas. Estas señales confieren activación del stress, con un resultado de respuesta fibrogénica o relajación, con una respuesta fibrolítica. Alternativamente, péptidos derivados de la ECM pueden modular angiogénesis o factores de crecimiento y disponibilidad de MMP.

Las recientes estrategias antifibróticas se basan en la identificación y aplicación in vivo de péptidos biomoduladores derivados de ECM, secuencias peptídicas o de sus respectivos miméticos no peptídicos. Por ejemplo, tenemos los péptidos derivados de colágeno VI (activación del stress) y XIV (relajación del stress) o péptidos que actúan sobre MMPs y factores de crecimiento. Además, ciertos péptidos pueden utilizarse como estructuras diana en lesiones fibrogénicas.

TGF-β

La superfamilia del factor de crecimiento transformante-beta (TGF-β) consiste en péptidos multifuncionales que controlan muchos aspectos del crecimiento y diferenciación celular. TGF-β es uno de los mediadores profibrogénicos más potentes y distribuido ampliamente en el cuerpo.

TGF-β es un péptido multifuncional que controla la proliferación, diferenciación y otras funciones en diversos tipos de células. Muchas células sintetizan TGF-β y esencialmente todas ellas tienen receptores específicos para este péptido. TGF-β regula la acción de otros factores de crecimiento peptídicos y determina una dirección positiva o negativa en sus efectos.

Los investigadores se interesaron por los factores de crecimiento trasnformantes cuando se descubrió que cirugías realizadas en el útero en fetos con menos de 5 meses de gestación no dejaban cicatrices.. Aparentemente después del quinto mes de gestación, el cuerpo sella cicatrices más rápidamente pero produciendo marcas visibles. Se ha demostrado que inyectando en heridas no fetales soluciones que contienen un balance correcto de factores de crecimiento se eliminan las señales visibles. Desafortunadamente, en la actualidad, la capacidad y el coste de producción de los factores de crecimiento hace inviable su utilización. De todas formas, varios investigadores han demostrado el tremendo valor de TGF-β por su habilidad en señalar ciertas acciones que causan una mejora en la funcionalidad e la piel cuando se aplican tópicamente.

Otros experimentos prometedores han demostrado que TGF-β estimula la producción de colágeno y elastina al mismo tiempo que aporta un soporte adicional a los factores cicatrizantes. Parece ser que los factores antiinflamatorios también se ven afectados positivamente.

En general la opinión científica ve a TGF-β como una arma que ayuda a revertir los signos visibles del envejecimiento.

MATRI-XEM

Definición

Es un péptido sintético basado en el TGF-β con un efecto muy marcado en la homeostasis de la matriz extracelular (ECM). La tecnología aplicada en la obtención de Matri-xem lo hace actuar como un mediador celular que señala ciertas actividades celulares que son necesarias para mantener la apariencia juvenil y saludable de la piel. Algunos investigadores se refieren a TGF-β como un elemento esencial para la producción de colágeno y elastina .También creen que TGF-β puede ser la respuesta para mantener la piel joven indefinidamente.

Efectos de Matri-xem en la matriz extracelular

Matri-xem controla el balance normal entre la síntesis y la degradación de la ECM, induciendo un incremento en la síntesis de los componentes de la matriz así como paralelamente una disminución de la actividad proteolítica en la matriz. Como resultado se obtiene una fibrogénesis neta.

Incrementando la síntesis de ECM, Matri-xem regula la síntesis de colágeno y de otros componentes de la matriz extracelular, como son la fibronectina y laminina.

Matri-xem también regula la expresión de muchas proteínas responsables de la degradación de la matriz. Aunque el efecto de Matri-xem en las metaloproteinasas (MMPs) de la matriz es mixto, claramente regula a los inhibidores de proteasas, que son los inhibidores más mar54(eID 0dc)-50 1 375pa(m)-3(etal)te22(sn-101(s Tm[(í) 4307(TIM(di))-3(M)7(M)

las herramientas apropiadas y con un funcionamiento ordenado y correcto. Por ejemplo, supongamos que alguien es asignado para construir coches. Las instrucciones se transmiten pero la persona pierde “parte” de estas instrucciones. Podemos imaginar que el funcionamiento y el aspecto del coche serán muy pobres.

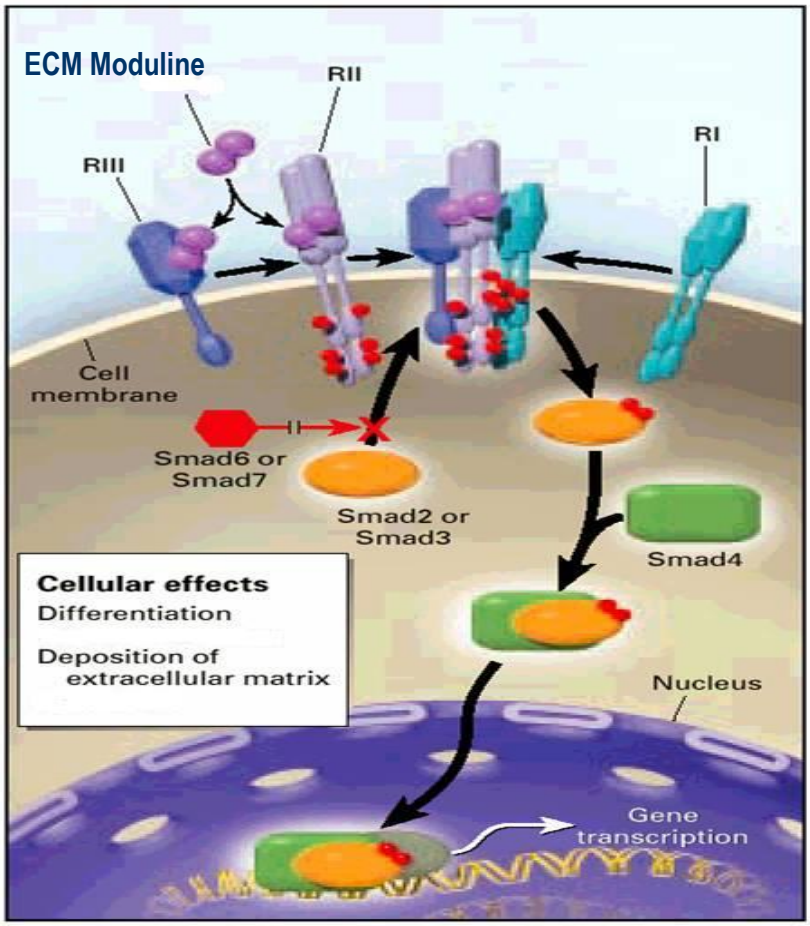
Si algo de lo mencionado anteriormente es deficiente de alguna manera, entonces las células no repararán o no funcionarán óptimamente. Con el paso del tiempo, los procesos degeneran más y empezamos a percibir estas insuficiencias como signos visibles de la edad.

Matri-xem incide en ambos aspectos. Primeramente, asiste para que las instrucciones sean recibidas y además ayuda a corregir informaciones “defectuosas”. Matri-xem también estimula la habilidad de las células para reparar el daño con mayor eficiencia así como estimula la síntesis de colágeno y elastina.

En segundo lugar, matri-xem realza las funciones de reparación o “reconstrucción” aportando a la célula señales precisas a fin de que la célula interprete y ejecute correctamente las instrucciones como si se tratara de una célula joven y sana. Podemos, selectivamente, sintetizar miméticos de colágeno o reconstruir aspectos muy comprometidos de la piel envejecida. Este concepto nos permite ejercer un control más preciso y mayor sobre las funciones de las células introduciendo estos agentes. Aumentando nuestras funciones de reparación podemos literalmente reconstruir la apariencia del envejecimiento y los daños causados por el sol en la piel.

Matri-xem , caminos de señalización

Se han podido determinar unos caminos de señalización generales y simples.



Matri-xem activa sus receptores, que una vez activados fosforilan y se ensamblan con las proteínas citoplasmáticas Smad2 o 3, que se unen a Smad4 formando un complejo que se introducen en el núcleo de la célula como regulador transcripcional.

Una vez que Matri-xem contacta con la membrana celular, transmite señales a través de complejos de receptores serina-treonina kinasa relacionados pero estructuralmente y funcionalmente distintos, denominados tipo I (TβRI) y tipo II (TβRII). La unión de Matri-xema TβRII permite la formación y estabilización de complejos receptores tipo I/tipo II, semejantes a heterotetrámetros. La TβRII quinasa fosforila TβRien una región adyacente a la membrana rica en glicina y serina denominada caja GS. Este es el punto crítico en la señalización de Matri-xem y sirve como punto de inicio para realización de acontecimientos en cadena.

Un tercer receptor del Matri-xem , denominado betaglicano o TβRIII, es un co-receptor proteoglicano que se une con gran afinidad al corazón del Matri-xem.

La familia de las proteínas Smad, con tres subfamilias distintas, desarrollar la maquinaria de señales del Matri-xem. Los receptores Smad activados por Matri-xem, Smad2 y Smad3, son fosforilados por TβRI en secuencias. Estos Smad fosforilados forman complejos heteroméricos con los co-Smad, Smad4, y migran hacia el núcleo.

Los complejos Smad, una vez están translocados al núcleo, puden recular la trasncripción. Estimulan la síntesis de colágeno I y III, así como la síntesis de fibronectina

PLATINUM MATRI-XEM

Es un péptido sintético con un marcado efecto en la homeostasis de la matriz extracelular. PLATINUM MATRI-XEM es un péptido tecnológicamente diseñado para actuar de mediador celular, actuando en ciertas señales celulares que son necesarias para mantener la apariencia joven y saludable de la piel. El péptido ha sido nanoconjugado con partículas de Platino.

Eso confiere una alta concentración de péptido disponible en los receptores de membrana de los fibroblastos. Al mismo tiempo se ha observado que la biodisponibilidad del péptido nanoconjugado permite que la acción de las proteasas de la piel sobre el péptido sea mucho menor que si se tratara del péptido sólo.

APLICACIONES COSMETICAS

Productos antiedad

DOSIFICACION

0.2-0.5% de Platinum Matri-xem

NOMBRE INCI PROPUESTO

Acetyl tetrapeptide platinum (pendiente)

TEST DE EFICACIA

Síntesis de colageno III

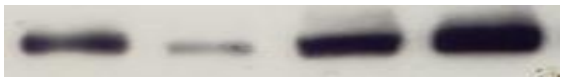
Objetivo
Evaluar la capacidad de Platinum Matri-xem en incrementar la síntesis de colágeno III

Metodología
Modelo cellular de fibroblastos dérmicos humanos (HDF) en cultivo primario.

Una concentración de nanopartículas conjugadas con el péptido ha sido evaluada después de 48 horas.

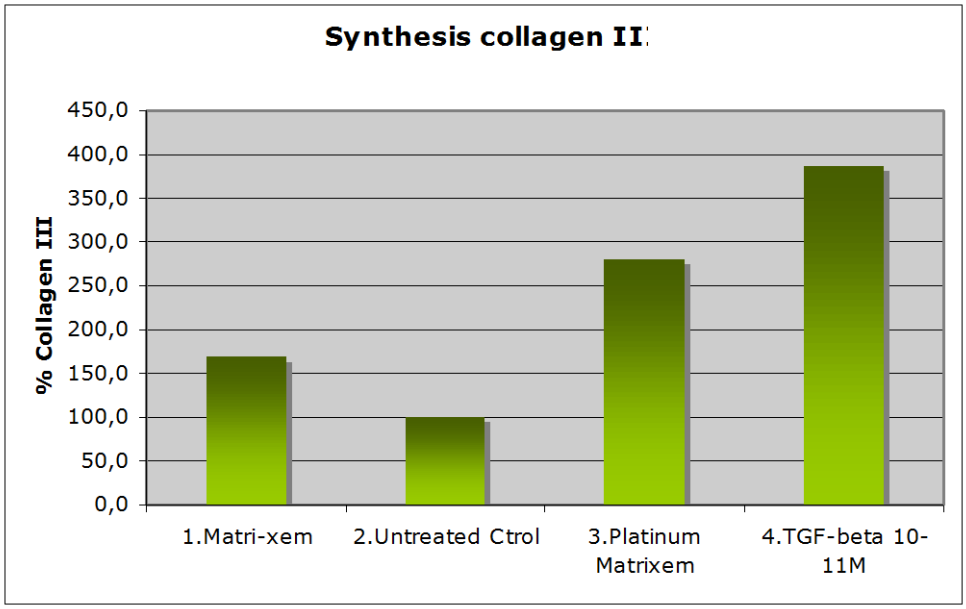
El contenido en colágeno III en el cultivo ha sido evaluado por medio de la técnica de Western Blotting, utilizando como control positivo en TGF-beta a concentración 10^{-11}M.

Resultados



1.Matri-xem
2.Control no tratado
3.Platinum Matri-xem 0,3%
4.Control positivo TGF-β 10^{-11} M

1 2 3 4



Producto testado	Síntesis de colágeno III (%)
Matri-xem	168,54
Control no tratado	100,00
Platinum Matri-xem	280,32
TGF-beta	387,89

Platinum Matri-xem incrementa en un 280% la síntesis de colágeno III

Síntesis de colágeno I

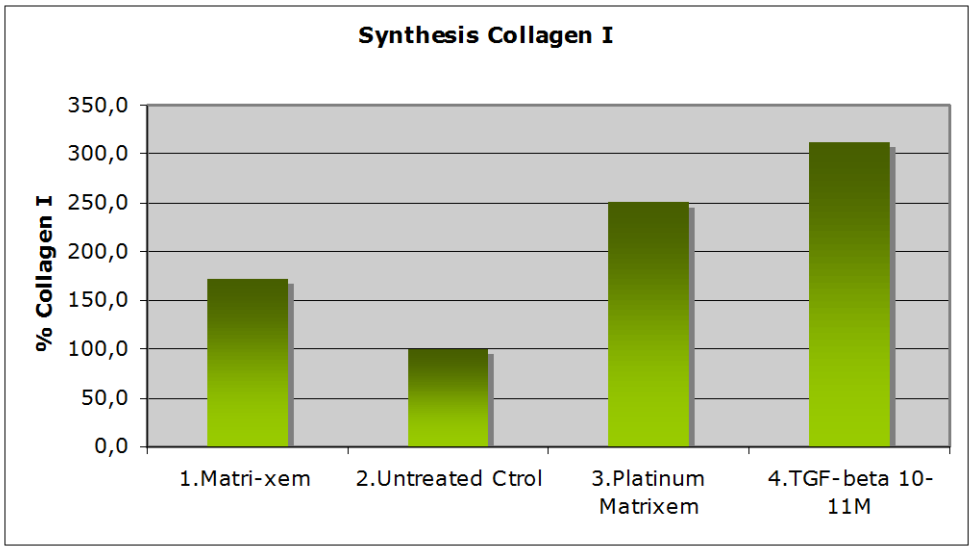
Objetivo
Evaluar la capacidad de Platinum Matri-xem en incrementar la síntesis de colágeno III

Metodología
Modelo cellular de fibroblastos dérmicos humanos (HDF) en cultivo primario.

Una concentración de nanopartículas conjugadas con el péptido ha sido evaluada después de 48 horas.

El contenido en colágeno III en el cultivo ha sido evaluado por medio de la técnica de Western Blotting, utilizando como control positivo en TGF-beta a concentración 10^{-11}M.

Resultados



Producto testado	Síntesis de colágeno I (%)
Matri-xem	172, 36
Control no tratado	100,00
Platinum Matri-xem	250,15
TGF-beta	312,11

Platinum Matri-xem incrementa en un 250% la síntesis de colágeno I

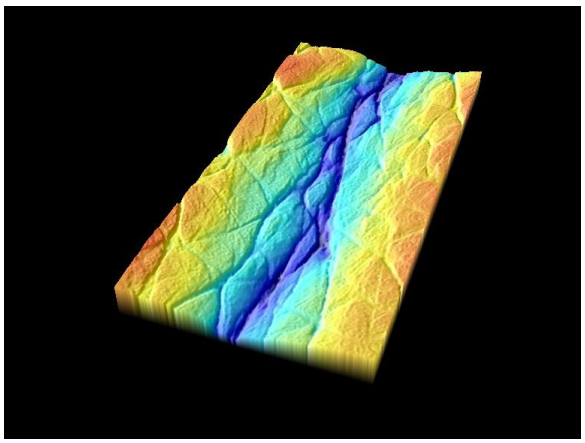
Macrorelieve de piel humana (réplicas de silicona)

Objetivo
Evaluar la capacidad de Platinum Matri-xem al 0,3% en reducir las arrugas.

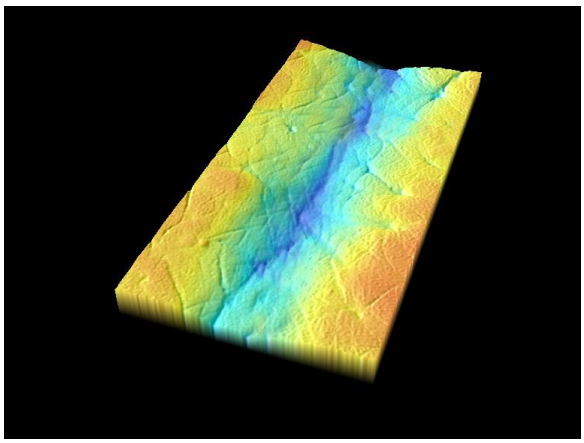
Metodología
Se han testado las macrorugosidades de réplicas de silicona del contorno del ojo obtenidas de 10 voluntarias. La aplicación del producto ha durado 30 días y se han tomado muestras para su evaluación a día 0 y día 30.

La medida de la rugosidad se ha llevado a cabo por medio de microscopía confocal.

Resultados
Las imágenes ofrecen la mejora en las arrugas después de 30 días de tratamiento usando una crema que contiene el 0,3% de Platinum Matri-xem.



T0



T30

Después de este test, puede concluirse que la reducción de las arrugas después de la aplicación de Platinum Matri-xem es del 61%.

ESTUDIOS TOXICOLOGICOS

Los estudios toxicológicos del Platinum Matri-xem se han basado en ensayos in Vitro descritos más abajo.

No se han utilizado animales durante la realización de los ensayos.

Test de citotoxicidad en fibroblastos humanos

La citotoxicidad de este producto se ensayó en fibroblastos dérmicos humanos a las concentraciones de 0,01%, 0,1%, 0,5%, 1% y 2%.
La técnica utilizada fue MTT.

No se observaron signos de toxicidad.

HET CAM test. Propiedades antiirritantes oculares

El producto testado fue testado y lso resultados dieron que no existe irritación.

RIPT Test. (Repeat Insult Patch Test Skin) Irritación/sensitización

En este ensayo se probaron reaplicaciones del producto en áreas de la piel, para probar que no existen sensitizaciones o irritaciones por contacto en ciertos individuos. Se utilizaron 50 voluntarios.

Los resultados indican que el producto no puede ser considerado como irritante y sensitizante para la piel.

Test de genotoxicidad (test micronúcleos)

Test de genotoxicidad llevado a cabo en fibroblastos humanos. Los resultados demuestran que no existe genotoxicidad

BIBLIOGRAFIA

1.- Antioxidant-potentiality of gold-chitosan nanocomposites. Colloids and surfaces B : Biointerfaces, 32, 2, 2003, 117-123, Kunio Esumi
2.- Antioxidant enzymes : possible mechanism of gold compound treatment in rheumatoid arthritis. Pathophysiology 7,3, 2000, 209-213, Afag A. Kerimova
3.- Mitochondrial thioredoxin reductase inhibition by gold (I) compounds and concurrent stimulation of permeability transition and release of cytochrome c. Biochemical Pharmacology, 67, 4, 2004, 689-696, Maria Pia Rigobello
4.- Subcellular localization of gold in suprarenal, testicle and thyroid glands after injection of allocrysine in rats. Cellular and Molecular Biology, 40 (19949 (4) 483-487. Manoubi et al.
5.- Inhibition of Human B Cell Activation by Gold Compounds. Clinical Immunology and immunopathology, 81, 2, 1996, 175-181. Shunsei Hirohqata
6.- Molecular mechanism of action of auranofin and other gold complexes as related to their biologic activities. The American Journal of Medicine, 75, 6, 1 , 1983, 109-113. Stanley T. Crooke
7.- Effects of antirheimatic gold compounds on the conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in rabbit liver cytosol in vitro. Life Sciences, 75, 10, 2004, 1211-1218. Satoru Sakuma
8.- Mechanisms of citotoxicity and antitumor activity of gold (i) phosphine complexes : the possible role of mitochondria. Coordination Chemistry Reviews, 232, 1-2, 2002, 127-135. Mark J. Mckeage
9.- Structural and solution chemistry of gold (I) and silver (I) complexes of bidentate pyridyl phosphines : selective antitumor agents. Coordination Chemistry Reviews, 185-186, 1999, 823-836. Susan J. burners-Price.
10.- Gold derivatives for the treatment of cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 42, 3, 2002, 225-248. Edward R. T. Tiekik
11.- Synthesis and anti-cancer activities of a pair of enantiomeric gold (I) complexes containing sylfanyl-substituled P-stereogenic phosphines. Tetrahedron : Asymmetry, 10, 8, 999, 1433-1436. Yongcheng Song
12.- Effect of gold on survival of tumor-bearing mice. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 13, 5, 1998, 403-406. Kamei, H.
13.- Effects of gold on testicular steroidogenic and gametogenic functions in immature male albino rats. Life Science, 76, 6, 2004, 629-636. N. M. Biswas
14.- Analgesic activity of gold preparations used in Ayurveda and Unani-Tibb. Indian Journal of Medical Research 108 (1998), pp. 104-111. Bajaj and Vohora
15.- Effects of chronic treatment with sodium tetrachloroaurate (III) in mice and membrane models . Journal of Inorganic Biochemistry, 98, 12, 2004, 2080-2086. Mario Suwalsky
16.- the effects of cadmium and copper on the renal uptake and metallothionein binding of gold in the rat and hamster. Chemico-Biological Interactions, 40, 2, 1982, 247-256. Ewa M. Mogilnicka
17.- Gold complexes inhibit mitochondrial thioredoxin reductase : consequences on mitochondrial functions. Journal of Inorganic Biochemistry, 98, 10, 2004, P. 1634-1641. Maria Pia Rigobello
18.- The beneficial effect of the addition of base metal oxides to gold catalysts on reactions relevant to air pollution abatement. Catalysis Today, 90, 3-4, 1 2004, 175-181. Andreea C. Gluhoi
19.- Skeletal tissues as nanomaterials. J Mater Sci Mater Med.2006 17:1043-8. Bozec L, Horton MA.
20.- Topography and mechanical properties of single molecules of type I collagen using atomic force microscopy. Biophys J. 2005 88 : 4223-31. Bozec L, Horton

% incremento colágeno vs control