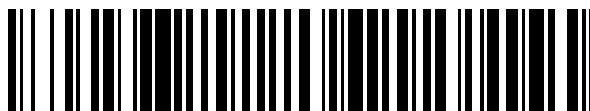


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 566**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2006.01)
A61N 5/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/203 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2005 E 05714425 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 1755676**

54 Título: **Terapia fotodinámica para el tratamiento de trastornos de glándulas sebáceas hiperactivas que utiliza verteporfina y/o lemuteporfina aplicadas tópicamente**

30 Prioridad:

09.06.2004 CA 2470403

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2013

73 Titular/es:

**QLT, INC. (100.0%)
887 GREAT NORTHERN WAY VANCOUVER
BRITISH COLUMBIA V5T 4T5, CA**

72 Inventor/es:

**CURAUDEAU, ALAIN, H.;
NEYNDORFF, HERMA, C.;
TAO, JING-SONG;
LEVY, JULIA, G. y
HUNT, DAVID, W., C.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 566 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

Terapia fotodinámica para el tratamiento de trastornos de glándulas sebáceas hiperactivas que utiliza verteporfina y/o lemuteporfina aplicadas tópicamente

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una composición fotosensibilizadora como se define en las reivindicaciones para uso en terapia fotodinámica (PDT) para tratamiento de trastornos de glándulas sebáceas hiperactivas seleccionados de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los trastornos de glándulas sebáceas hiperactivas tales como el acné son una afección dermatológica común que afecta a muchas personas. Aunque a menudo es de naturaleza transitoria, el acné puede estar asociado con consecuencias a largo plazo tales como cicatrices psicológicas y/o físicas. Las manifestaciones clínicas del acné incluyen comedones en el caso de lesiones moderadas, pápulas, pústulas, y nódulos para lesiones inflamatorias más graves. La patogénesis del acné es multi-factorial. La misma puede implicar un aumento en los queratinocitos, descamación, glándulas sebáceas hiperactivas con producción incrementada de sebo, proliferación de *Propionibacteriumacnes* y respuestas inflamatorias locales.

Existen una serie de terapias de direccionamiento contra el acné y en algunos casos factores patógenos múltiples. Pueden utilizarse agentes tópicos tales como retinoides y peróxido de benzoílo para tratamiento del acné leve a moderado y se sabe que son capaces de eliminar comedones, destruir bacterias y reducir la inflamación. Los antibióticos, administrados tópicamente o por vía oral, pueden utilizarse para tratamiento del acné leve a moderado. Tratamientos basados en luz tal como luz azul de 420 nm o láseres térmicos de 1450 nm pueden utilizarse también para tratar el acné leve a moderado. Accutane™ es un ácido retinoico administrado por vía oral que ha sido aprobado para el tratamiento del acné grave, recalcitrante y nodular. El mismo puede ser eficaz para eliminar comedones, reducir la inflamación e inhibir la proliferación, diferenciación y lipogénesis de las glándulas sebáceas.

Sin embargo, existen deficiencias importantes asociadas con las terapias disponibles actualmente. Las terapias tópicas son sólo marginalmente eficaces contra el acné leve a moderado, y pueden ir asociadas a irritación local. El uso de antibióticos está asociado con el desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos.

Accutane es un agente teratogénico conocido y está asociado con toxicidades sistémicas múltiples importantes que incluyen riesgo aumentado de depresión, aumento de lípidos en sangre y efectos adversos mucocutáneos importantes. Por consiguiente, hay necesidad de nuevos enfoques terapéuticos con perfiles satisfactorios de eficacia y seguridad.

La terapia fotodinámica (PDT) se ha propuesto como tratamiento posible para el acné. Por ejemplo, la Patente U.S. Número 5.095.030 (Levy) menciona el acné como una posible indicación que puede tratarse con PDT. Otras descripciones que mencionan el acné como posible indicación para tratamiento con PDT incluyen WO 03/86460 (Geronemus), WO 03/39597 (Boch), WO 02/13788 (Anderson), U.S. 2001/0023363 (Harm), U.S. 6.645.230 (Whitehurst), U.S. 6.626.932 (Whitehurst), y U.S. 5.955.490 (Kennedy). Una exposición más detallada puede encontrarse en "Topical ALA-Photodynamic Therapy for the Treatment of Acne Vulgaris", J. Invest. Dermatol 115:183-192, 2000). Este documento da a conocer el uso del fotosensibilizador ALA para tratar el acné vulgar. Sin embargo, el documento expone los efectos adversos graves que ocurrían durante o después del tratamiento, con inclusión de eritema, edema, y sensaciones de dolor, ardor y picor.

US 2003/0050678 (Sierra) y WO 03/017824 (McDaniel) dan a conocer la fototerapia de trastornos de la piel por direccionamiento a las glándulas sebáceas.

La cita de los documentos anteriores no debe considerarse como una admisión de que ninguno de los precedentes sea técnica anterior pertinente. Todas las exposiciones en cuanto a la fecha o representación acerca de los contenidos de estos documentos están basadas en la información disponible para la solicitante y no constituyen admisión alguna en cuanto a la corrección de los datos o contenidos de estos documentos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona el uso de una composición fotosensibilizadora hidrófoba y/o lipófila en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas, en donde dicho medicamento se administra por un método que comprende:

- (i) aplicar tópicamente dicho medicamento a un tejido de la piel que exhibe síntomas de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas, y

(ii) exponer el tejido a energía de una longitud de onda capaz de activar el fotosensibilizador, en donde el fotosensibilizador se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de los mismos.

5 La presente invención proporciona también una composición fotosensibilizadora hidrófoba y/o lipófila para uso en el tratamiento de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas, en donde el fotosensibilizador se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de los mismos.

10 La presente invención proporciona también el uso de una composición fotosensibilizadora hidrófoba y/o lipófila en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas, en donde el fotosensibilizador se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de los mismos.

15 Si bien no se desea quedar ligados por la teoría, se cree que la PDT actúa por tratamiento de los trastornos hiperactivos de las glándulas sebáceas por al menos dos mecanismos. En primer lugar, la PDT tiene un efecto antibacteriano y, en segundo lugar, reduce el tamaño y/o la actividad de las glándulas sebáceas.

20 Como se utiliza en esta memoria, el término "fotosensibilizador hidrófobo" se refiere a fotosensibilizadores que repelen el agua, tienen tendencia a no combinarse con el agua, o son incapaces de disolverse sustancialmente en agua. Como se utiliza en esta memoria, el término "fotosensibilizador lipófilo" se refiere a fotosensibilizadores que tienen afinidad para, tienden a combinarse con, o son capaces de disolverse sustancialmente en los lípidos.

25 Una medida del carácter hidrófobo es el valor LogP. En general, se considera que las sustancias que tienen un LogP de 0 o mayor son hidrófobas, mientras que aquéllas que tienen un valor LogP negativo se consideran hidrófilas. Se prefiere que las composiciones fotosensibilizadoras utilizadas en esta memoria tengan un LogP no inferior a 0, preferiblemente no inferior a 0,5, más preferiblemente no inferior a 0,75 y aún más preferiblemente no inferior a 1,0.

30 Como se utiliza en esta memoria, el término "composición fotosensibilizadora hidrófoba o lipófila" hace referencia a la composición tal como se aplica a la piel afectada. Por tanto, el término abarca a la vez fotosensibilizadores hidrófobos o lipófilos y fotosensibilizadores hidrófilos que están formulados de tal modo que la composición, tal como se aplica la misma a la piel afectada, es hidrófoba o lipófila como se define arriba.

Como se utiliza en esta memoria, el término "tópicamente" significa aplicación directa a la piel.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención implica el uso de una composición fotosensibilizadora hidrófoba y/o lipófila en la fabricación de un medicamento para el tratamiento fotodinámico de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas en donde el fotosensibilizador se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de los mismos. El tratamiento implica la administración del fotosensibilizador a la piel afectada y la exposición subsiguiente de dicha piel a energía de una longitud de onda capaz de activar el fotosensibilizador. La composición de la invención puede utilizarse también en un tratamiento profiláctico para piel que se sospecha es vulnerable a los trastornos hiperactivos de las glándulas sebáceas. Por tanto, como se utiliza en esta memoria, el término "que exhibe síntomas de trastornos hiperactivos de las glándulas sebáceas" incluye piel que presenta síntomas y piel que se cree es susceptible de desarrollar síntomas en el futuro.

Se prefiere que el individuo afectado que recibe el tratamiento tenga al menos una edad de 12 años.

50 La presente invención se refiere adicionalmente a una composición fotosensibilizadora hidrófoba o lipófila tópica para uso en el tratamiento de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas en donde el fotosensibilizador se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de una composición fotosensibilizadora hidrófoba o lipófila tópica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas en donde el fotosensibilizador se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de los mismos.

60 Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones fotosensibilizadoras hidrófobas o lipófilas de la presente invención pueden penetrar en el folículo capilar y la glándula sebácea, pero se encuentran solamente a niveles bajos en otros tejidos circundantes. Si bien no se desea quedar ligados por la teoría, se cree que las composiciones fotosensibilizadoras hidrófobas o lipófilas se localizan mejor en las glándulas sebáceas, evitando de este modo algunos de los graves efectos secundarios comunicados en los tratamientos de la técnica anterior tales como eritema, edema, dolor, ardor, y picor. Se cree que la selectividad de las presentes composiciones evita reacciones graves en la piel y otros efectos adversos. Adicionalmente, se cree que las propiedades hidrófobas o lipófilas hacen posible que el fotosensibilizador alcance concentraciones elevadas en el órgano diana, las glándulas

sebáceas, que se traducirían en una mayor eficacia, tiempo de aplicación más breve del fotosensibilizador, y/o posibilidad de utilizar dosis menores de energía de activación.

5 Métodos, composiciones, y parámetros preferidos del tratamiento fotodinámico se describen con mayor detalle más adelante.

En un aspecto, el medicamento se administra por un método que implica:

- 10 (i) aplicar tópicamente una composición fotosensibilizadora hidrófoba y/o lipófila a un tejido de la piel que exhibe síntomas de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas,
(ii) eliminar el exceso de composición de la piel, y
(iii) exponer el tejido a energía de una longitud de onda capaz de activar el fotosensibilizador.

15 Sorprendentemente, se ha encontrado que la eliminación del exceso de fotosensibilizador no pone en compromiso la eficacia del tratamiento y puede ayudar a evitar los efectos secundarios indeseables.

20 El exceso de composición puede eliminarse por cualquier método adecuado. Métodos preferidos incluyen frotamiento con un paño seco, frotamiento con una toallita húmeda, lavado con alcohol, lavado con un limpiador exento de jabón, lavado con un limpiador de jabón suave, y combinaciones de los mismo. Un método preferido de eliminación del exceso de composición consiste en lavar la piel con un champú suave tal como Cliniderm.

Preferiblemente, la composición se deja en contacto con la piel durante al menos 1 minuto, más preferiblemente al menos 5 minutos, y aún más preferiblemente al menos 15 minutos, antes de la eliminación del exceso.

25 Preferiblemente, la composición se deja en contacto con la piel durante menos de 120 minutos, más preferiblemente menos de 60 minutos, y aún más preferiblemente menos de 45 minutos, antes de la eliminación del exceso.

30 Si bien no se desea quedar ligados por la teoría, se cree también que la eliminación de la composición en exceso podría evitar que el fotosensibilizador en exceso creara una 'sombra' que podría impedir que la energía de activación alcanzara el tejido diana (v.g. la glándula sebácea).

35 El tratamiento puede repetirse cualquier número de veces adecuado. Se prefiere que se dejen al menos dos días, preferiblemente al menos 5 días, más preferiblemente al menos 7 días, aún más preferiblemente al menos 10 días, y todavía más preferiblemente 14 días, entre tratamientos.

40 En otro aspecto, la energía de activación es suministrada al menos en parte por diodos fotoemisores. Los LED's están dispuestos preferiblemente de una manera que sigue en cierto modo los contornos de la piel a tratar. Una disposición preferida consiste en paneles planos múltiples de LED's que son movibles, de tal modo que pueden posicionarse de manera apropiada. Una realización de este aspecto de la invención implica que la energía de activación sea suministrada por un dispositivo LED que suministra a la vez luz roja (v.g. 600-750 nm) y luz azul (v.g. 390-450 nm). Una realización preferida suministra luz a aproximadamente 420 nm y a aproximadamente 690 nm.

Terapia fotodinámica

45 Preferiblemente, el fotosensibilizador de esta memoria se suministra tópicamente al tejido diana. El suministro tópicamente evita algunos de los problemas de fotosensibilidad asociados con el suministro sistémico de fotosensibilizadores. Cuando el fotosensibilizador se aplica tópicamente, el mismo puede aplicarse al tejido afectado exclusivamente o al tejido afectado y a tejidos no afectados tales como los que rodean el tejido afectado.

50 El fotosensibilizador para uso en la invención se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de los mismos.

Típicamente, estos agentes absorberán radiación en el intervalo de 400 nm a 900 nm, con preferencia desde 450 nm a 750 nm, y más preferiblemente 500 nm a 700 nm.

55 Como se utiliza en esta memoria, "fotosensibilizador" o "agente de fotosensibilización" significa un compuesto químico que absorbe radiación electromagnética, en la mayoría de los casos en el espectro visible, y la libera como energía, en la mayoría de los casos como especies de oxígeno reactivas y/o como energía térmica. Preferiblemente, el compuesto no es tóxico para los humanos o es susceptible de ser formulado en una composición no tóxica. Preferiblemente, el compuesto químico en su forma fotodegradada es también atóxico. Una lista no exhaustiva de productos químicos fotosensibles puede encontrarse en Kreimer-Birnbaum, Sem. Hematol. 26: 157-73, 1989 y en Redmond and Gamlin, Photochem. Photobiol. 70 (4): 391-475 (1999).

60 Fotosensibilizadores preferidos son aquéllos que tienen un valor LogP de 0 o mayor. Preferiblemente, el LogP de los fotosensibilizadores de esta invención no es menor que 0,5, más preferiblemente no es menor que 0,75, y aún más preferiblemente no es menor que 1,0.

Se prefiere que la composición fotosensibilizadora utilizada en los presentes métodos sea lipófila.

5 Fotosensibilizadores preferidos son aquéllos que tienen un peso molecular de 200 g/mol o mayor, más preferiblemente 350 g/mol o mayor, aún más preferiblemente 500 g/mol o mayor. Si bien no se desea quedar ligados por la teoría, se cree que los fotosensibilizadores de mayor peso molecular no se acumulan fácilmente en los tejidos distintos de la diana tales como la epidermis. Se cree que esto reduce los efectos secundarios indeseables tales como el dolor.

10 Se prefieren los fotosensibilizadores que absorben fuertemente la luz con coeficientes de extinción $> 10.000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

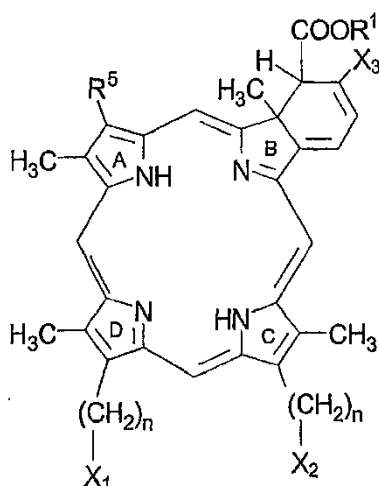
Existen una diversidad de fotosensibilizadores sintéticos y existentes naturalmente, que incluyen pro-fármacos tales como el ácido pro-porfirin-5-aminolevulínico (ALA) y derivados del mismo, porfirinas y derivados de porfirina, v.g. clorinas, bacterioclorinas, isobacterioclorinas, ftalocianina y naftalocianinas y otros compuestos tetra- y polimacrocíclicos, y compuestos afines (v.g. pirofeoforbidas, safirinas y texafirinas) y complejos metálicos (tales como los de estaño, aluminio, cinc, lutecio). Otros fotosensibilizadores son tetrahidroclorinas, purpurinas, porfígenos, y fenotiazinios. Otros fotosensibilizadores incluyen derivados de bacterioclorofila tales como los descritos en WO-A-97/19081, WO-A-99/45382 y WO-A-01/40232. Una bacterioclorofila ilustrativa es la bacteriofeoforbida de paladio WST09 (Tookad™). Fotosensibilizadores adicionales incluyen pro-porfirim, porfirinas, y mixturas de los mismos. Algunos ejemplos de pro-fármacos incluyen ácido aminolevulínico tal como Levulan™ y ésteres de ácido aminolevulínico tales como los descritos en WO-02/10120 y disponibles como Metvix™, Hexvix™ y Benzvix™. Algunos ejemplos de dihidro- o tetrahidro-porfirinas se describen en EP-A 337601 o WO-A-01/66550 y disponibles como Foscan™ (temoporfina). El fotosensibilizador de la presente invención se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de los mismos.

25 En ciertas condiciones, se prefiere que los fotosensibilizadores se seleccionen de aquéllos que producen fotoblanqueo después de exposición a energía de activación.

Un grupo particularmente potente de fotosensibilizadores se conocen como porfirinas verdes, que se describen en detalle en la Patente U.S. No. 5.171.749. El término "porfirinas verdes" se refiere a derivados de porfirina obtenidos por reacción de un núcleo de porfirina con un alquino en una reacción de tipo Diels-Alder para obtener una monohidrobenzoporfirina. Tales compuestos macropirrólicos resultantes se conocen como derivados de benzoporfirina (BPDs), que es una porfirina sintética semejante a clorina con diversos análogos estructurales, como se muestra en la Patente U.S. 5.171.749. Típicamente, las porfirinas verdes se seleccionan de un grupo de derivados tetrapirrólicos de porfirina obtenidos por reacciones Diels-Alder de derivados de acetileno con protoporfirina en condiciones que promueven la reacción solamente en una de las dos estructuras diénicas conjugadas y no aromáticas disponibles, presentes en los sistemas de anillos de protoporfirina-IX (anillos A y B). Las formas metaladas de una Gp, en la cual un catión metálico reemplaza a uno o dos hidrógenos en el centro del sistema de anillos, pueden utilizarse también en la práctica de la invención. La preparación de los compuestos de porfirinas verdes útiles en esta invención se describe en detalle en la Patente U.S. No. 5.095.030.

Las porfirinas verdes incluyen el derivado de benzoporfirina diéster-diácido (BPD-DA), el monoácido anillo A (BPD-MA), el monoácido anillo B (BPD-MB), o mixturas de las mismas. Estos compuestos absorben luz a aproximadamente 692 nm de longitud de onda que tiene propiedades satisfactorias de penetración en los tejidos. Los compuestos de las fórmulas BPD-MA y BPD-MB pueden ser homogéneos, en cuyo caso sólo el carbalcoxietilo del anillo C o sólo el carbalcoxietilo del anillo D podría hidrolizarse, o pueden ser mixturas de los hidrolizados de los sustituyentes en los anillos C y D.

Las porfirinas verdes pueden tener también la fórmula general siguiente:



en donde: R⁵ es vinilo, R¹ y R⁶ son metilo, y n es 2. X₁, X₂, y X₃ se enumeran en las tablas siguientes:

5

Tabla 1. Análogos de anillo B de BPD hidrófilos

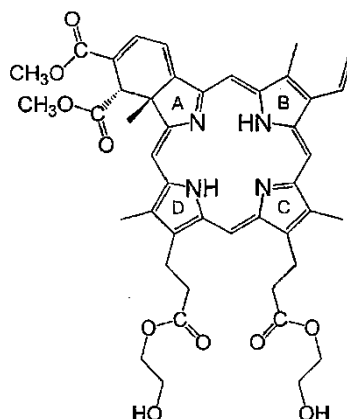
Fármaco	X ₁	X ₂	X ₃
QLT0061	COOH	COOH	COOH
QLT0077	CONH(CH ₂) ₂ N+(CH ₃) ₃ l.	CONH(CH ₂) ₂ N+(CH ₃) ₃ l-	COOCH ₃
QLT0079	CONH(CH ₂) ₂ N+(CH ₃) ₂ ((CH ₂) ₃ CH ₃)	CONH(CH ₂) ₂ N+(CH ₃) ₂ ((CH ₂) ₃ CH ₃)	COOCH ₃
QLT0086	CONHCH(COOH)CH ₂ COOH	CONHCH(COOH)CH ₂ COOH	COOCH ₃
QLT0092	CDNH(CH ₂) ₂ NH(CH ₃) ₂ CF ₃ COO	CONH((CH ₂) ₂ NH(CH ₃) ₂ CF ₃ COO-	COOCH ₃
QLT0094	CDNHCH ₂ COOH	CONHCH ₂ COOH	CONHCH ₂ COOH

Tabla 2. Análogos de anillo B de BPD lipófilos

Fármaco	X ₁	X ₂	X ₃
QLT0060	CO(O(CH ₂) ₂)OH	CO(O(CH ₂) ₂)OH	COOCH ₃
QLT0069	COOCH ₃	COOCH ₃	COOH
QLT0078	CO(O(CH ₂) ₂) ₂ OH	CO(O(CH ₂) ₂) ₂ OH	COOCH ₃
QLT0080	CO(O(CH ₂) ₂) ₃ OH	CO(O(CH ₂) ₂) ₃ OH	COOCH ₃
QLT0081	CO(O(CH ₂) ₂) ₂ OCH ₃	CO(O(CH ₂) ₂) ₂ OCH ₃	CO(O(CH ₂) ₂) ₂ OCH ₃
QLT0082	CO(O(CH ₂) ₂) ₂ OH	CO(O(CH ₂) ₂) ₂ OH	CO(O(CH ₂) ₂) ₂ OH
QLT0083	CO(O(CH ₂) ₂) ₃ OH	CO(O(CH ₂) ₂) ₃ OH	CO(O(CH ₂) ₂) ₃ OH
QLT0087	CO(O(CH ₂) ₂) ₄ OH	CO(O(CH ₂) ₂) ₄ OH	COOCH ₃
QLT0088	COOCH ₃	COOCH ₃	CONH(C ₆ H ₄)(C ₅ H ₁₀ N
QLT0090	CO(O(CH ₂) ₂) ₅ OH	CO(O(CH ₂) ₂) ₅ OH	COOCH ₃
QLT0093	CO(O(CH ₂) ₂) ₅ OH	CO(O(CH ₂) ₂) ₅ OH	CO(O(CH ₂) ₂) ₅ OH

10

Los fotosensibilizadores de la presente invención se seleccionan de verteporfina, el derivado de benzoporfirina monoácido (BPD-MA), lemuteporfina (QLT0074 expuesto en la Patente U.S. No. 5.929.105 al que se hace referencia en dicho lugar como A-EA6) y combinaciones de los mismos. Un fotosensibilizador muy preferido es lemuteporfina, que tiene la estructura:



Además de los agentes de fotosensibilización arriba mencionados, otros ejemplos de referencia de fotosensibilizadores incluyen las porfirinas verdes descritas en las Patentes U.S. Núms. 5.283.255, 4.920.143, 4.883.790, 5.095.030, y 5.171.749; y los derivados de porfirinas verdes expuestos en las Patentes U.S. Núms. 5.880.145 y 5.990.149. Varias estructuras de porfirinas verdes típicas se muestran en las patentes citadas anteriormente, que proporcionan también detalles para la producción de los compuestos.

Sin embargo, los fotosensibilizadores de la presente invención se seleccionan de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de los mismos.

El fotosensibilizador puede administrarse en cualquier forma adecuada para aplicación tópica. El fotosensibilizador puede utilizarse solo o como componente de mixturas. Por ejemplo el fotosensibilizador se puede administrar por medios que incluyen lociones, ungüentos, cremas, pastas, o suspensiones. Se prefieren lociones, cremas, y ungüentos.

Los fotosensibilizadores pueden formularse en una diversidad de composiciones. Estas composiciones pueden comprender cualquier componente que sea adecuado para el propósito deseado, tales como vehículos de suministro y excipientes convencionales que incluyen agentes de isotonzación, reguladores del pH, disolventes, solubilizadores, tintes, agentes gelificantes y espesantes y tampones y combinaciones de los mismos. Formulaciones farmacéuticas adecuadas para uso con los presentes fotosensibilizadores pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Las formulaciones preferidas de esta invención comprenden excipientes farmacéuticos o portadores capaces de dirigir el fotosensibilizador a la glándula sebácea. Excipientes adecuados para uso con fotosensibilizadores incluyen agua, solución salina, dextrosa, y glicerol.

Típicamente, el fotosensibilizador se formula por mezcla del mismo, a una temperatura apropiada, v.g., a las temperaturas del ambiente, y a valores apropiados de pH, y con el grado de pureza deseado, con uno o más portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que son no tóxicos a las dosis y concentraciones empleadas.

Formulaciones preferidas se describen en WO 03/39597. Las formulaciones comprenden preferiblemente un intensificador de la penetración en la piel. Cualquier intensificador de la penetración en la piel adecuado para favorecer el suministro del agente de fotosensibilización puede utilizarse en esta memoria. Una lista de intensificadores de la penetración en la piel puede encontrarse en "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement" (1993) Walters, K.A., ed.; Hadgraft, J., ed - Nueva York, N.Y. Marcel Dekker y en "Skin Penetration Enhancers cited in the Technical Literature" Osbourne, D.W. *Pharmaceutical Technology*, noviembre 1997, pp 59-65.

Para uso en las formulaciones de esta invención se prefieren intensificadores de penetración en la piel hidrófobos. Los intensificadores preferidos de penetración en la piel se seleccionan de glicol-éteres, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, glicol-ésteres, glicéridos, azonas, polisorbatos, alcoholes, dimetilsulfóxido, y mixturas de los mismos. Intensificadores preferidos de penetración en la piel para uso en esta invención incluyen dietilenglicol-monoetiléter (Transcutol®), alcohol oleílico, ácido oleico, Azona (Laurocapram o 1-n-dodecil-azacicloheptan-2-ona), propilenglicol-mono- y diésteres de grasas y ácidos grasos (v.g. monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol), triglicéridos y lípidos (v.g. ácido linoleico), macrogol-glicéridos o polietilenglicol-glicéridos y ésteres grasos (v.g. estearo-macrogol-glicéridos, oleoil-macrogol-glicéridos, lauril-macrogol-glicéridos, oleoil-macrogol-6-glicéridos, lauroil-macrogol-6-glicéridos), glicéridos y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (v.g. caprilcaproil-macrogol-glicéridos, capril-caproil-macrogol-glicéridos, oleoil-macrogol-glicéridos), aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40 (Cremophor RH40), polisorbato 80 (Tween 80), dodecilazacicloheptanona, SEPA® tal como se describe en la Patente U.S. 4.861.764 (v.g. 2-n-nonil-1,3-dioxolano), y mixturas de los mismos. Más preferido es dietilenglicol-monoetiléter (disponible de Gattefosse bajo el nombre comercial Transcutol).

5 Se prefiere que las formulaciones comprendan desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99%, con preferencia desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90%, de modo más preferible desde aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, y de modo aún más preferible desde aproximadamente 15% a aproximadamente 75% en peso del intensificador de la penetración en la piel.

10 Se prefiere que la ratio de fotosensibilizador a intensificador de penetración en la piel sea desde aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:10.000, de modo más preferible desde aproximadamente 1:60 a 1:300, sobre la base de porcentajes en peso de la composición total.

15 Se prefiere que el fotosensibilizador esté solubilizado, especialmente cuando el fotosensibilizador es hidrófobo o lipófilo. Un método de solubilización de ciertos fotosensibilizadores, con inclusión de las porfirinas verdes, es por formulación en liposomas u otros complejos que contengan lípidos. Una alternativa puede ser solubilizar el fotosensibilizador en ciclodextrinas o derivados de ciclodextrinas. Se prefieren ciclodextrinas parcialmente eterificadas, cuyos sustituyentes éter son grupos hidroxietilo, hidroxipropilo o dihidroxipropilo. Sin embargo, las ciclodextrinas apropiadas deberían ser de un tamaño y conformación apropiados para uso con los agentes de fotosensibilización descritos en esta memoria.

20 Un fotosensibilizador hidrófilo puede formularse también en una formulación de portador hidrófobo mediante, por ejemplo, encapsulación del fotosensibilizador en liposomas.

25 Otros métodos adecuados para solubilización de ciertos fotosensibilizadores incluyen el uso de un disolvente aceptable para uso en el tratamiento de los tejidos y células de la piel tales como, pero sin carácter limitante, DMSO (dimetilsulfóxido), polietilenglicol (PEG) o cualquier otro disolvente. Se prefiere que las formulaciones de esta invención comprendan un solubilizador. Algunos solubilizadores son también intensificadores de la penetración y se prefiere que las formulaciones de esta invención comprendan un intensificador de la penetración que es también un solubilizador para el fotosensibilizador. Preferiblemente, el solubilizador se selecciona de glicol-éteres, polietilenglicol, derivados de polietilenglicol, propilenglicol, derivados de propilenglicol, polisorbatos (v.g. Tween™), alcoholes grasos, alcoholes aromáticos, propilenglicol, gliceroles, aceites, agentes tensioactivos, glucosidos, y mixturas de los mismos. Más preferiblemente, el solubilizador se selecciona de dietilenglicol-monoetiléter (Transcutol), polietilenglicol de peso molecular medio comprendido entre 100 y 5000, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaeritritol, hexaetilenglicol, heptaetilenglicol, octaetilenglicol, propilenglicol, propilenglicol-mono- y diésteres de grasas y ácidos grasos (v.g. monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol), alcohol bencílico, glicerol, alcohol oleílico, aceite mineral, lanolina/derivados de lanolina, petrolatum u otros productos de petróleo
35 adecuados para aplicación a la piel, propilenglicol-mono- y diésteres de grasas y ácidos grasos, macrogoles, macroglicéridos o polietilenglicol-glicéridos y ésteres grasos (v.g. estearoil-macroglicéridos, oleoil-macroglicéridos, lauroil-macroglicéridos, linoleoil- macroglicéridos), aceite de ricino etoxilado (v.g. Cremophor - un aceite de ricino hidrogenado polioxílico), triglicéridos C6-C30, aceites naturales, glucosidos (v.g. cetearil-glucosido), agentes tensioactivos, y mixturas de los mismos. Más preferiblemente, el solubilizador se
40 selecciona de dietilenglicol-monoetiléter (Transcutol), alcohol oleílico y mixturas de los mismos.

Se prefiere que las formulaciones de esta invención comprendan desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99%, de modo más preferible desde aproximadamente 1% a aproximadamente 75% en peso de solubilizador.

45 Se prefiere que las formulaciones tengan una viscosidad a 20°C comprendida entre aproximadamente 50 cps y aproximadamente 50.000 cps, de modo más preferible desde aproximadamente 500 cps a aproximadamente 40.000 cps, de modo aún más preferible desde aproximadamente 5000 cps a aproximadamente 30.000 cps. En caso de que deba ajustarse la viscosidad, ello puede hacerse por medio de un agente modificador de la viscosidad. Modificadores de la viscosidad preferidos se seleccionan de polietilenglicoles, polímeros basados en ácido acrílico (polímeros Carbopol o carbómeros), polímeros de ácido acrílico reticulados con alil-sacarosa o alilpentaeritritol (homopolímeros Carbopol), polímeros de ácido acrílico modificados con acrilatos de alquilo de cadena larga (C10-C30) y reticulados con alilpentaeritritol (copolímeros Carbopol), poloxámeros conocidos también como Pluronic (polímeros de bloques; v.g. Poloxamer 124, 188, 237, 338, 407), ceras (parafina, monoestearato de glicerilo, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de propilenglicol, monoestearato de etilenglicol, estearato de glicol),
50 grasas duras (v.g. glicéridos de ácidos grasos saturados C8-C18), goma de xantano, poli(alcohol vinílico), alcoholes sólidos, y mixturas de los mismos.

60 Las formulaciones preferidas contienen uno o más PEGs. Se prefiere que la formulación comprenda al menos un PEG de peso molecular medio aproximado 2000 o inferior, con preferencia aproximadamente 1500 o inferior, de modo más preferible aproximadamente 1000 o inferior, con preferencia aproximadamente 800 o inferior, preferentemente alrededor de 600 o inferior, con preferencia aproximadamente 500 o inferior, con más preferencia aproximadamente 400 o inferior. Se prefiere que la formulación comprenda al menos un PEG de peso molecular medio aproximado 3000 o mayor, con más preferencia aproximadamente 3350 o mayor, con más preferencia aproximadamente 3500 o mayor. Se prefiere que la formulación comprenda una mixtura de PEG's. Más
65 preferiblemente, un PEG tiene un peso molecular medio de aproximadamente 800 o inferior y un PEG tiene un peso molecular medio 3000 o mayor.

Una formulación preferida para uso en la presente invención comprende el fotosensibilizador (verteporfina, lemuteporfina, y/o combinaciones de los mismos), PEG de peso molecular bajo tal como PEG 200, dietilenglicol-monoetiléter (Transcutol), PEG de peso molecular alto tal como PEG 3350 y alcoholes grasos tales como alcohol oleílico.

La formulación de esta invención puede comprender una diversidad de otros componentes. En esta invención puede utilizarse cualquier ingrediente adecuado, pero típicamente estos componentes opcionales harán las formulaciones más aceptables cosméticamente o proporcionarán beneficios de utilización adicionales. Algunos ejemplos de ingredientes opcionales preferidos incluyen emulsionantes, humectantes, emolientes, agentes tensioactivos, aceites, ceras, alcoholes grasos, dispersantes, agentes beneficiadores de la piel, ajustadores del pH, tintes/colorantes, analgésicos, perfumes, conservantes, y mixturas de los mismos.

Se contempla también la preparación de formulaciones secas que se reconstituyen inmediatamente antes del uso. La preparación de formulaciones secas o liofilizadas puede efectuarse de manera conocida, convenientemente a partir de las soluciones de la invención. Las formulaciones secas de esta invención son también almacenables. Por técnicas convencionales, una solución puede evaporarse a sequedad en condiciones suaves, especialmente después de la adición de disolventes para eliminación azeotrópica del agua, típicamente una mixtura de tolueno y etanol. El residuo se seca después convenientemente, v.g., durante varias horas en una estufa de secado.

Para formulaciones tópicas (tales como ungüentos) destinadas a aplicación a la superficie de la piel, la concentración del fotosensibilizador en el excipiente está comprendida con preferencia entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10% p/p, y de modo más preferible entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 5% p/p, y de modo aún más preferible entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/p. se prefiere particularmente el uso de una formulación tópica que contenga aproximadamente 0,2% p/p.

Preferiblemente se deja un tiempo suficiente entre el suministro del fotosensibilizador y la administración de la energía de activación a fin de permitir que el fotosensibilizador se distribuya en el tejido diana. La duración exacta puede variar de acuerdo con el tipo de fotosensibilizador y el tejido diana pero, en general, se prefiere que se dejen 10 segundos o más, más preferiblemente 1 minuto o más, más preferiblemente 5 minutos o más, entre el suministro del fotosensibilizador y la administración de la energía de activación. Preferiblemente, el tiempo entre el suministro del fármaco y la energía de activación es 240 minutos o menos, más preferiblemente 180 minutos o menos, aún más preferiblemente 60 minutos o menos. Si bien no se desea quedar ligados por la teoría, se cree que son preferibles tiempos de contacto más breves dado que existe menos tiempo para que el fotosensibilizador se acumule en tejidos distintos de la diana y con ello se consigue una reducción en la incidencia y/o gravedad de efectos secundarios.

Preferiblemente, el fotosensibilizador se suministra en una composición tópica y se deja en contacto con la piel durante 5 a 60 minutos. En caso necesario, el exceso de composición puede eliminarse preferiblemente por cualquier medio adecuado. Medios preferidos incluyen frotamiento con un paño seco, frotamiento con una toallita húmeda, lavado con alcohol, lavado con un limpiador exento de jabón, lavado con un limpiador de jabón suave, y combinaciones de los mismos. Después de ello, se prefiere suministrar a la piel la energía de activación. Este periodo variará dependiendo del fotosensibilizador y el método de suministro. Por ejemplo, la lemuteporfina suministrada tópicamente puede activarse poco después de la activación, en tanto que ALA requiere cierta demora mientras el ALA se metaboliza en el agente activo fotosensible.

Preferiblemente, la energía de activación comprende una longitud de onda próxima a al menos uno de los picos de absorción del fotosensibilizador. Esta longitud de onda difiere para los diferentes fotosensibilizadores. Por ejemplo, BPD-MA tiene un pico de absorción a 689 nm y por tanto, cuando el fotosensibilizador utilizado es BPD-MA, la longitud de onda de la energía de activación es o está preferiblemente próxima a 689 nm. El fotosensibilizador ALA-metiléster (disponible bajo el nombre comercial Metvix) tiene un pico de absorción a 635 nm y por tanto cuando se utiliza este fotosensibilizador, la energía de activación es o está preferiblemente próxima a 635 nm. ALA (disponible bajo el nombre comercial Levulan) tiene un pico de absorción a 417 nm y a 630 nm; por tanto, cuando se utiliza este fotosensibilizador, la energía de activación es o está preferiblemente próxima a 417 nm y/o 630 nm. La energía de activación en esta invención puede proporcionarse por cualquier medio adecuado. Por regla general, la energía de activación se proporciona por una fuente de luz visible, aunque se ha sugerido que pueden utilizarse fuentes de rayos X, ultravioleta o ultrasónicas. Fuentes preferidas incluyen láseres, diodos fotoemisores (LED), lámparas incandescentes, lámparas de arco, lámparas fluorescentes estándar, lámparas U.V., y combinaciones de las mismas. Son más preferidos los diodos fotoemisores. Alternativamente, puede utilizarse cualquier fuente conveniente de energía de activación que tenga un componente de longitudes de onda que son absorbidas por el fotosensibilizador, por ejemplo, una lámpara de quirófano, o cualquier fuente de luz brillante, con inclusión de la luz solar. Fuentes de energía de activación disponibles comercialmente incluyen CureLight™ (disponible de Photocure ASA, Oslo, Noruega), BLU-U™ (disponible de DUSA, Wilmington, MA, EE.UU.), PDT Laser (disponible de Diomed, Andover, MA, EE.UU.), Ceralas™ (disponible de Biolitec AG, Jena, Alemania), Omnilux PDT™, disponible de Phototherapeutics Ltd., Birmingham, Reino Unido), y Q-Beam & Quanta-med (Quantum Devices Inc., Barneveld, WI, EE.UU.).

La dosis de energía de activación administrada durante el tratamiento PDT contemplado en esta invención puede variar en caso necesario. Preferiblemente, para fotosensibilizadores de alta potencia, tales como las porfirinas verdes, la dosis de luz es aproximadamente 25-100 J/cm². Generalmente se prefiere que la dosis total de la irradiación no exceda por regla general de 400 J/cm², preferiblemente 200 J/cm² o, más preferiblemente, que no exceda de 100 J/cm². Dosis preferidas pueden estar comprendidas entre aproximadamente 0,1 J/cm² y aproximadamente 200 J/cm², más preferiblemente 1 J/cm² a aproximadamente 100 J/cm². Por ejemplo, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 125, aproximadamente 150, o aproximadamente 175 J/cm². Dosis más preferidas están comprendidas entre aproximadamente 25 J/cm² y aproximadamente 100 J/cm².

Normalmente, la intensidad de la fuente de energía no debería exceder de aproximadamente 600 mW/cm². Se prefieren irradiancias entre aproximadamente 0,1 y 400 mW/cm². Aún más preferiblemente, la irradiancia está comprendida entre 5 y 100 mW/cm².

Por lo general, la irradiación dura desde aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 4 horas, y con preferencia está comprendida entre aproximadamente 5 minutos y 1 hora. Por ejemplo, pueden utilizarse tiempos de irradiación de aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 45, aproximadamente 60, aproximadamente 75, aproximadamente 90, aproximadamente 105, aproximadamente 120, aproximadamente 135, aproximadamente 150, aproximadamente 165 y aproximadamente 180 minutos.

Se prefiere que el área a tratar tenga una cobertura de pelo mínima cuando se aplica la energía de activación. Por tanto, si existe una cobertura de pelo importante del área a tratar, es preferible que el pelo se recorte o se afeite antes de la aplicación de la energía de activación. Si bien no se desea quedar ligados por la teoría, se cree que, debido al hecho de que el pelo tiene una función de protección, la cobertura de pelo puede afectar a la dosis de energía de activación que se suministra al área diana, especialmente cuando se utilizan longitudes de onda de luz visible. Por consiguiente, con objeto de suministrar más exactamente la dosis correcta, se prefiere que exista poca o ninguna cobertura de pelo. Alternativamente, el efecto protector del pelo puede compensarse por cambios en el suministro de energía de activación.

La irradiación o exposición a la luz utilizada en la invención puede dirigirse a un área pequeña o grande del cuerpo o de la cara dependiendo del área a tratar. Puede tratarse cualquier parte del cuerpo, pero el acné afecta típicamente a la cara, el tórax, y/o la espalda. El tratamiento puede ir precedido de una evaluación del tiempo de exposición a la luz para incidencia de una dosis causante de eritema mínima (MED) en el paciente a fin de evitar posibles quemaduras de la piel expuesta.

El tratamiento puede repetirse tantas veces como sea necesario. Si se repite, la frecuencia de tratamiento puede variar. Por ejemplo, los tratamientos pueden ser diarios, cada dos días, dos veces por semana, semanalmente, cada dos semanas, dos veces al mes, cada cuatro semanas, mensualmente, cada seis semanas, cada ocho semanas, cada dos meses, trimestralmente, dos veces al año, o anualmente, u otro intervalo de tiempo adecuado. Preferiblemente, el tratamiento no se repite más de una vez por semana, y aún más preferiblemente no más de una vez cada dos semanas. Preferiblemente, el tratamiento se repite al menos una vez cada seis meses. Más preferiblemente, al menos una vez cada tres meses. Aún más preferiblemente, al menos una vez cada dos meses. El número total de tratamientos puede variar desde uno a tantos como sea preciso. Se prefiere que el número total de tratamientos en cualquier periodo de 6 meses sea de 1 a 12, más preferiblemente de 1 a 6, y aún más preferiblemente de 2 a 3.

Un régimen preferido de acuerdo de con la presente invención comprende:

- (a) administración de la composición lipófila de fotosensibilizador tópicamente a la piel afectada. Preferiblemente, la composición comprende fotosensibilizador e intensificador de la penetración en la piel. El fotosensibilizador se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, o combinaciones de los mismos;
- (b) eliminación del exceso de composición, preferiblemente con una toallita húmeda;
- (c) administración de la energía de activación, preferiblemente por medio de LED's. Preferiblemente, la energía de activación se administra dentro de los 60 minutos de la aplicación. Dosis preferidas son entre 15 y 200 J/cm². Dosis más preferidas incluyen 20, 40, 80, ó 120 J/cm².

EJEMPLOS

Se comprenderá que las realizaciones siguientes de la presente invención tienen por objeto ser ilustrativas de algunas de las posibles aplicaciones o principios.

Ejemplo 1

Se evaluó el efecto de dosis de luz roja diferentes sobre las glándulas sebáceas del ratón en respuesta a la PDT. Se aplicó ungüento de lemuteporfina a la piel afeitada de la ijada de ratones macho Balb/C y se dejó permanecer sobre

5 la piel durante 30 min. Se eliminó el material en exceso de la superficie de la piel y se expuso el sitio a una dosis de luz roja de 688 nm de 25, 50, 100, 200 ó 400 J/cm², suministrada con una intensidad de 50 mW/cm². Tres días más tarde, se practicó la eutanasia a los ratones y se cortó la piel en su espesor total del sitio de tratamiento por PDT, así como en el lado contralateral sin tratar. Se procesaron las muestras de piel, se seccionaron y se tiñeron respecto a lípidos utilizando Aceite Rojo O. Los números de unidades pilosebáceas positivas al Aceite Rojo O (PSU) por imagen microscópica 4x fueron determinados por dos lectores independientes. Para todas las dosis de luz, el número de PSU positivas al Aceite Rojo O era menor para los sitios tratados con PDT que para los sitios sin tratar.

10 Ejemplo 2

Pacientes con acné moderado a severo como se define por la presencia de lesiones pustulares y/o quísticas, con o sin cicatrices, se evalúan en cuanto a tratamiento PDT con ungüento de lemuteporfina al 0,2%. Antes del tratamiento, las áreas tratadas con PDT se limpian y se liberan de cualquier pelo, lociones para la piel o productos cosméticos.

15 El ungüento fotosensibilizador tópico (que comprende 0,2% en peso de lemuteporfina, 50% en peso de PEG-200, 24% en peso de Transcutol®, 10% en peso de PEG-3350 y 15,8% en peso de alcohol oleílico) se aplica directamente sobre la piel afectada de acné en una cantidad de aproximadamente 45 mg/cm². El ungüento se deja permanecer para su absorción durante 20-45 minutos. Inmediatamente antes del fototratamiento, se elimina el exceso de ungüento por frotamiento suave con un limpiador dérmico de base acuosa. Las lesiones de acné y las áreas circundantes inmediatas se iluminan con 689 nm de luz PDT a una dosis de 100 J/cm² con una intensidad de 50 mW/cm².

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una composición fotosensibilizadora hidrófoba y/o lipófila en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas, en donde dicho medicamento se administra por un método que comprende:
- 10 (i) aplicar tópicamente dicho medicamento al tejido de la piel que exhibe síntomas de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas, y
- (ii) exponer el tejido a energía con una longitud de onda capaz de activar el fotosensibilizador, en donde el fotosensibilizador se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de las mismas.
- 15 2. Un uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fotosensibilizador es lemuteporfina.
3. Un uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la composición tiene una viscosidad a 20°C de aproximadamente 50 cps a aproximadamente 50.000 cps.
- 20 4. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el exceso de composición fotosensibilizadora se elimina de la piel antes de la aplicación de la energía de activación.
5. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tratamiento se repite al menos una vez cada tres meses o seis meses.
- 25 6. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se dejan al menos 5 días antes de repetir el tratamiento.
7. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la energía de activación es suministrada al menos en parte por un dispositivo de diodo fotoemisor.
- 30 8. Un uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la energía de activación es suministrada al menos en parte por un dispositivo de diodo fotoemisor en donde el dispositivo emite luz roja y azul.
- 35 9. Una composición fotosensibilizadora hidrófoba y/o lipófila para uso en el tratamiento de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica, e hiperplasia de las glándulas sebáceas, en donde el fotosensibilizador se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de las mismas.
- 40 10. Una composición fotosensibilizadora hidrófoba y/o lipófila para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el fotosensibilizador es lemuteporfina.
- 45 11. Uso de una composición fotosensibilizadora hidrófoba y/o lipófila en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperactivo de las glándulas sebáceas seleccionado de seborrea, dermatitis seborreica e hiperplasia de las glándulas sebáceas, en donde el fotosensibilizador se selecciona de verteporfina, lemuteporfina, y combinaciones de las mismas.
12. Un uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el fotosensibilizador es lemuteporfina.