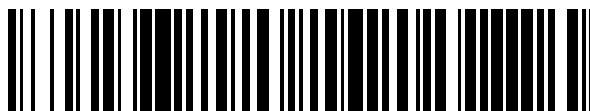


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 142**

51 Int. Cl.:

C07C 55/07	(2006.01)	C07C 229/76	(2006.01)
C07C 55/02	(2006.01)	C07C 57/15	(2006.01)
C07C 55/08	(2006.01)	C07C 57/155	(2006.01)
C07C 55/10	(2006.01)	C07C 61/09	(2006.01)
C07C 55/14	(2006.01)	C07C 63/15	(2006.01)
C07C 55/18	(2006.01)	C07C 63/20	(2006.01)
C07C 55/21	(2006.01)	C07C 63/24	(2006.01)
C07C 57/13	(2006.01)	C07C 63/28	(2006.01)
C07C 57/145	(2006.01)		
C07C 55/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2007 E 07002294 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **03.08.2016 EP 1816116**

54 Título: **Composiciones químicas y métodos para elaborarlas**

30 Prioridad:

03.02.2006 US 764968 P
29.12.2006 US 647623
29.01.2007 US 668020

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente limitada:
20.04.2017

73 Titular/es:

OMP, INC. (100.0%)
50 Technology Drive
Irvine, CA 92618, US

72 Inventor/es:

RAMIREZ, JOSÉ E. y
FARYNIARZ, JOSEPH

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 456 142 T7

DESCRIPCIÓN

Composiciones químicas y métodos para elaborarlas

Antecedentes

Campo técnico

- 5 La presente divulgación se refiere a composiciones que contienen complejos bimetálicos. Los complejos bimetálicos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto polifuncional con dos o más elementos de coordinación.

Antecedentes de la invención

- 10 Los ácidos policarboxílicos son ácidos polifuncionales utilizados en muchos productos. Las formas iónicas de los ácidos carboxílicos, así como sus ésteres y sales, se conocen como carboxilatos. Se conocen diversos carboxilatos de cobre a través de la utilización extendida del ion carboxilato en la ingeniería de los cristales para explorar la química estructural de carboxilatos de cobre (II), que existen, por ejemplo, como malonatos de cobre (II), glutamatos de cobre de cobre (II), citratos de cobre y otros complejos de cobre conocidos.

- 15 Sin embargo, el estudio de los productos de reacción de cobre (II) de ácidos polifuncionales y la formación de carboxilatos son problemáticos ya que las condiciones de síntesis, estequiometría y temperatura se deben conocer y aplicar a fin de sintetizar el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla de carbonato de cobre y ácido malónico en una relación molar 1:2 mantenida a 5 °C durante semanas da como resultado la formación de cristales de trihidrato de malonato de cobre de color azul oscuro.

- 20 Sería deseable proporcionar composiciones que contuvieran productos de reacción de compuestos de ácido carboxílico polifuncionales con dos o más elementos de coordinación. Por ejemplo, sería deseable proporcionar malonatos que tuvieran tanto cobre como al menos otro constituyente metálico, tal como cinc. Estos se pueden obtener haciendo reaccionar una mezcla de ácido malónico en una relación molar 3:1:1 con los componentes metálicos que da como resultado la formación de cristales de malonato de cobre II y cinc II de color azul verdoso.

- 25 Las poliaminas son bases polifuncionales utilizadas en muchos productos. Cuando se combinan con un constituyente metálico, la forma iónica de las aminas así como sus amidas y sales puede producir aminocomplejos. Diversos complejos amínicos de cobre se utilizan ampliamente en la ingeniería de los cristales para explorar la química estructural de los complejos amínicos, tales como, por ejemplo, complejos amínicos de cobre (II). Los complejos amínicos de cobre (II) existen en numerosas formas, muchas de las cuales tienen un color azul intenso. Por ejemplo, se conocen diversos complejos etilendiamínicos de cobre (II) de color azul intenso.

- 30 Sin embargo, el estudio de los productos de reacción de aminas polifuncionales y la formación de complejos amínicos son problemáticos ya que se deben conocer y aplicar las condiciones de síntesis, estequiometría y temperatura a fin de sintetizar el producto deseado. Por ejemplo, una mezcla de butilendiamina, cloruro de cobre, cloruro de cinc en una relación molar 3:1:1 da como resultado la formación de cristales azules secos.

- 35 Sería deseable proporcionar composiciones que contuvieran productos de reacción de compuestos amínicos polifuncionales con dos o más elementos de coordinación. Por ejemplo, sería deseable proporcionar complejos amínicos que tuvieran tanto cobre como al menos otro constituyente metálico, tal como cinc.

Los compuestos orgánicos polifuncionales que tienen un grupo carboxilo y un grupo amino se conocen como aminoácidos. La forma iónica de los aminoácidos varía con el pH del medio, conociéndose las formas iónicas del ácido como carboxilatos y conociéndose las formas iónicas de la amina como complejos de amonio.

- 40 Diversos complejos de cobre y aminoácido se conocen a través de la utilización intensiva de los aminoácidos en la ingeniería de los cristales para explorar la química estructural de los complejos de cobre (II) y aminoácido. Existen en numerosas formas tales como glicinato de cobre (II), glutamato de cobre II, etc. Sin embargo, un estudio de los productos de reacción de aminoácidos polifuncionales y la formación de un complejo de aminoácido es problemático ya que se deben conocer y aplicar las condiciones de síntesis, estequiometría y temperatura a fin de sintetizar el producto deseado.

- 45 También sería deseable proporcionar composiciones que contuvieran productos de reacción de compuestos de aminoácido con dos o más elementos de coordinación. Por ejemplo, también sería deseable proporcionar complejos de aminoácido que tuvieran cobre y al menos otro constituyente metálico, tal como cinc. Por ejemplo, una mezcla de ácido glutámico, carbonato de cinc y carbonato de cobre en una relación molar 3:1:1 da como resultado la formación de cristales de color azul verdoso. Sería deseable proporcionar composiciones que contuvieran productos de
50 reacción de compuestos polifuncionales con dos o más elementos de coordinación. También sería deseable

proporcionar glutamatos que tuvieran tanto cobre como al menos otro constituyente metálico, tal como cinc.

- Antecedentes pertinentes adicionales están constituidos por los siguientes documentos. Huang et al., Zhongnan Minzu Daxue Xuebao, Ziran Kexueban (2004), 23 (3), 12 a 16 divulga un estudio sobre el proceso de descomposición térmica y la cinética de los oxalatos de cobre y cinc. WO 94/15216 A1 divulga la utilización de un copolímero de y una sal derivada de un metal de valencia variable con un ácido carboxílico insaturado o silicato sódico. US 2003/0059484 A1 divulga un agente para una composición cosmética que es una sal o complejo metálico divalente, tal como, en particular, un aspartato magnésico o cloruro magnésico.

Sumario

- Las composiciones según la presente divulgación contienen un complejo bimetálico. El complejo bimetálico puede ser el producto de reacción de un compuesto polifuncional con dos o más elementos de coordinación. El compuesto polifuncional puede ser, por ejemplo, un ácido dicarboxílico o un aminoácido. Los elementos de coordinación son cobre y cinc.

- También se describen métodos para elaborar tales productos de reacción. En las realizaciones, se elaboran complejos bimetálicos 1) poniendo en contacto uno o más compuestos polifuncionales con dos o más elementos de coordinación, en donde la relación molar de compuesto polifuncional a los dos o más elementos de coordinación es al menos 3:2; y 2) aislando el producto de reacción.

En las realizaciones, se sintetizan complejos de malonato de cobre-cinc a partir de ácido malónico y constituyentes de cobre y cinc. También se describen métodos para elaborar sales dobles de cobre-cinc. En las realizaciones, las composiciones de malonato de cobre-cinc se elaboran:

- 1) poniendo en contacto ácido malónico con una o más bases que contienen constituyentes de cobre y cinc en una solución acuosa, en donde la relación molar de ácido malónico a cobre a cinc es aproximadamente 3:1:1; y
2) recuperando el producto de malonato de cobre-cinc.

El ácido malónico en exceso en el procedimiento de fabricación puede conducir a la formación de malonatos de cobre-cinc que precipitan en la solución de reacción.

- Descripción detalla de realizaciones preferidas

Se describen la preparación de productos de reacción de compuestos polifuncionales con dos o más elementos de coordinación y composiciones que contienen tales productos de reacción.

El compuesto polifuncional puede ser un ácido dicarboxílico, una diamina o un aminoácido. Por supuesto, se debe entender que se pueden utilizar mezclas de compuestos polifuncionales.

- Ejemplos no limitativos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido maleico, ácido fumárico, ácido citracónico, ácido itacónico, ácido glutacónico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido ciclohexanodicarboxílico, ácido succínico, ácido adípico, ácido sebáico, ácido acelaico, ácido malónico, ácido dodecanodioico, ácido 1,18-octadecanodioico, ácidos dímeros (preparados a partir de un ácido graso mono-, di- o triinsaturado, una cera ácida, una cera injertada con un anhídrido de ácido, u otro compuesto que reacciona con ácidos policarboxílicos adecuados), ácidos alquenilsuccínicos (tales como ácido n-dodecenilsuccínico, ácido docecilsuccínico y ácido octadecenilsuccínico). El ácido dicarboxílico puede estar presente en forma ácida, forma de anhídrido, forma de sal o mezclas de las mismas.

- También se pueden utilizar aminoácidos como el compuesto polifuncional. Los aminoácidos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen al menos una funcionalidad ácido carboxílico y una funcionalidad amino. Aminoácidos adecuados incluyen aminoácidos naturales y aminoácidos sintéticos. Ejemplos de aminoácidos incluyen: glicina; ácidos aminopolicarboxílicos (por ejemplo, ácido aspártico, ácido β -hidroxiaspártico, ácido glutámico, ácido β -hidroxiglutámico, ácido β -metilaspártico, ácido β -metilglutámico, ácido β,β -dimetilaspártico, ácido γ -hidroxiglutámico, ácido β,γ -dihidroxiglutámico, ácido β -fenilglutámico, ácido γ -metilenglutámico, ácido 3-aminoadípico, ácido 2-aminopimélico, ácido 2-aminosubérico y ácido 2-aminosebáico); amidas de aminoácido tales como glutamina y asparagina; ácidos monocarboxílicos poliamínicos o polibásicos tales como arginina, lisina, β -aminoalanina, γ -aminobutirina, ornitina, citrulina, homoarginina, homocitrulina, hidroxilisina, alohidroxilisina y ácido diaminobutírico; otros residuos de aminoácidos básicos tales como histidina; ácidos diaminodicarboxílicos tales como ácido α,α' -diaminosuccínico, ácido α,α' -diaminoglutámico, ácido α,α' -diaminoadípico, ácido α,α' -diaminopimélico, ácido α,α' -diamino- β -hidroxipimélico, ácido α,α' -diaminosubérico, ácido α,α' -diaminoacelaico y ácido α,α' -diaminosebáico; iminoácidos tales como prolina, hidroxiprolina, alohidroxiprolina, γ -metilprolina, ácido pipecólico, ácido 5-hidroxipipecólico y ácido acetidin-2-carboxílico; mono- o dialquil-aminoácidos (típicamente C₁-C₈

ramificados o normales) tales como alanina, valina, leucina, alilglicina, butirina, norvalina, norleucina, heptilina, α -metilserina, ácido α -amino- α -metil- γ -hidroxivalérico, ácido α -amino- α -metil- δ -hidroxivalérico, ácido α -amino- α -metil- ϵ -hidroxicaproico, isovalina, ácido α -metilglutámico, ácido α -aminoisobutírico, ácido α -aminodietilacético, ácido α -aminodiisopropilacético, ácido α -aminodi-*n*-propilacético, ácido α -aminodiisobutilacético, ácido α -aminodi-*n*-butilacético, ácido α -aminoetilisopropilacético, ácido α -amino-*n*-propilacético, ácido α -aminodiisoamilacético, ácido α -metilaspártico, ácido α -metilglutámico, ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico, isoleucina, aloisoleucina, terc-leucina, β -metiltriptófano y ácido α -amino- β -etil- β -fenilpropiónico; β -fenilserinilo; α -amino- β -hidroxiácidos alifáticos tales como serina, β -hidroxileucina, β -hidroxinorleucina, β -hidroxinorvalina y ácido α -amino- β -hidroxiesteárico; α -amino, α -, γ -, δ - o ϵ -hidroxiácidos tales como residuos de homoserina, γ -hidroxinorvalina, δ -hidroxinorvalina y ϵ -hidroxinorleucina; canavina y canalina; γ -hidroxiornitina; ácidos 2-hexosamínicos tales como ácido D-glucosamínico o ácido D-galactosamínico; α -amino- β -tioles tales como penicilamina, β -tiolnorvalina o β -tiolbutirina; otros residuos de aminoácido que contienen azufre incluyendo cisteína; homocistina, β -fenilmetonina, metionina, sulfóxido de S-alil-L-cisteína, 2-tiohistidina, cistationina, y éteres tiólicos de cisteína u homocisteína; fenilalanina, triptófano y α -aminoácidos sustituidos en el anillo tales como los fenil- o ciclohexilaminoácidos, ácido α -aminofenilacético, ácido α -aminociclohexilacético y ácido α -amino- β -ciclohexilpropiónico; análogos y derivados de fenilalanina que comprenden arilo, alquilo inferior, hidroxilo, guanidino, oxialquiléter, nitro, azufre o fenilo sustituido con halo (por ejemplo, tirosina, metiltirosina y o-cloro-, p-cloro-, 3,4-dicloro, o-, m- o p-metil-, 2,4,6-trimetil-, 2-etoxi-5-nitro-, 2-hidroxi-5-nitro- y p-nitrofenilalanina); furil-, tienil-, piridil-, pirimidinil-, purinil- o naftilalaninas; y análogos y derivados de triptófano incluyendo quinurenina, 3-hidroxiquinurenina, 2-hidroxitriptófano y 4-carboxitriptófano; aminoácidos sustituidos con amino en α incluyendo sarcosina (N-metilglicina), N-bencilglicina, N-metilalanina, N-bencilalanina, N-metilfenilalanina, N-bencilfenilalanina, N-metilvalina y N-bencilvalina; y α -hidroxiaminoácidos y α -hidroxiaminoácidos sustituidos incluyendo serina, treonina, alotreonina, fosfoserina y fosfotreonina, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido glutámico, ácido aspártico, lisina, hidroxilisina, arginina, histidina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina, asparagina, glutamina e hidroxiprolina; ácidos aminopolicarboxílicos, por ejemplo, ácido aspártico, ácido β -hidroxiaspártico, ácido glutámico, ácido β -hidroxiglutámico, ácido β -metilaspártico, ácido β -metilglutámico, ácido β,β -dimetilaspártico, ácido γ -hidroxiglutámico, ácido β,γ -dihidroxiglutámico, ácido β -fenilglutámico, ácido γ -metilglutámico, ácido 3-aminoadípico, ácido 2-aminopimélico, ácido 2-aminosubérico y ácido 2-aminosebácido. También se pueden utilizar poliaminoácidos con tal de que formen complejos con los elementos de coordinación empleados.

30 El compuesto polifuncional se hace reaccionar con cobre y cinc.

Por ejemplo, se pueden utilizar sales solubles en agua que contienen el elemento de coordinación. Las sales pueden ser orgánicas o inorgánicas. Sales de cobre solubles en agua adecuadas incluyen sulfato, fluoroborato, hidróxido, borato, fluoruro, carbonato, oxiclورو, formiato o acetato de cobre. Sales de cinc solubles en agua adecuadas incluyen cloruro de cinc, bromuro de cinc, yoduro de cinc, clorato de cinc, bromato de cinc, clorito de cinc, perclorato de cinc, sulfato de cinc, nitrato de cinc, nitrito de cinc, borato de cinc, metaborato de cinc, borato de cinc básico, hexafluorosilicato de cinc, hipofosfito de cinc, glicerofosfato de cinc, bicromato de cinc, citrato de cinc, tionato de cinc, ditionato de cinc, tetrionato de cinc, pentionato de cinc, tiocinato de cinc, benzoato de cinc, acetato de cinc, salicilato de cinc, picrato de cinc, permanganato de cinc, hidrogenofosfato de cinc, formiato de cinc, etilsulfato de cinc y fenolsulfonato de cinc. Ejemplos de sales de níquel solubles en agua adecuadas que se pueden utilizar incluyen hexahidrato de sulfato de níquel y hexahidrato de cloruro de níquel.

Para llevar a cabo el proceso, se puede preparar una solución de reacción mezclando los diversos ingredientes en agua. El agua de la mezcla se puede añadir ventajosamente en cantidades limitadas suficientes para permitir que el producto de reacción precipite en solución durante la formación. Según esto, la mezcla de reacción no está tan diluida como para impedir la formación de precipitado del producto. Cuando sea necesario, se pueden utilizar mezclas y calentamiento para llevar los reaccionantes hasta 40 - 100 °C a fin de solubilizar los reaccionantes. Como resultado, la solubilidad de los reaccionantes se puede mejorar a través de un suministro de energía tal como calentamiento con microondas o adición de agua en ebullición. El suministro de la energía puede tener lugar a través de cualquier instrumento capaz de calentar la mezcla de reacción acuosa. Los productos de reacción formados en solución se pueden separar inmediatamente de modo que su producción pueda tener lugar en un proceso continuo. Cuando se presentan un tiempo de reacción corto y una cristalización rápida del producto de reacción, la conversión se puede llevar a cabo continuamente, y la recuperación del producto sólido resultante puede tener lugar de cualquier modo convencional tal como filtración, centrifugación o sedimentación.

El compuesto polifuncional está presente en la mezcla de reacción en cantidades que entrarán en contacto con los cationes metálicos en una solución acuosa. Cantidades adecuadas de compuesto polifuncional también incluyen cantidades en exceso en relación con la cantidad de cationes metálicos. En las realizaciones, el compuesto polifuncional está presente en una relación molar 3:1:1 en relación con los constituyentes metálicos. En las realizaciones, el compuesto polifuncional es ácido malónico que puede estar presente en forma ácida, forma de sal o mezclas de las mismas. En las realizaciones, los parámetros del proceso son especialmente ventajosos si el compuesto polifuncional se añade en exceso en comparación con los constituyentes de catión conjugado metálico. Dependiendo del complejo deseado, los últimos se añaden de modo que la relación molar de compuesto polifuncional a iones metálicos sea aproximadamente 3:2.

En las realizaciones, los elementos de coordinación pueden estar presentes como uno o más compuestos iónicos formados uniendo uno o más moléculas o iones del elemento de coordinación independiente de un primer tipo y moléculas o iones del elemento de coordinación de un segundo tipo a una unidad central mediante enlaces iónicos. Por ejemplo, el producto de reacción puede estar en la forma de un catión trinuclear, donde hidratos de elementos de coordinación estructuralmente independientes se ligan mediante una unidad central. Sin embargo, son posibles diversos modos de coordinación dependiendo de la fuente de los elementos de coordinación y las condiciones de síntesis. En las realizaciones, la unidad central puede ser un anillo de varios miembros tal como un anillo de ocho miembros, un anillo de seis miembros y un metalociclo de cuatro miembros para enlazar o quelar funciones entre los constituyentes de los elementos de coordinación. Según esto, las estructuras cristalinas de los productos de reacción pueden ser muy diversas, de polímeros iónicos a tridimensionales. En las realizaciones, los productos de reacción están presentes en varias formas de hidrato y polimórficas.

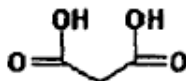
En las realizaciones, productos de reacción adecuados pueden ser complejos bimetalicos atóxicos que incluyen constituyentes de cobre y cinc. Tales productos de reacción de cobre y cinc incluyen, pero no se limitan a, compuestos solubles en agua que contienen cobre y cinc. Ejemplos no limitativos de complejos bimetalicos solubles en agua incluyen citrato de cobre-cinc, oxalato de cobre-cinc, tartrato de cobre-cinc, malato de cobre-cinc, succinato de cobre-cinc, malonato de cobre-cinc, maleato de cobre-cinc, aspartato de cobre-cinc, glutamato de cobre-cinc, glutarato de cobre-cinc, fumarato de cobre-cinc, glucarato de cobre-cinc, cobre-cinc-poli(ácido acrílico) y combinaciones de los mismos. En las realizaciones, sales de cobre y cinc de ácidos dicarboxílicos orgánicos son adecuadas para la utilización según la presente divulgación. En las realizaciones, las sales adecuadas se pueden impurificar de modo que la celdilla unitaria de la sal tenga constituyentes de cinc dispersados en la misma. Tales constituyentes de cinc bien pueden sustituir a otro constituyente metálico o bien rellenar un hueco preexistente en la celdilla unitaria.

En las realizaciones, productos de reacción adecuados pueden ser sales de cobre que tienen constituyentes de cinc en las mismas. Por ejemplo, el cinc bien puede sustituir a un constituyente de cobre o bien rellenar un hueco preexistente en la celdilla unitaria de la sal de cobre. Ejemplos no limitativos adecuados de sales de cobre que se pueden utilizar para formar complejos bimetalicos incluyen malonato de cobre (II) y cualquier forma hidratada del mismo tal como dihidrato de malonato de cobre (II), trihidrato de malonato de cobre (II) y tetrahidrato de malonato de cobre. Otros ejemplos no limitativos adecuados de ingredientes activos de sal de cobre adecuados incluyen citrato de cobre, oxalato de cobre, tartrato de cobre, malato de cobre, succinato de cobre, malonato de cobre, maleato de cobre, aspartato de cobre, glutamato de cobre, glutarato de cobre, fumarato de cobre, glucarato de cobre, cobre-poli(ácido acrílico) y combinaciones de los mismos. En las realizaciones, las sales de cobre adecuadas se pueden impurificar de modo que la celdilla unitaria de la sal tenga constituyentes de cinc dispersados en la misma. Tales constituyentes de cinc bien pueden sustituir a un constituyente de cobre o bien rellenar un hueco preexistente en la celdilla unitaria.

35 Realizaciones preferidas de malonato de Cu/Zn

En las realizaciones, se puede hacer reaccionar ácido malónico con sales que contienen constituyentes de cobre y cinc en una solución acuosa. Se ha encontrado que cuando los constituyentes de ácido malónico, cobre y cinc están presentes en al menos aproximadamente una relación molar de 3:1:1, se pueden producir malonatos de cobre-cinc con buen rendimiento y alta pureza cristalina.

40 Ácido malónico se refiere a ácido 1,3-propanodioico, un ácido dicarboxílico con la estructura $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ o:



La forma iónica del ácido malónico, así como sus ésteres y sales se conocen como malonatos. Por ejemplo, el malonato de dietilo es el éster etílico de ácido malónico. Según se utiliza en la presente memoria, el término malonato de cobre-cinc se aplica a cualesquiera sustancias salinas formadas a partir de ácido malónico que tengan constituyentes de cobre y cinc.

Ingredientes adecuados para la formación de malonatos de cobre-cinc incluyen ácido malónico, una o más bases de cobre y cinc, y agua. En una solución de reacción acuosa, las formas salinas adecuadas proporcionan cationes de cobre y cinc capaces de enlazarse a aniones de malonato. Otros ingredientes adecuados para la formación de malonatos de cobre-cinc incluirán la sustitución de bases de cobre y cinc por la forma metálica de cobre y cinc. Las formas elementales de cobre y cinc se conocen como cobre y cinc metálicos y se disolverán en el medio acuoso ácido cuando reaccionan con ácido malónico.

Una o más sales que contienen constituyentes de cobre y cinc están presentes en cantidades que entrarán en contacto con ácido malónico en una solución acuosa. Sales adecuadas para elaborar composiciones de malonato de cobre-cinc según esta divulgación incluyen sales metálicas que contienen iones metálicos formadores de complejos de cobre y/o cinc. Ejemplos no limitativos de sales metálicas adecuadas son sales de cobre (I) y (II) tales como

5 cloruro de cobre, bromuro de cobre, fluoruro de cobre, nitrato de cobre, fluoroborato de cobre, sulfato de cobre, acetato de cobre, trifluoroacetato de cobre, estearato de cobre, octoato de cobre, metacrilato de cobre, malonato de cobre, benzoato de cobre; sales de cinc tales como bromuro de cinc, cromato de cinc, cloruro de cinc, estearato de cinc, octoato de cinc y etilhexoato de cinc. En las realizaciones, la solución acuosa puede incluir una o más sales metálicas, tales como carbonato cúprico ($\text{CuCO}_3\text{Cu}(\text{OH})_2$), carbonato de cinc ($3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$), cobre metálico,

10 cinc metálico y combinaciones de los mismos. Sales básicas tales como sales de cinc básicas, sales de cobre básicas y combinaciones de las mismas también son adecuadas para la utilización según la presente divulgación. En las realizaciones, sales básicas metálicas adecuadas son: sales de cobre (I) y (II) tales como carbonato de cobre, óxido de cobre e hidróxido de cobre; y sales de cinc como carbonato de cinc, óxido de cinc e hidróxido de cinc.

Para llevar a cabo el proceso, la solución de reacción se puede preparar mezclando los diversos ingredientes en agua en la que el ácido malónico y las sales se pueden ionizar y hacerse más reactivos. El agua de la mezcla se añade en cantidades limitadas suficientes para permitir que los malonatos de cobre-cinc se precipiten en la solución durante la formación. Según esto, la mezcla de reacción no está tan diluida que impida la formación de un precipitado del producto. Cuando las sales de cobre y cinc en la mezcla de reacción son insolubles y forman dispersiones (tal como a temperaturas más frías), se pueden aplicar etapas de mezclado y calentamiento para

15 llevar los reaccionantes hasta 40 - 100 °C a fin de solubilizar los reaccionantes. Como resultado, la solubilidad de los reaccionantes se puede mejorar a través de un suministro de energía tal como calentamiento con microondas o adición de disolvente de agua en ebullición. El suministro de la energía puede tener lugar a través de cualquier instrumento capaz de calentar la mezcla de reacción acuosa. Los complejos de malonato de cobre-cinc formados en solución se pueden separar inmediatamente de modo que su producción pueda tener lugar en un proceso continuo.

20 Debido al tiempo de reacción corto y la cristalización rápida del producto de malonato de cobre-cinc, la conversión se puede llevar a cabo continuamente, y la recuperación del producto sólido resultante puede tener lugar de cualquier modo convencional tal como filtración, centrifugación o sedimentación.

En la producción de la mezcla de reacción, la concentración del compuesto polifuncional y la de los constituyentes de cobre y cinc se puede preseleccionar de modo que la concentración total de producto formado supere el equilibrio de solubilidad. Esto dará como resultado un producto que precipita en solución en forma sólida para una recogida

30 fácil.

En las realizaciones, la composición final puede ser un cristal azul oscuro que tiene buen rendimiento y pureza cristalina sustancial. Formas de malonato de cobre-cinc adecuadas según la presente divulgación incluyen cualquier sal formada a partir de la neutralización de ácido malónico mediante una o más moléculas que contienen cobre y una o más moléculas que contienen cinc. Ejemplos ilustrativos incluyen una sal formada mediante la neutralización de ácido malónico mediante carbonato cúprico ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$), y carbonato de cinc ($3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$) en una solución acuosa. Aquí el cobre se puede añadir en primer lugar, seguido por cinc a fin de obtener las sales de la presente divulgación.

35

En las realizaciones, los malonatos de cobre-cinc pueden ser uno o más compuestos iónicos formados uniendo una o más moléculas o iones de cobre independientes y una o más moléculas o iones de cinc independientes a una unidad central mediante enlaces iónicos. Por ejemplo, el malonato de cobre-cinc puede estar en la forma de un catión trinuclear, en el que hidratos de cobre y cinc estructuralmente independientes están ligados por una unidad central tal como una unidad de diacuodimalonatocobre (II) octaédrica. Sin embargo, son posibles diversos modos de coordinación dependiendo de la fuente del cobre y el cinc y las condiciones de la síntesis. En las realizaciones, el ion malonato de la unidad central puede ser un anillo de varios miembros tal como un anillo de ocho miembros, un anillo de seis miembros y un metalociclo de cuatro miembros para ligar o quelar funciones entre los constituyentes de cobre y cinc. Según esto, las estructuras cristalinas de los malonatos de cobre-cinc pueden ser muy diversas, de polímeros iónicos a tridimensionales. En las realizaciones, los malonatos de cobre-cinc se pueden encontrar en varias formas de hidrato y polimórficas.

40

45

En las realizaciones, los parámetros del proceso son especialmente ventajosos si el compuesto polifuncional se añade en exceso en comparación con los constituyentes del catión conjugado metálico. Dependiendo del complejo deseado, los últimos se añaden de modo que la relación molar de compuesto polifuncional a iones metálicos sea aproximadamente 3:2.

50

Realizaciones de composiciones que contienen los productos de reacción

En las realizaciones, los productos de reacción resultantes pueden servir como ingredientes activos en composiciones adecuadas para el contacto con un sujeto. Tales ingredientes activos se pueden combinar con numerosos ingredientes para formar productos de numerosas aplicaciones químicas, tales como agentes catalíticos, reticulación de polímeros, materiales eléctricos superconductores, fármacos, complementos alimentarios, etc. Los

55

ingredientes activos en composiciones toxicológicas adecuadas se pueden aplicar a la piel u otros tejidos de seres humanos u otros mamíferos. Tales productos pueden incluir un portador, vehículo o medio farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un portador, vehículo o medio que sea compatible con los tejidos a los que se aplicarán. El término "dermatológicamente o farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, significa que las composiciones o los componentes de las mismas así descritos son adecuados para la utilización en contacto con estos tejidos o para la utilización en pacientes en general sin excesivas toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica y similares. En las realizaciones, las composiciones según la presente divulgación pueden contener cualquier ingrediente convencionalmente utilizado en cosmética y/o dermatología. En las realizaciones, los ingredientes activos se pueden formular para proporcionar cristales en solución, así como formas sólidas.

En las realizaciones, los productos que contienen un producto de reacción según la presente divulgación como un ingrediente activo pueden estar en la forma de soluciones, emulsiones (incluyendo microemulsiones), suspensiones, cremas, lociones, geles, polvos u otras composiciones sólidas o líquidas típicas utilizadas para el tratamiento de afecciones cutáneas relacionadas con la edad. Tales composiciones pueden contener, además del producto de reacción según esta divulgación, otros ingredientes utilizados típicamente en tales productos, tales como antimicrobianos, humedificantes y agentes de hidratación, agentes de penetración, conservantes, emulsionantes, aceites naturales o sintéticos, disolventes, tensioactivos, detergentes, agentes gelificantes, emolientes, antioxidantes, fragancias, cargas, espesantes, ceras, absorbentes de olores, agentes colorantes, polvos, agentes de control de la viscosidad y agua, e incluir opcionalmente anestésicos, principios activos antipruriginosos, extractos botánicos, agentes acondicionadores, agentes oscurecedores o aclaradores, un abrillantador, humectantes, mica, minerales, polifenoles, siliconas o derivados de las mismas, filtros solares, vitaminas y productos fitomedicinales.

Como un ejemplo ilustrativo, los productos se pueden formular para contener malonato de cobre-cinc en cantidades de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 % en peso de la composición total. En las realizaciones, los productos se pueden formular para contener malonato de cobre-cinc en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 % en peso de la composición total. En otras realizaciones, la cantidad de malonato de cobre-cinc es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 % en peso de la composición total. Aquí, el malonato de cobre-cinc presente puede estar en una forma salina farmacéuticamente aceptable. Otros ingredientes activos se pueden proporcionar en las formulaciones en las mismas concentraciones.

En las realizaciones, las composiciones según la presente divulgación se pueden aplicar tópicamente a la piel que necesite una mejoría, tal como la reducción o eliminación de una afección dermatológica indeseable. Según se utiliza en la presente memoria, la palabra "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a utilizar los principios activos o las composiciones de la presente divulgación profilácticamente para prevenir brotes de afecciones dermatológicas indeseables, o terapéuticamente para mejorar una afección dermatológica existente, y/o prolongar la duración del beneficio estético de un procedimiento cutáneo. Ahora es posible un número de diferentes tratamientos, que reducen y/o eliminan afecciones dermatológicas indeseables.

Según se utiliza en la presente memoria, "afección dermatológica indeseable" se refiere a cualquier afección que pueda requerir un tratamiento de cualquier tipo, incluyendo piel que tiene una o más apariencias indeseables y/o sensaciones táctiles desagradables. El término se refiere además a cualquier afección dermatológica cosméticamente indeseable, así como a cualquier estado indeseable de piel enferma o dañada.

Ejemplos no limitativos de afecciones dermatológicas indeseables que se pueden tratar con la aplicación tópica de las composiciones según la presente divulgación incluyen: acné vulgar (granos); dermatitis atópica; antojos; manchas de color café con leche; tumores o desarrollos cutáneos benignos comunes; enfermedades comunes de la uña tales como infecciones de las uñas provocadas por bacterias, hongos, levaduras y/o virus; paroniquia; un trastorno de las uñas debido a una enfermedad cutánea tal como psoriasis, y/o lesión de las uñas; afecciones cutáneas comunes alrededor de los ojos tales como dermatitis de contacto de los párpados, dermatitis atópica, infección cutánea bacteriana (impétigo o conjuntivitis), xantelasma, siringoma, acrocordones, milios, nevos y/o hemangiomas planos; una afección cutánea común asociada con el trabajo doméstico tal como dermatitis de contacto irritante, dermatitis de contacto alérgica, urticaria de contacto, infecciones fúngicas, paroniquia y/o verrugas virales; enfermedades comunes del cuero cabelludo tales como dermatitis seborreica, psoriasis del cuero cabelludo, liquen plano, lupus eritematoso discoide (DLE), alopecia areata, queratosis seborreicas (verrugas seborreicas, manchas de la edad), queratosis solares, angiosarcoma, infección fúngica (dermatofitosis, tiña tonsurante), infecciones bacterianas de los folículos pilosos (foliculitis, diviesos) y/o calenturas (herpes zóster); enfermedades comunes en niños tales como dermatitis atópica, eccema atópico, eccema discoide, pitiriasis alba, vitiligo y/o alopecia areata; enfermedades comunes de la boca y los labios tales como candidiasis oral, leucoplaquia oral, úlceras aftosas y/o liquen plano oral; problemas cutáneos comunes en la vejez tales como cambios de apariencia y textura, púrpura senil, xerosis/eccema asteatótico, infecciones/infestaciones cutáneas, cambios pigmentarios, trastornos ampollares, desarrollos cutáneos no cancerosos, desarrollos cutáneos cancerosos, reacción adversa a fármacos y/o dermatitis por estasis; verrugas virales comunes; alergia de contacto; candidiasis del pañal, alergia a fármacos, foliculitis; lentigos; infecciones fúngicas de la piel tales como tiña versicolor, pie de atleta, tiña inguinal y/o moniliasis/candidiasis; hipomelanosis en gotas; pérdida de cabello; eccema de las manos; impétigo; líneas de expresión, patas de gallo, arrugas, etc.; melasma; molusco contagioso; una enfermedad cutánea laboral tal como

5 irritación y/o alergia; pigmentación posinflamatoria; psoriasis; rosácea; calenturas; cánceres de piel; enfermedades cutáneas en la diabetes mellitus; enfermedades cutáneas en el embarazo; trastornos cutáneos provocados por cosméticos tales como dermatitis de contacto irritante y/o dermatitis de contacto alérgica, granos inducidos por cosméticos (acné), alergia a protectores solares y/o alergias a cosméticos especiales, lentigos solares; tiña tonsurante; verrugas virales; vitíligo; y combinaciones de estas afecciones dermatológicas indeseables.

En las realizaciones, las composiciones según la presente divulgación son adecuadas para tratar piel enferma, o cualquier afección que pueda resultar de la cantidad excesiva de patógenos tales como hongos, virus y/o bacterias que afecten a la piel de cualquier modo.

10 En las realizaciones, una afección dermatológica indeseable es piel que tiene una textura rugosa o una apariencia irregular tal como psoriasis, golpes, irritaciones y/o manchas.

El ingrediente o los ingredientes activos particulares empleados y la concentración en las composiciones dependen generalmente del propósito para el que se va a aplicar la composición. Por ejemplo, la dosificación y la frecuencia de aplicación pueden variar dependiendo del tipo y la gravedad de la afección cutánea.

15 Los tratamientos según la presente divulgación ponen en contacto la piel con uno o más ingredientes activos tales como los que contienen cobre, cinc y/o plata en una cantidad eficaz para mejorar las afecciones dermatológicas indeseables. En las realizaciones, los pacientes se tratan aplicando tópicamente a la piel que sufre una afección uno o más malonatos de cobre-cinc. En las realizaciones, los pacientes se tratan aplicando tópicamente a la piel que sufre una afección una o más sales según la presente divulgación. El ingrediente activo se aplica hasta que se obtienen los objetivos del tratamiento. Sin embargo, la duración del tratamiento puede variar dependiendo de la gravedad de la afección. Por ejemplo, los tratamientos pueden durar de varias semanas a meses dependiendo de si el tratamiento es para reducir o eliminar la afección cutánea.

25 En las realizaciones de tratamiento, las composiciones y los métodos según la presente divulgación se pueden combinar con otros sistemas de tratamiento de la piel. Por ejemplo, los complejos salinos bimetálicos se pueden aplicar a la piel en combinación con sistemas de tratamiento de la piel tales como el sistema de tratamiento de la piel Obagi NuDerm® y productos para el cuidado de la piel de Obagi relacionados de O.M.P. Inc. de Long Beach California. Más específicamente, las composiciones de malonato de cobre-cinc se pueden combinar con el sistema de tratamiento de la piel Obagi Nuderm® a fin de promover los efectos beneficiosos de ese sistema. Los ingredientes activos y las formulaciones según la presente divulgación bien se pueden incorporar en otras formulaciones de producto o bien aplicar a la piel antes, después y/o durante otros tratamientos de la piel.

30 En las realizaciones, las composiciones pueden contener cualquier ingrediente activo o formularse y aplicarse según se describe en la Solicitud de Patente de EE. UU. de propietario común titulada Anti-aging Treatment Using Copper-Zinc Compositions (nº de Serie de EE. UU. 11/452.642 presentada el 14 de junio de 2006).

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente composiciones y métodos según esta divulgación.

Ejemplo 1

35 El Ejemplo 1 a continuación muestra ingredientes adecuados de una mezcla de reacción para formar malonatos de cobre-cinc según la presente divulgación.

Ingrediente	Cantidad
Ácido malónico	1,8 g
carbonato cúprico	0,632 g
carbonato de cinc	0,626 g
Agua	100 ml

Ejemplo 2

40 Se combinaron 1,8 g de ácido malónico (CH₂(COOH)₂) con 0,632 gramos de carbonato cúprico (CuCO₃Cu(OH)₂), 0,626 g de carbonato de cinc (3Zn(OH)₂2ZnCO₃) y 100 ml de agua para formar una dispersión. La solución se calentó hasta que los reaccionantes pasaban a la solución. Precipitaban cristales de color azul oscuro bien definidos

y se separaban de la solución acuosa de ácido malónico, carbonato cúprico y carbonato de cinc (relación molar 3:1:1) que se había mantenido a temperatura ambiente. Se formaba una sal doble reemplazando los grupos ácidos por cationes cobre y cinc en la misma molécula. Se encontró que los cristales de color azul oscuro tenían un punto de fusión de aproximadamente 210 °C.

- 5 La muestra preparada como para ASTM-D-1971-95 y analizada mediante el método 6010 (I.C.P.) mostraba 16,5 % de cobre y 12,4 % de cinc.

Ejemplo 3

- 10 Se combinaron 1,8 g de ácido malónico ($\text{CH}_2(\text{COOH})_2$) con 0,632 gramos de carbonato cúprico ($\text{CuCO}_3\text{Cu}(\text{OH})_2$), 0,626 g de carbonato de cinc ($3\text{Zn}(\text{OH})_2\cdot 2\text{ZnCO}_3$) y 100 ml de agua en ebullición. Se separaban cristales de color azul oscuro bien definidos de la solución acuosa de ácido malónico, carbonato cúprico y carbonato de cinc (relación molar 3:1:1) que se había mantenido a temperatura ambiente durante 1 semana.

Ejemplo 4

- 15 Se mezclan a fondo 3 moles de ácido malónico con 1 mol de cobre como carbonato cúprico y 1 mol de cinc como carbonato de cinc en un reactor de depósito agitado que contiene 100 ml de agua calentada (aproximadamente 95-100 °C). Después de un tiempo de reacción corto, precipita malonato de cobre-cinc en la solución con un alto rendimiento. Se utiliza una etapa de filtración para aislar el complejo como un polvo. Se obtienen cristales de color azul oscuro que tienen un punto de ebullición de aproximadamente 210 °C.

Ejemplo 5

En las realizaciones, las formulaciones de malonato de cobre-cinc tienen la siguiente constitución:

COMPONENTE	% EN PESO
Malonato de cobre-cinc* (Ingrediente activo)	0,1 %
Glicerina	3,0 %
Propilenglicol	25,0 %
Agua Destilada	71,9 %

20

Ejemplo 6

Una mujer de 72 años tiene arrugas en la cara. La composición del ejemplo 5 adecuada para el tratamiento de la piel que contiene una cantidad eficaz de ingrediente activo de malonato de cobre-cinc se aplica normalmente en la cara dos veces al día. Las arrugas se reducen o eliminan.

25 Ejemplo 7

Se mezclan a fondo 3 moles de ácido glutámico con 1 mol de cobre como carbonato cúprico y 1 mol de cinc como carbonato de cinc en un reactor de depósito agitado que contiene 100 ml de agua calentada (aproximadamente 95-100 °C). Después de un tiempo de reacción corto, precipita glutamato de cobre-cinc en la solución con un alto rendimiento. Se utiliza una etapa de filtración para aislar el complejo como un polvo.

30

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar un complejo bimetálico que comprende
disolver un componente polifuncional seleccionado del grupo que consiste en ácidos dicarboxílicos, diaminas y aminoácidos en un disolvente para formar una solución;
- 5 añadir a la solución una fuente de un primer elemento de coordinación;
añadir a la solución una fuente de un segundo elemento de coordinación; y
recuperar un complejo bimetálico,
en el que el primer y segundo elementos de coordinación son cobre y cinc, respectivamente.
- 10 2. Un método según la reivindicación 1, en el que el componente polifuncional se selecciona del grupo que consiste en ácido maleico, ácido fumárico, ácido citracónico, ácido itacónico, ácido glutacónico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido ciclohexanodicarboxílico, ácido succínico, ácido adípico, ácido sebácico, ácido acelaico, ácido malónico, ácido dodecanodioico, ácido 1,18-octadecanodioico, ácidos dímeros y ácidos alquenilsuccínicos, y es preferiblemente ácido malónico.
- 15 3. Un método según la reivindicación 1, en el que la fuente de un primer elemento de coordinación proporciona iones Cu^{2+} en la solución, preferiblemente carbonato cúprico.
4. Un método según la reivindicación 1, en el que la fuente de un segundo elemento de coordinación proporciona iones Zn^{2+} en la solución, preferiblemente carbonato de cinc.
5. Un método según la reivindicación 1, en el que el componente polifuncional, cobre y cinc se añaden a la solución en una relación molar de componente polifuncional a cobre y cinc de al menos 3:2.
- 20 6. Un método para formular un producto que incorpora formar un complejo bimetálico como el descrito en la reivindicación 1 y que comprende además combinar el complejo bimetálico así obtenido con un portador farmacéuticamente o dermatológicamente aceptable.
- 25 7. Un método según la reivindicación 6, que comprende además incluir en el producto uno o más miembros seleccionados del grupo de antimicrobianos, humidificantes y agentes de hidratación, agentes de penetración, conservantes, emulsionantes, aceites naturales o sintéticos, disolventes, tensioactivos, detergentes, agentes gelificantes, emolientes, antioxidantes, fragancias, cargas, espesantes, ceras, absorbentes de olores, agentes colorantes, polvos, agentes de control de la viscosidad y agua, y opcionalmente incluye anestésicos, principios activos antipruriginosos, extractos botánicos, agentes acondicionadores, agentes oscurecedores o aclaradores, un abrillantador, humectantes, mica, minerales, polifenoles, siliconas o derivados de las mismas, filtros solares,
30 vitaminas y productos fitomedicinales.
8. Un método según la reivindicación 6, en el que el complejo bimetálico se añade al producto en una cantidad de entre 0,001 y 5 % en peso del producto total.
9. Una composición que comprende:
un portador dermatológicamente o farmacéuticamente aceptable;
35 una o más moléculas de cobre;
una o más moléculas de cinc; y
una unidad central,
en donde la unidad central comprende al menos un compuesto polifuncional seleccionado de ácidos dicarboxílicos, diaminas y aminoácidos y la unidad central liga la una o más moléculas de cobre y la una o más moléculas de cinc
40 mediante enlace coordinado.
10. Una composición según la reivindicación 9, en la que la unidad central comprende al menos un compuesto polifuncional seleccionado del grupo seleccionado de aminoácidos dicarboxílicos.
11. Una composición de malonato que comprende:
una o más moléculas de cobre;

una o más moléculas de cinc; y

una unidad central de malonato,

en la que la unidad central de malonato liga la una o más moléculas de cobre y la una o más moléculas de cinc mediante enlace coordinado.

- 5 12. La composición de malonato según la reivindicación 11, en la que la una o más moléculas de cobre es un cuadrado de tetraacuocobre (II).
13. La composición de malonato según la reivindicación 11, en la que la una o más moléculas de cinc es un cuadrado de tetraacuocinc.
- 10 14. La composición de malonato según la reivindicación 11, en la que la unidad central es una unidad de diacuodimalonatocobre (II) octaédrica.
15. Una composición según la reivindicación 9, en la que la unidad central comprende una pluralidad de aminoácidos.