

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 070**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/34** (2006.01)

**A61K 8/19** (2006.01)

**A61K 8/362** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2006 E 06773182 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 1993569**

54 Título: **Tratamiento antienviejecimiento utilizando composiciones de cobre y zinc**

30 Prioridad:

**03.02.2006 US 764967 P**

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

**14.10.2014**

73 Titular/es:

**OMP, INC. (100.0%)  
3760 Kilroy Airport Way, Suite 500  
Long Beach, CA 90806, US**

72 Inventor/es:

**RAMIREZ, JOSE E. y  
FARYNIARZ, JOSEPH R.**

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

**ES 2 507 070 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

5 Tratamiento antienvjecimiento utilizando composiciones de cobre y zinc.

**ANTECEDENTES**

Ámbito Técnico

10 Esta divulgación se refiere a la utilización de composiciones que contienen malonato de cobre-zinc para propósitos farmacéuticos y cosmeceúticos.

Antecedentes de la invención

15 El envejecimiento es un fenómeno que ocurre en todos los seres vivos. Por desgracia, con la edad sobreviene una multitud de condiciones indeseables de la piel que pueden afectar la apariencia y la salud de la piel. Por ejemplo, tal como la piel envejece se muestra más susceptible a síntomas tales como, entre otras, sequedad, picazón, adelgazamiento o engrasamiento, las arrugas y/o las líneas finas, hiperpigmentación, telangiectasias y similares. Aunque existen tratamientos conocidos para aliviar y curar las condiciones de la piel relacionadas con la edad, los  
20 tratamientos de la piel conocidos son problemáticos puesto que los resultados pueden variar de paciente a paciente. Además, ningún tratamiento único, si existiera, obtiene el máximo beneficio para cada paciente. Como resultado, son buscados de forma continua los tratamientos de piel noveles con el fin de eliminar las condiciones indeseables de la piel relacionadas con la edad.

25 En consecuencia, aún queda margen de mejora en los regímenes de tratamiento de la piel que mejoren la piel envejecida. Lo que es necesario son nuevas composiciones de cuidado de la piel y los métodos para el tratamiento de afecciones de la piel relacionadas con la edad.

30 El documento de patente 2004 WO/022024 A1 divulga las composiciones que incluyen productos de soja y una o más sales orgánicas seleccionadas de zinc, magnesio y cobre que son convenientes en formulaciones tópicas para aumentar la elasticidad y firmeza de la piel.

35 El documento de patente U.S. 2005/0032751 A1 divulga el uso de una composición que comprende las sales metálicas seleccionadas de sales de cobre, zinc y de manganeso para reducir la apariencia de enfermedades de la piel.

40 El documento de patente WO 03/043596 A1 divulga una composición que comprende un derivado de la etanolamina y una sal orgánica de zinc y/o magnesio y opcionalmente una sal orgánica de cobre en un método para reducir los efectos del envejecimiento de la piel.

El documento de patente FR 2 768 927 A1 divulga una composición tópica para la reducción de arrugas que comprende complejos metálicos de zinc y cobre.

45 El documento de patente U.S. 2004/0105894 A1 divulga un suero antienvjecimiento que contiene gluconato de zinc y gluconato de cobre.

**RESUMEN**

50 El ingrediente activo, malonato de cobre y zinc y las formulaciones que lo contienen e s/son utilizados para tratar condiciones de la piel relacionados con la edad tal como se define en las reivindicaciones. El cobre constituyente y el zinc constituyente, que son los catiónes, están combinados dentro de una molécula única durante la aplicación tópica para el tratamiento de condiciones de la piel relacionadas con la edad. Además, el cobre y el zinc constituyentes son aplicados tópicamente en la misma molécula para combinar las propiedades catalíticas de cada componente. En consecuencia, la aplicación combinada de componentes de cobre y zinc en el mismo tratamiento  
55 tópico proporciona una actividad biológica mejorada que el uso de cualquier componente único.

La piel teniendo una o más condiciones indeseables relacionadas con la edad es tratada de conformidad con la presente divulgación mediante la aplicación tópica del ingrediente activo correspondiente. Por ejemplo, pueden aplicarse composiciones que contienen malonatos de cobre y zinc directamente a la piel que necesita el tratamiento.  
60 Tal acondicionamiento mediante la aplicación de los ingredientes activos de cobre y zinc definido en las reivindicaciones puede reducir o eliminar condiciones indeseables de la piel relacionadas con la edad y promover o estimular la producción de colágeno, elastina, tropo elastina y/o fibra elástica en la dermis para hacer la piel envejecida más saludable y/o con una apariencia más joven.

Además, los regímenes de tratamiento dermatológico de acuerdo con la presente divulgación pueden mejorar las características de la piel envejecida de un usuario. Los regímenes incluyen la repetida aplicación tópica de uno o más de los ingredientes activos de cobre y zinc. Las composiciones correctivas adecuadas incluyen, por ejemplo, las composiciones que ayudan a reducir o eliminar las condiciones relacionadas con la edad. Las composiciones, incluyendo una sola molécula que contiene ambos constituyentes de cobre y zinc son aplicadas a la piel para aumentar los niveles de colágeno, elastina, tropoelastina y/o fibras elásticas en la capa de la dermis. El aumento resultante puede mejorar la apariencia de la piel y/o dar un aspecto más juvenil.

Estos y otros aspectos de esta divulgación serán evidentes en referencia a la siguiente descripción detallada.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 es un histograma que comparan los niveles de tropoelastina en la piel después de aplicación de una formulación de 0,1% de malonato de cobre y zinc a la piel en condiciones basales (B) y a las cuatro semanas (C).

Las FIGURAS 2A y 2B son fotografías comparando las fibras elásticas de la piel después de la aplicación de una formulación de 0,1% de malonato de cobre y zinc a la piel en condiciones basales (La figura 2A) y a las cuatro semanas (La figura 2B).

Las FIGURAS 3A, 3B y 3C son fotografías que ilustran una comparación de las arrugas sobre el curso del tratamiento aplicado tópicamente a la piel de una composición de acuerdo con la presente divulgación (0,1% de malonato de cobre y zinc).

Las FIGURAS 4A, 4B y 4C son fotografías que ilustran una comparación de las arrugas sobre el curso del tratamiento aplicado tópicamente a la piel de una composición de acuerdo con la presente divulgación (0,1% de malonato de cobre y zinc).

Las FIGURAS 5A, 5B y 5C son fotografías que ilustran una comparación de las arrugas sobre el curso del tratamiento aplicado tópicamente a la piel de una composición de acuerdo con la presente divulgación (0,1% de malonato de cobre y zinc).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES

Los ingredientes activos se utilizan de acuerdo con la presente divulgación para tratar las condiciones de la piel relacionadas con la edad. Debido a que el cobre y el zinc son biológicamente necesarios para el cuerpo con el fin de catalizar la producción de colágeno y elastina en la dermis, el malonato de cobre y zinc puede ser aplicado tópicamente para tratar condiciones de la piel relacionadas con la edad. Por ejemplo, puede ser aplicado a la piel para penetrar en la dermis con el fin de estimular la producción de colágeno, elastina, tropoelastina y/o fibras elásticas lo que da como resultado la apariencia mejorada de la piel.

El ingrediente activo adecuado incluye uno o más malonatos de cobre y zinc. Tal y como se utiliza en este documento "malonato de cobre y zinc" se refiere a sustancias salinas formadas desde el ácido malónico que tienen componentes de cobre y zinc en varios ratios molares de cobre y zinc en la misma molécula. Por ejemplo, en realizaciones, la fracción molar de cobre a zinc en ingrediente activo malonato de cobre y zinc es de aproximadamente 1:1 hasta 3:1. En otras realizaciones, la fracción molar de cobre a zinc en el ingrediente activo de malonato de cobre y zinc es de aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1. En realizaciones, el malonato de cobre y zinc incluye alrededor de 16,5% de cobre y alrededor de 12,4% de zinc. En general, los ingredientes activos de malonato de cobre y zinc utilizados de acuerdo con la presente divulgación incluyen ingredientes que son compuestos de cobre y zinc con el ácido malónico. Son ejemplos no limitantes de ingredientes adecuados para la formación de malonatos de cobre y zinc adecuados incluyen, pero se limitan a, ácido malónico, base de zinc, base de cobre y agua.

En forma conveniente en los malonatos de cobre y zinc para su uso de acuerdo con la presente divulgación, el ácido malónico está presente en las cantidades que reaccionarán con los cationes metálicos tales como el cobre y zinc en una solución acuosa. Las cantidades convenientes de ácido malónico también incluyen cantidades excesivas en relación con la cantidad de cationes de cobre y zinc para forzar las reacciones. En realizaciones, el ácido malónico está presente en una relación molar 3:1:1 en relación con los componentes de cobre y zinc. Pueden estar presentes dos o más sales que contengan componentes de cobre y zinc en cantidades que reaccionarán con el ácido malónico en una solución acuosa. Pueden ser empleadas sales convenientes que en la fabricación de ingredientes activos de malonato de cobre y zinc de acuerdo con esta divulgación incluyen sales metálicas que contienen iones metálicos formando complejos de cobre o zinc. Son ejemplos no limitantes adecuadas sales básicas metálicas: sales de cobre (I) y (II) tales como el carbonato de cobre, óxido de cobre e hidróxido de cobre y sales de zinc tales como carbonato de zinc, óxido de zinc, hidróxido de zinc, cobre metálico y zinc metálico. En realizaciones, los medios de reacción incluyen dos sales metálicas, tales como el carbonato cúprico ( $3Zn(OH)_2 \cdot 2ZnCO_3$ ) o zinc metálico y cobre metálico.

En realizaciones, el malonato de cobre y zinc puede aplicarse tópicamente como ingrediente activo en cantidades suficientes para reducir o eliminar condiciones indeseables de la piel relacionados con la edad, estimular la producción de colágeno, elastina, tropoelastina y/o fibra elástica en la dermis y/o hacer la piel envejecida más saludable y de apariencia más joven. Pueden utilizarse ejemplos adicionales adecuados no limitantes de malonatos de cobre y zinc que para tratar la piel 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. Son también posibles combinaciones de los mismos.

El ingrediente activo o ingredientes pueden combinarse con numerosos ingredientes para formar productos para ser aplicados a la piel u otros tejidos de los seres humanos u otros mamíferos. Estos productos pueden incluir un portador o diluyente, vehículo o medio, dermatológicamente o farmacéuticamente aceptable por ejemplo, un portador, vehículo o medio que es compatible con los tejidos en los cuales serán aplicados. El término "dermatológicamente o farmacéuticamente aceptable", tal y como se utiliza en este documento, significa que las composiciones o componentes de las mismas así nombrados son convenientes para el uso en contacto con esos tejidos o para el uso en los pacientes en general sin toxicidad excesiva, incompatibilidad, inestabilidad, reacción alérgica y similares. En realizaciones, las composiciones con arreglo a la presente divulgación pueden contener cualquier ingrediente convencionalmente utilizado en cosmética y/o dermatología.

Como un ejemplo ilustrativo, las composiciones pueden ser formuladas para contener el ingrediente activo en cantidades desde alrededor de 0,001 hasta aproximadamente un 5% en peso de la composición total. En realizaciones, los productos pueden formularse para contener el ingrediente activo en una cantidad de alrededor de 0,05 a alrededor del 1% en peso de la composición total. En otras realizaciones, la cantidad del ingrediente activo es de alrededor de 0,1 a 0,5% en peso de la composición total. En esas realizaciones, el cobre o el zinc la sal de cobre o zinc y/o cobre-zinc puede ser en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

En realizaciones, los productos que contengan ingredientes activos de acuerdo con la presente divulgación pueden ser en forma de soluciones, emulsiones (incluyendo micro emulsiones), suspensiones, cremas, crema fluida, aceites, lociones, geles, polvos u otras composiciones típicas de sólidos o líquidos utilizadas para el tratamiento de condiciones de la piel relacionados con la edad. Tales composiciones pueden contener, además de la sal de cobre y zinc de acuerdo con esta divulgación, otros ingredientes típicamente utilizados en tales tipos de productos, tales como otras sustancias cosméticas activas tales como retinol, derivados de retinol, alantoína, tocoferol, derivados de tocoferol, niacinamida, fitoesteroles, isoflavonas, pantenol, derivados de pantenol, bisabolol, famesol, y combinaciones de los mismos, otras sustancias activas farmacológicas tales como corticosteroides, metronidazol, sulfacetamida, azufre y combinaciones de las mismas, anti oxidantes, antimicrobianos, agentes colorantes, detergentes, colorantes, emulsionantes, emolientes, rellenos, fragancias, gelificantes, agentes de hidratación, humectantes, absorbentes de olor, aceites naturales o sintéticos, agentes de penetración, polvos, conservantes, disolventes, tensioactivos, espesantes, agentes de control de viscosidad, agua, agua destilada, ceras e incluyendo opcionalmente anestésicos, anti pruriginosos activos, extractos botánicos, agentes acondicionantes, agentes de oscurecimiento o iluminación, brillo, humectante, mica, minerales, polifenoles, fitomedicamentos, silicinas o derivados de las mismas, protectores de la piel, protectores solares, vitaminas y las mezclas o combinaciones de los mismos. Tales composiciones pueden contener también, además de la sal de cobre y zinc de acuerdo con esta divulgación, uno o más: alcoholes grasos, ácidos grasos, bases orgánicas, bases inorgánicas, ésteres de ceras, alcoholes esteíroides, ésteres de triglicéridos, fosfolípidos, ésteres de alcohol polihídricos, éteres de alcoholes grasos, derivados hidrofílicos de la lanolina, derivados hidrofílicos de la cera de abejas, ceras de manteca de cacao, aceites de silicona, balanceadores de pH, derivados de la celulosa, aceites hidrocarbonados o mezclas y combinaciones de los mismos.

En realizaciones, pueden ser formuladas las formas del producto para contener humectante en cantidades de alrededor del 1% a alrededor del 15% en peso de la composición total. Por ejemplo, puede añadirse glicerina a la composición en cantidades de alrededor del 1% a alrededor del 15% en peso de la composición total. En realizaciones particulares, la glicerina puede agregarse a la composición en cantidades de aproximadamente el 1% a alrededor del 5% en peso de la composición total.

En realizaciones, pueden ser formuladas las formas del producto para contener solventes en cantidades de alrededor del 1% a alrededor del 45% en peso de la composición total. Por ejemplo pueden añadirse derivados del petróleo tal como el glicol de propileno a la composición en cantidades de aproximadamente el 1% a alrededor del 45% en peso de la composición total. En realizaciones particulares, puede añadirse glicol de propileno a la composición en cantidades de aproximadamente 15% a alrededor del 30% en peso de la composición total.

En realizaciones, pueden ser formuladas las formas del producto para contener agua en cantidades de aproximadamente el 40% a alrededor del 99% en peso de la composición total. Por ejemplo, puede añadirse agua destilada a la composición en cantidades de alrededor del 40% a alrededor del 99% en peso de la composición total. En realizaciones particulares, puede agregarse agua destilada a la composición en cantidades de aproximadamente el 65% a alrededor del 80% en peso de la composición total.

Los ingredientes activos presentes y las formulaciones que los contienen de acuerdo con la presente divulgación pueden ser aplicados tópicamente a la piel que se necesita mejorar en cantidades suficientes para reducir o eliminar las condiciones indeseables de la piel relacionadas con la edad, tales como mediante la estimulación de colágeno, elastina, tropoelastina y/o producción de la fibra elástica. Tal y como es usada en este documento la palabra "trato", "tratar" o "tratamiento" se refiere a la utilización profiláctica de las composiciones de la presente divulgación para prevenir brotes indeseables a cualquier edad relacionados con las condiciones de la piel o terapéuticamente para mejorar una condición indeseable de la piel existente relacionada con la edad. En la actualidad es posible un número de diferentes tratamientos que reducen o eliminan las condiciones de la piel relacionadas con la edad tales como las arrugas.

Tal y como es utilizado en este documento "condición de la piel relacionada con la edad" se refiere a las arrugas, formación de línea fina o combinaciones de ambas. Tales manifestaciones pueden aparecer debido a una serie de factores tales como, por ejemplo, envejecimiento cronológico, daños debidos al medio ambiente y / u otro estado enfermo o disfuncional.

En realizaciones, las composiciones para uso de acuerdo con la presente divulgación contienen uno o más ingredientes activos capaces de ponerse en contacto con la piel con malonato de cobre y zinc en una cantidad efectiva para mejorar las condiciones de piel indeseables vinculadas con la edad. Tal y como se utiliza en este documento "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto o composición que tienen ingredientes activos tales como los componentes de cobre y zinc de acuerdo con la presente divulgación que son suficientes para inducir un determinado beneficio positivo para la piel que tiene una condición de la piel relacionada con la edad. El beneficio puede estar relacionado con la salud o puede ser más de naturaleza estética o puede ser una combinación de los dos. En realizaciones, el beneficio positivo es conseguido poniendo en contacto la piel con malonato de cobre y zinc, para mejorar una condición de la piel relacionada con la edad. En realizaciones, los beneficios positivos se logran poniendo en la piel uno o más ingredientes activos para mejorar los niveles de tropoelastina y / o aumentando las fibras elásticas insolubles en la piel. En realizaciones, se logra el beneficio positivo poniendo en contacto la piel con uno o más ingredientes activos para incrementar los niveles de elastina insoluble y/o restablecer la firmeza de la piel. En realizaciones, se logran los beneficios positivos poniendo en contacto la piel con uno o más ingredientes activos para mejorar las arrugas.

El ingrediente activo particular o los ingredientes empleados y la concentración en las composiciones, depende generalmente del propósito para el cual la composición se pretende que se aplique. Por ejemplo, la dosis y la frecuencia de aplicación pueden variar dependiendo del tipo y de la severidad de la condición de la piel relacionada con la edad.

Los tratamientos con arreglo a la presente divulgación entran en contacto con la piel con uno o más ingredientes activos tal y como se define en las reivindicaciones en una cantidad efectiva con el fin de mejorar las condiciones indeseables de la piel relacionados con la edad. En realizaciones, los pacientes son tratados aplicando tópicamente a la piel que está sufriendo una condición relacionada con la edad, uno o más malonatos de cobre y zinc. El ingrediente activo se aplica hasta que se obtienen los objetivos del tratamiento. Sin embargo, la duración del tratamiento puede variar dependiendo de la severidad de la condición. Por ejemplo, los tratamientos pueden durar desde varias semanas a meses dependiendo de si el objetivo del tratamiento es reducir o eliminar una condición de la piel relacionada con la edad.

Los tratamientos de acuerdo con la presente divulgación entran en contacto con la piel con uno o más ingredientes activos tales como los malonatos de cobre y zinc en una cantidad efectiva para aumentar el colágeno, la elastina (insoluble/soluble), la fibra elástica y los niveles de tropoelastina en la misma. En este documento "elastina" se refiere a una proteína en la piel que ayuda a mantener la resistencia y la elasticidad. Generalmente, la elastina es una proteína en el tejido conectivo que es elástica y permite que los tejidos en el cuerpo, incluida la piel, recuperen su forma después de ser estirados o contráidos. Por ejemplo, cuando se aplica presión a la piel para cambiar su forma, la elastina ayuda a la piel para volver a su forma original. La elastina puede hacerse mediante la vinculación de múltiples moléculas de proteína de tropoelastina con el fin de hacer un agregado grande insoluble reticulado. Tal y como se utiliza en este documento "tropoelastina" se refiere a un precursor soluble en agua para la molécula de elastina, con un peso molecular de aproximadamente 70000 Daltons. Tal y como se utiliza en este documento, "colágeno" se refiere a una proteína fibrosa que contribuye a las funciones fisiológicas de tejidos conectados en la piel, tendones, huesos y cartílago. Generalmente, la unidad estructural es el tropo colágeno compuesto por cadenas de 3-polipéptido, designadas A1, A2 y A3 que forman una estructura triple helicoidal estabilizada por enlaces de hidrógeno. El término colágeno se refiere además a los tipos de colágeno, tal como el colágeno de tipo I, el colágeno de tipo II y el colágeno del tipo III.

*En realizaciones, los pacientes son tratados mediante la aplicación tópica a la piel que necesita de colágeno, elastina, tropoelastina y / o fibras elásticas con uno o más malonatos de cobre y zinc. El ingrediente activo se aplica hasta que los objetivos de tratamiento son obtenidos. Sin embargo, la duración del tratamiento puede variar dependiendo de la severidad de la condición. Por ejemplo, los*

tratamientos pueden durar varias semanas a meses dependiendo de si el objetivo del tratamiento es promover o la reparación de colágeno, elastina, tropoelastina y / o los niveles de fibra elástica en la piel. En realizaciones de tratamiento, pueden ser aplicadas a la piel arrugada 1 a 5 gotas de una composición conteniendo 0,1% de malonato de cobre y zinc dos veces al día durante 4 semanas. En tales tratamientos, algunos usuarios deben esperar niveles de aumento de tropoelastina en la piel en cantidades de alrededor de 5% a alrededor de 30% y / o contenido de elastina insoluble con aumentos en cantidades de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30%. En consecuencia, algunos usuarios deben esperar el tratamiento para disminuir las arrugas y causar que la piel aparezca más saludable y de aspecto más joven. Por otra parte, algunos usuarios pueden esperar que la firmeza en la piel arrugada sea restablecida.

En realizaciones, los agentes activos se aplican únicamente con fines cosméticos.

En algunas realizaciones, puede incluirse el uso de un compuesto incluyendo malonato de cobre y zinc en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición de la piel relacionada con la edad. En tales realizaciones, los ingredientes de cobre y zinc descritos de acuerdo son la presente divulgación pueden ser fabricados dentro de un medicamento puro, las composiciones que contienen medicamento y/o las formulaciones que contienen medicamento y cualquiera de los excipientes y/o los ingredientes descritos.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran mejor los métodos de acuerdo con esta divulgación.

#### **Ejemplo 1**

Una mujer de 72 años está sufriendo por las arrugas en su cara. Una composición en forma de adecuada para el tratamiento de la piel conteniendo una cantidad efectiva de ingrediente activo de malonato de cobre y zinc se aplica de forma rutinaria a su cara dos veces al día. Las arrugas son reducidas o eliminadas.

#### **Ejemplo 2**

Una formulación de malonato de cobre-zinc tiene la siguiente composición:

<b>COMPONENTE</b>	<b>% EN PESO</b>
Malonato de cobre-zinc * (Ingrediente activo)	0,1 %
Glicerina 3,0	%
Propilen Glicol	25,0 %
Agua destilada	71,9 %

*El malonato de cobre-zinc fue fabricado mezclando 1 mole de Zn/1mole CU/3 moles de ácido malónico
--

#### **Ejemplo 3**

Fue realizada una bio psia mediante punción para un estudio de 28 días en muestras divididos en ambos antebrazos, de derecho e izquierdo con la finalidad de investigar la eficacia de la composición del Ejemplo 2 para aumentar el colágeno, la elastina, la tropoelastina y/o los niveles de fibra elástica en la piel. Fueron asignadas áreas predeterminadas de tratamiento alrededor de los ojos y en los antebrazos.

Fue utilizado el siguiente protocolo de aplicación en algunos sujetos:

#### **Protocolo de tratamiento:**

Un técnico entrenado aplica la composición del Ejemplo 2 a áreas preasignadas en el ojo y en áreas del antebrazo utilizando un guante de polietileno transparente desechable para frotar el producto uniformemente sobre el sitio de prueba. El producto y las cantidades totales aplicadas fueron:

La formulación del Ejemplo 2 aplicada al área del ojo	1 gota
La formulación del Ejemplo 2 aplicada al antebrazo	2 gotas
La formulación del Ejemplo 2 aplicada al área del ojo, sin ingrediente activo	1 gota
La formulación del Ejemplo 2 aplicada al antebrazo, sin ingrediente activo	2 gotas

Después de la aplicación, los sujetos fueron instruidos para evitar el lavado de las áreas durante un mínimo de 8 horas.

5 Los tratamientos para todos los sujetos incluyen aplicaciones diarias de producto (lunes a viernes) en la clínica a partir en condiciones basales (día 1) hasta el día 27. Las mediciones de elasticidad de la piel fueron tomadas por un técnico capacitado utilizando el cutímetro® (Courage + Khazaka) así como grabaciones de ultrasonido. Las medidas de cutímetro y ultrasonido se tomaron en las condiciones basales (Día 1), semana 2 (Día 14) y semana 4 (Día 28).  
 10 Las muestras de la biopsia mediante punción de la piel se obtuvieron en condiciones basales y en la semana 4 (Día 28) en los antebrazos derecho e izquierdo de algunos sujetos. Fueron tomadas un total de 2 biopsias mediante punción (1 en el antebrazo derecho) y 1 en el antebrazo izquierdo por un dermatólogo certificado por el Board (Board Certified Dermatologist) en cada visita.

15 **Resultados:**

Los individuos que utilizaron la formulación del ejemplo 2 (con el ingrediente activo) muestran mayores niveles de tropoelastina y fibras elásticas en la piel después de 27 días de uso del producto. Por ejemplo, se observaron niveles elevados de tropoelastina. Refiriéndose a la figura 1, un histograma compara los niveles de tropoelastina en la línea de base (B) y a las cuatro semanas (C). Los resultados demuestran que la aplicación de malonato de cobre y zinc de la composición del ejemplo 2, aumenta los niveles de tropoelastina en aproximadamente un 19%. Por otra parte, en 8 de los 13 sujetos a los que se aplicó la composición del ejemplo 2 con el ingrediente activo en el antebrazo, se observó un aumento en fibras elásticas insolubles de aproximadamente un 29%.

25 Refiriéndose ahora a las Figuras 2A y 2B, se muestran fotografías de tejido de la piel, comparando las fibras elásticas en las condiciones basales (flecha en la Figura 2A) con las fibras elásticas después de cuatro semanas (flecha en la Figura 2B). En consecuencia, el tratamiento con composición de acuerdo con el Ejemplo 2 aumentó las fibras elásticas en la piel.

30 Refiriéndose ahora a las figuras 3A, 3B y 3C, se muestran una serie de fotografías progresivas de la cara de una mujer de 67 años de edad que tiene un tipo de piel Fitzpatrick I en las condiciones basales, dos semanas y 4 semanas respectivamente durante el tratamiento de acuerdo con la presente divulgación. Aquí, el tratamiento incluye aplicar a la piel 1 gota de una formulación de acuerdo con el Ejemplo 2 inmediatamente adyacente al ojo derecho (O.D.). Las fotografías muestran menor arrugamiento de la piel alrededor del ojo derecho donde se aplicó la composición de acuerdo con la presente divulgación (Ejemplo 2). La piel en la figura 3C después de cuatro semanas de tratamiento presentaba un aspecto más sano y más joven y se observaron reducción de las arrugas.

40 Refiriéndose ahora a las figuras 4A, 4B y 4C se muestran una serie de fotografías progresivas de la cara de una mujer de 50 años de edad que tiene un tipo de piel Fitzpatrick I en las condiciones basales, dos semanas y 4 semanas respectivamente durante el tratamiento de acuerdo con la presente divulgación. Aquí, el tratamiento incluye aplicar a la piel 1 gota de una formulación de acuerdo con el Ejemplo 2 inmediatamente adyacente al ojo izquierdo (O.S.). Las fotografías muestran menor arrugamiento de la piel alrededor del ojo izquierdo donde se aplicó la composición de acuerdo con la presente divulgación (Ejemplo 2). La piel en la figura 4C después de cuatro semanas de tratamiento presentaba un aspecto más sano y más joven y se observaron reducción de las arrugas.

45 Refiriéndose ahora a las figuras 5A, 5B y 5C, se muestran una serie de fotografías progresivas de la cara de una mujer de 59 años de edad que tiene un tipo de piel Fitzpatrick I en las condiciones basales, dos semanas y 4 semanas respectivamente durante el tratamiento de acuerdo con la presente divulgación. Aquí, el tratamiento incluye aplicar a la piel 1 gota de una formulación de acuerdo con el Ejemplo 2 inmediatamente adyacente al ojo derecho (O.D.). Las fotografías muestran menor arrugamiento de la piel alrededor del ojo derecho donde se aplicó la composición de acuerdo con la presente divulgación (Ejemplo 2). La piel en la figura 5C después de cuatro semanas de tratamiento presentaba un aspecto más sano y más joven y se observaron reducción de las arrugas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Un método que consta de aplicar tópicamente a la piel de un usuario una cantidad efectiva de una composición que comprende malonato de cobre y zinc para tratar la piel con arrugas, formación de línea fina o combinaciones de las mismas.
- 2.** El método de acuerdo la reivindicación 1 en donde el malonato de cobre y zinc se compone de alrededor de 16,5% de cobre y de alrededor del 12,4% de zinc.
- 10 **3.** El método de la reivindicación 1 en donde el cociente molar de cobre a zinc en el malonato de cobre y zinc es de aproximadamente de 1:1 a alrededor de 3:1.
- 4.** El método de la reivindicación 1 en donde el malonato de cobre y zinc está presente en una cantidad de aproximadamente 0,001 a alrededor del 5 % de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a alrededor del 1% en peso de la composición en peso.
- 15 **5.** El método de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la composición es una solución, emulsión, micro emulsión, suspensión, crema, loción, gel, polvo, composición sólida o combinaciones de las mismas.
- 20 **6.** El método de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la composición se compone además de uno o más ingredientes secundarios incluyendo sustancias cosméticas activas, sustancias farmacológicas activas, anestésicos, anti pruriginosos activos, antioxidantes, antimicrobianos, extractos botánicos, agentes acondicionadores, agentes colorantes, agentes oscurecimiento o de brillo, detergentes, colorantes, emulsionantes, emolientes, rellenos, fragancias, agentes gelificantes, brillo, agentes de hidratación, humectante, mica, minerales, humectantes, absorbedores de olor, aceites naturales o sintéticos, agentes de penetración, polifenoles, fitomecinas, polvos, conservantes, siliconas o derivados de las mismas, solventes, protectores de la piel, surfactantes, protectores solares, espesantes, agentes controladores de la viscosidad, vitaminas, agua, agua destilada, ceras o combinaciones de los anteriores.
- 25 **7.** El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende un portador dermatológicamente aceptable o diluyente.
- 8.** Una composición farmacéutica que comprende malonato de cobre y zinc para el tratamiento de la piel afectada con arrugas, formación de línea fina o combinaciones de las mismas.
- 35 **9.** La composición de la reivindicación 8, en donde la composición es en forma de un líquido, crema, aceite, gel, crema fluida, loción, emulsión o microemulsión.
- 10.** La composición de la reivindicación 8, en la cual el malonato de cobre y zinc comprende alrededor de 16,5% de cobre y alrededor de 12,4% de zinc.
- 40 **11.** La composición de la reivindicación 8, en la cual el malonato de cobre y zinc está presente en una cantidad de alrededor de 0,001 a alrededor de 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente en un 0,05 a alrededor del 1% en peso de la composición.

45

50

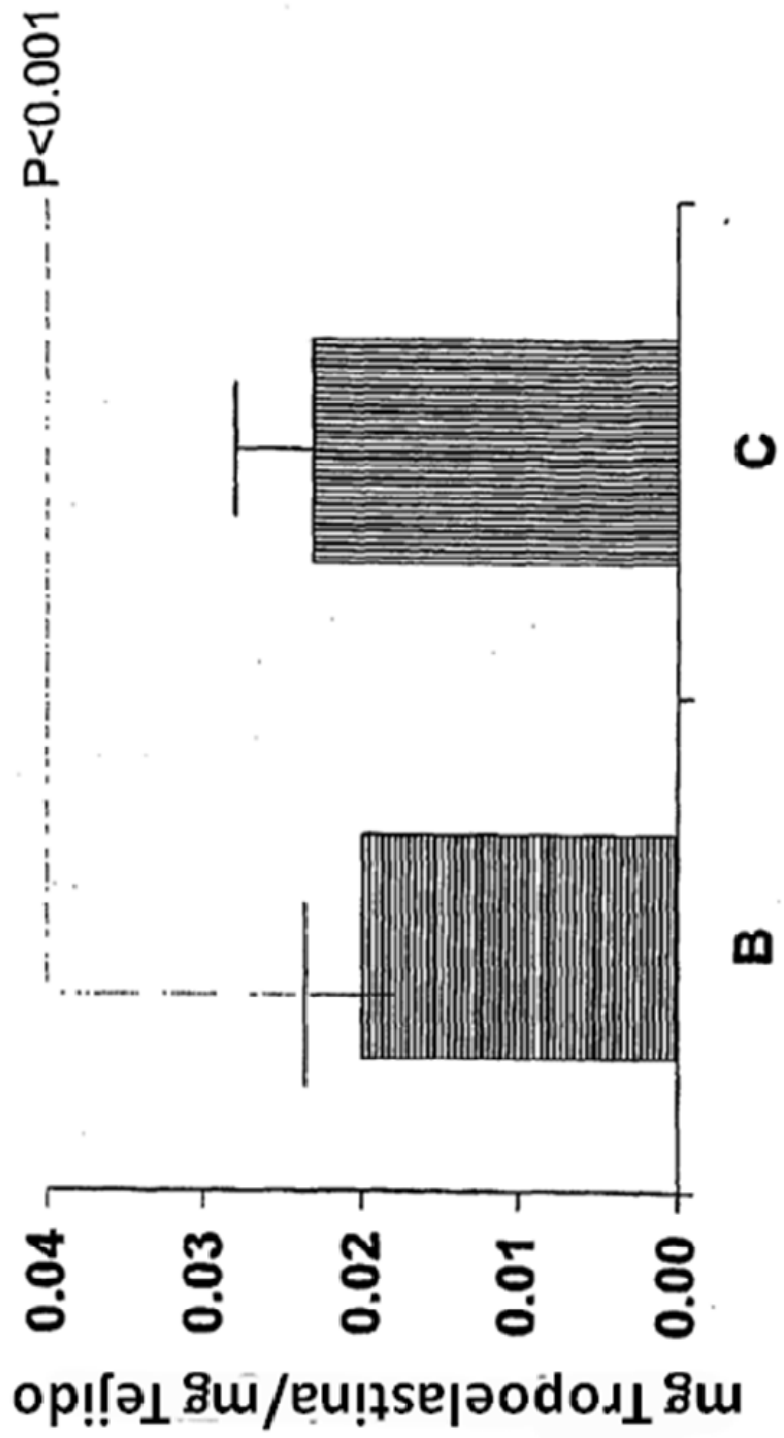
55

60

65



**FIG. 1**



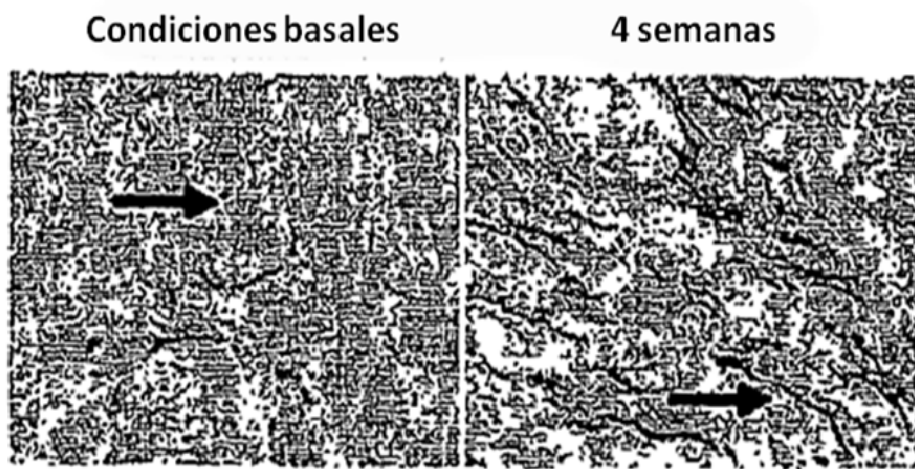


Fig 2A

Fig 2B

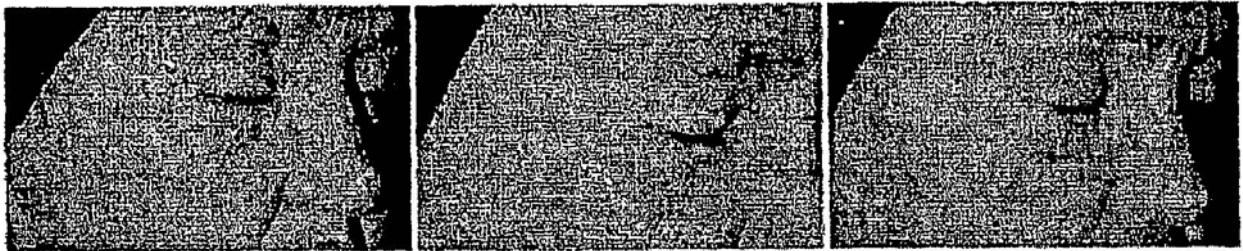


Fig. 3A

Fig. 3B

Fig. 3C

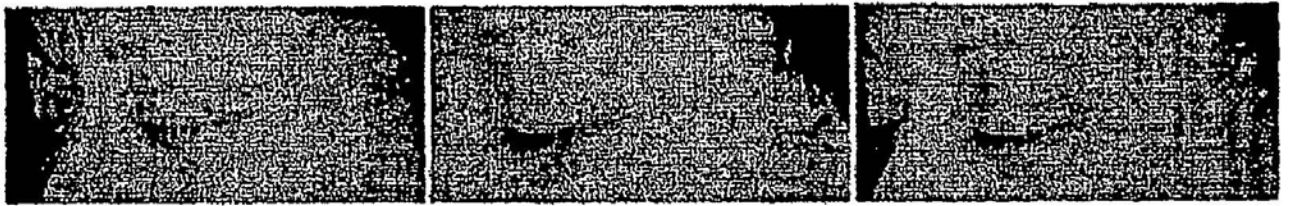


Fig. 4A

Fig. 4B

Fig. 4C



Fig. 5A

Fig. 5B

Fig. 5C