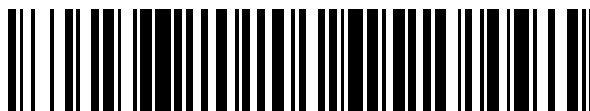


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 518 320**

51 Int. Cl.:

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/37 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 17/16 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2005 E 05258014 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 1674095**

54 Título: **Composiciones de fototerapia**

30 Prioridad:

22.12.2004 US 638213 P

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

05.11.2014

73 Titular/es:

**OMJ IRELAND LIMITED (100.0%)
PO Box 1959
Caguas, Puerto Rico 00726-1959, US**

72 Inventor/es:

**DECOLA, DENNIS y
COLE, CURTIS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 518 320 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

Composiciones de fototerapia

Fundamento de la invención

5 Esta invención se refiere a composiciones tópicas de agentes fotoactivables y agentes para absorber o bloquear la radiación extraña durante la fototerapia. Las composiciones son útiles en métodos para el tratamiento de diversos trastornos tales como psoriasis, CTCL (linfoma de células T cutáneas), vitiligo y otras enfermedades mediadas por leucocitos.

10 Varias enfermedades humanas están mediadas por determinados tipos de leucocitos, tales como los linfocitos. Unas poblaciones excesivas o anómalas de linfocitos pueden tener por resultado numerosos efectos adversos en los pacientes, entre los que se incluyen el deterioro funcional de órganos corporales, enfermedades autoinmunitarias mediadas por leucocitos y trastornos relacionados con la leucemia. Algunas de estas condiciones anormales mediadas por leucocitos pueden ser aliviadas de forma efectiva usando la fototerapia junto con psoralenos (véase New England Journal of Medicine 316: 297 (1987), y Scientific American, agosto de 1988, p. 68). La combinación de la ingestión o la aplicación de psoraleno, junto con luz UVA a la piel se conoce como terapia PUVA. El psoraleno actúa como fotosensibilizador para el tratamiento con UVA de la piel afectada.

15 Los tratamientos PUVA que implican la administración oral de 8-MOP seguida por la exposición a la luz ultravioleta A (luz UVA de 320-400 nm de longitud de onda) es suele ser eficaz en el tratamiento de la psoriasis vulgar debilitante, una enfermedad hiperproliferativa de la epidermis. Se ha demostrado también que el linfoma de células T cutáneas en fase de placas (CTCL), cuando se limita a la piel, puede responder favorablemente a este tratamiento (Gilchrest B. A., et al. Cancer (1976) 38: 683-689; Honigsmann H. et al., J. Am. Acad. Derm. (1984) 10: 238-245).

20 Hay varios inconvenientes con el PUVA oral. En la terapia PUVA oral, los pacientes pueden experimentar náuseas o encontrar difícil conseguir niveles terapéuticos de psoraleno. Además los pacientes que pueden ser tratados con las dosis orales actuales de metoxaleno pueden sufrir fototoxicidad si no evitan la luz solar o fuentes artificiales de luz UVA durante 24 horas después de recibir la terapia. Otros inconvenientes incluyen la exposición del área de piel afectada y el área circundante a la zona con radiación UVB y/o UVA incidental.

25 Para evitar los efectos secundarios sistémicos del PUVA oral, se han utilizado en algunos casos tratamientos PUVA tópicos. Los psoralenos tales como el 8 MOP tienden a difundirse rápidamente en la piel y fuera de ella, haciendo difícil de manejar la aplicación a la piel y el tiempo de tratamiento después de ella.

30 Un planteamiento para tal tratamiento PUVA es el llamado tratamiento de "baño-PUVA" en el que el psoraleno se lava esencialmente sobre el paciente de manera generalizada y a continuación se expone ampliamente a UVA. El baño-PUVA ha sido utilizado para tratar dermatosis, tales como en el liquen plano, la esclerosis sistémica y morfea generalizada, urticaria pigmentosa, micosis fungoide, erupción polimorfa lumínica, prurigo simplex subacuta, prurigo nodular, prurito acuagénico y papulosis linfomatoide. Véase Rhodes L. E. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group, British Journal of Dermatology, 2000: 142: 22-31.

35 Otras formulaciones tópicas de psoraleno aplicadas más localmente, tales como pomada, tintura, gel acuoso, emulsión, loción, y/o crema, se han utilizado también para el tratamiento de dermatosis. Estas dermatosis incluyen dermatitis atópica, liquen plano, esclerosis sistémica y morfea generalizada, vitiligo, prurito urémico, eczema hiperqueratósico, eczema dishidrótico, psoriasis hiperqueratósica y pustulosis palmoplantar. Véase Rhodes L. E. . Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group, British Journal of Dermatology, 2000: 142: 22-31.

40 Aunque los tratamientos tópicos PUVA evitan los efectos secundarios gastrointestinales y otros sistémicos, los tratamientos tópicos PUVA, como con los tratamientos PUVA orales y de baño, todavía adolecen de la exposición accidental a la radiación UV en la zona afectada de la piel y la zona circundante de la piel. Para un tratamiento PUVA, se utiliza UVA de alta potencia (320-400 nm) de tipo tubo disponible comercialmente. Sin embargo, estas fuentes de radiación UVA también emiten algo de radiación en la región UVB de 290-320 nm. Así, los pacientes que son sometidos a tratamiento PUVA están también expuestos inadvertidamente a la radiación UVB. Los efectos secundarios incluyen eritema, formación de ampollas e hiperpigmentación de la piel circundante.

45 Serían bien recibidas formulaciones de psoraleno y métodos de tratamiento que permitan que el paciente se someta a tratamientos PUVA eficaces reduciendo al mismo tiempo al mínimo la exposición a la radiación en el fondo en la zona afectada, así como en el área que rodea la zona afectada.

50 Las formulaciones de 8-MOP actuales, tales como tinturas o pomadas, no protegen a los pacientes de la exposición a UVB y no proporcionan un medio para proteger el área que circunda la zona afectada.

55 A pesar del desarrollo de composiciones de psoraleno y métodos para usarlos, sigue existiendo la necesidad de una formulación de psoraleno que sea efectiva para la fototerapia con UVA al tiempo que se protege el área afectada contra la UVB residual emitida por la fuente de irradiación. Las formulaciones basadas en psoraleno proporcionadas

en esta memoria descriptiva comprenden un agente de absorción de UVB para proporcionar tal protección a las áreas de la piel afectadas. Los métodos de la presente invención también alivian la radiación UVB y UVA incidental indeseable, mediante la administración a la zona que circunda el área afectada de una composición que contiene agentes absorbentes de UVB y/o UVA.

- 5 Las composiciones de esta invención comprenden una fase oleosa que tiene compuestos no volátiles, compuestos fotoactivables tales como un psoraleno, y un absorbente de UVB. Las composiciones oleosas de esta invención contienen un psoraleno y un agente de absorción de UVB en una formulación esencialmente no acuosa.

La presente invención también incluye un método PUVA mejorado, para el tratamiento de enfermedades tales como la dermatitis atópica, liquen plano, esclerosis sistémica y morfea generalizada, vitiligo, prurito urémico, eczema hiperqueratósico, eczema dishidrótico, psoriasis hiperqueratósica y pustulosis palmoplantar. Las áreas afectadas de la piel se tratan con luz UVA y una composición farmacéuticamente aceptable que contiene un psoraleno y bloquea la radiación UV inadvertida en el área que circunda el área afectada con agentes absorbentes de UVA y UVB.

Sumario de la invención

15 La invención proporciona las composiciones de las reivindicaciones anexas. En un aspecto de la invención la composición es útil para la terapia PUVA. Puede estar en forma de una emulsión de aceite en agua eficaz para aliviar al menos un síntoma de psoriasis, vitiligo, linfoma de células T cutáneas, escleroma, leucemia linfocítica crónica, dermatitis atópica, o leucemia de células T adultas.

20 En otro aspecto de la invención, la composición está en forma de aceite, pomada, crema, loción, gel o pasta eficaz para aliviar al menos un síntoma entre psoriasis, vitiligo, linfoma de células T cutáneas, escleroma, leucemia linfocítica crónica, dermatitis atópica, o leucemia de células T adultas, en la que el compuesto fotoactivable es un 8-metoxi-psoraleno (8-MOP); y el agente absorbente de UVB se elige entre 3-(4-metilbenciliden) alcanfor; 3-bencilidenalcanfor; 4-(dimetilamino) benzoato de 2-etil-hexilo; 4-(dimetilamino) benzoato de amilo; 4-(dimetilamino) benzoato de etilo; 4-(dimetilamino) benzoato de n-butilo; 4-(dimetilamino) benzoato de i-propilo; 4-(dimetilamino) benzoato de i-amilo; 4-(dimetilamino) benzoato de n-amilo; 4-(dimetilamino) benzoato de ciclohexilo; 4-(dimetilamino) benzoato de n-octilo; 4-metoxicinamato de 2-etil-hexilo; 4-metoxicinamato de isopentilo; 4-metoxicinamato de i-propilo; 4-metoxicinamato de i-amilo; 4-metoxicinamato de ciclohexilo; salicilato de 2-etilhexilo; salicilato de 4-isopropilbencilo; salicilato de 3,3,5-trimetil-ciclohexilo; 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona; 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metil-benzofenona; 2,2'-dihidroxi-4-metoxi-benzofenona; y 4-metoxibenzalmalonato de di(2-etilhexilo).

30 La composición puede tener una concentración de compuesto fotoactivable (8-MOP) de aproximadamente 0,01 a 10% en peso de dicha composición.

La composición puede tener una concentración de un agente que bloquea o absorbe radiación extraña (agente absorbente de UVB) de aproximadamente el 0,05 a 2% en peso de dicha composición.

35 En otro aspecto de la invención, la composición es para ser usada en un método para aliviar al menos un síntoma de psoriasis, vitiligo, linfoma de células T cutáneas, escleroma, leucemia linfocítica crónica, dermatitis atópica, o leucemia de células T adultas, que comprende las etapas de a) poner en contacto la composición con un área afectada, b) poner en contacto un área que circunda el área afectada con agente que bloquea o absorbe la radiación extraña (preferiblemente, un agente de absorción de UVB y/o UVA); y c) irradiar con UVA el área afectada.

40 El compuesto fotoactivable es 8-metoxipsoraleno; y el agente absorbente de UVB se elige entre 3-(4-metilbenciliden) alcanfor; 3-bencilidenalcanfor; 4-(dimetilamino) benzoato de 2-etilhexilo; 4-(dimetilamino) benzoato de amilo; 4-(dimetilamino) benzoato de etilo; 4-(dimetilamino) benzoato de n-butilo; 4-(dimetilamino) benzoato de i-propilo; 4-(dimetilamino) benzoato de i-amilo; 4-(dimetilamino) benzoato de n-amilo; 4-(dimetilamino) benzoato de ciclohexilo; 4-(dimetilamino) benzoato de n-octilo; 4-metoxicinamato de 2-etil-hexilo; 4-metoxicinamato de isopentilo; 4-metoxicinamato de i-propilo; 4-metoxicinamato de i-amilo; 4-metoxicinamato de ciclohexilo; salicilato de 2-etilhexilo; salicilato de 4-isopropilbencilo; salicilato de 3,3,5-trimetil-ciclohexilo; 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona; 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metil-benzofenona; 2,2'-dihidroxi-4-metoxi-benzofenona; y 4-metoxibenzalmalonato de di(2-etilhexilo); o combinaciones de los mismos.

45 En otro aspecto de la invención, la composición tiene 8-MOP y metoxicinamato de octilo y es para ser usada en un método para aliviar al menos un síntoma de psoriasis, vitiligo, linfoma de células T cutáneas, escleroma, leucemia linfocítica crónica, dermatitis atópica, o leucemia de células T adultas, que comprende las etapas de a) poner la composición terapéutica que tiene 8-MOP y metoxicinamato de octilo, b) poner en contacto una composición que tiene metoxicinamato de octilo con un área que circunda el área afectada, y c) irradiar el área con UVA.

Descripción detallada

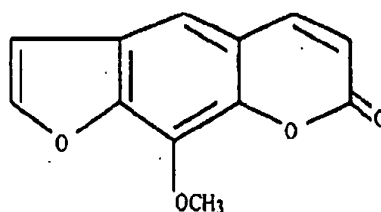
55 Las formulaciones de la invención se preparan más convenientemente en una forma tal como un gel, loción o pomada. Las formulaciones contienen un agente que impide la absorción (por la piel del paciente) de la energía o radiación no deseadas en el curso de la terapia. El agente puede bloquear o bien absorber la radiación no deseada o extraña. Este agente es un agente de absorción de UVB. La formulación contiene también una cantidad adecuada

de un compuesto fotoactivable, el 8-MOP, que puede ser aplicado por vía tópica a las lesiones de la piel de un paciente, cuando se le permite absorberse en la piel durante un período de tiempo concreto, y expuesto con la radiación adecuada, proporciona un tratamiento eficaz para los trastornos, que puede realizarse por tratamiento PUVA. La radiación puede ser aplicada en una caja de luz UVA PUVA estándar o con una aplicación de tal radiación más a la medida. Después de haberse aplicado la dosis apropiada de luz, el paciente se quitaría la formulación tópica mediante ducha, lavado del área afectada, o utilización de una toalla o disolvente de eliminación.

La aplicación de la formulación tópicamente resuelve el tema de la pobre biodisponibilidad y elimina las náuseas experimentadas por los pacientes que utilizan la formulación oral. Del mismo modo puede reducirse la fototoxicidad en gran medida. Además, la formulación tópica de la presente invención absorbe la radiación que no es de valor terapéutico de acuerdo con el tratamiento. Esta radiación extraña está normalmente en el margen de la UVB.

El compuesto fotoactivable de acuerdo con la presente invención es el 8-metoxipsoraleno (9-metoxi-7H-furo [3,2-g] [1] benzopiran-7-ona o 8-MOP). El 8-metoxisaleneno es una sustancia fotoactiva natural que se encuentra en la semilla de la Ammi majus (planta umbelífera). Véase, por ejemplo, Fahmy et al., "Ammi majus Linn. Pharmacognostical Study and Isolation of Crystalline Constituent, Ammoidia", Quant. J. Pharm. and Pharmacol, 20: 281, (1948). Tiene la estructura siguiente:

8-MOP



Los agentes absorbentes de UVB pueden ser cualquier compuesto o combinación de compuestos capaces de absorber la luz ultravioleta en el intervalo de 290 a 320 nanómetros y son seguros para el uso en la piel humana. Una amplia variedad de agentes absorbentes de UVB son adecuados para tal uso. Entre ellos se incluyen sales o formas neutralizadas con ácido de agentes absorbentes de UVB ácidos. Los ejemplos de tales compuestos que absorben la luz ultravioleta incluyen derivados del 3-bencilidenalcanfor; derivados del ácido 4-aminobenzoico; ésteres del ácido cinámico; ésteres del ácido salicílico; derivados de la benzofenona; y ésteres del ácido benzalmalónico. Los agentes absorbentes de UVB preferidos se seleccionan entre 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato (denominado octocrileno), ácido 2-fenil-bencimidazol-5-sulfónico (PBSA), derivados de cinamatos tales como 2-etilhexil-p-metoxicinamato y octil-p-metoxicinamato, salicilato de TEA, octildimetil PABA, y mezclas de los mismos. Los agentes de absorción de UVB incluso más preferidos incluyen 3-(4-metilbenciliden) alcanfor, 3-bencilidenalcanfor; 4-(dimetilamino) benzoato de 2-etilhexilo, 4-(dimetilamino) benzoato de amilo, 4-(dimetilamino) benzoato de etilo, 4-(dimetilamino) benzoato de n-butilo, 4-(dimetilamino) benzoato de i-propilo, 4-(dimetilamino) benzoato de i-amilo, 4-(dimetilamino) benzoato de n-amilo, 4-(dimetilamino) benzoato de ciclohexilo, 4-(dimetilamino) benzoato de n-octilo, 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo, y 4-metoxicinamato de isopentilo; 4-metoxicinamato de i-propilo, 4-metoxicinamato de i-amilo, 4-metoxicinamato de ciclohexilo; salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 4-isopropilbencilo y salicilato de homomentilo; 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona y 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona; y 4-metoxibenzalmalonato de di(2-etilhexilo); 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato (conocido como octocrileno).

Las composiciones comprenden preferiblemente una cantidad de agente absorbente de UVB que es segura y eficaz para proporcionar protección contra el UVB, bien sea independientemente o en combinación con otro agente de absorción de UV presente en las composiciones. Las composiciones comprenden preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 16%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 12%, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 8% en peso, de agente de absorción o de bloqueo.

Las composiciones preferidas contienen al menos un compuesto absorbente de UVB de acuerdo con la presente invención, así como otros componentes usados para presentar la combinación como una formulación tópica. Preferiblemente, estos otros componentes incluyen un componente en fase oleosa, un componente en fase acuosa, y/o un componente tensioactivo para emulsionar, dispersar o solubilizar los materiales componentes.

Las composiciones de esta invención también pueden formularse y envasarse como pomadas y lociones estériles en recipientes adecuados para la administración de una dosis unitaria de la composición a un sujeto que recibe el tratamiento PUVA. Los recipientes adecuados para la administración de dosis unitarias de formulación incluyen jeringas, ampollas, viales, tubos (por ejemplo, los que liberan productos cuando son apretados o que extruyen de

otro modo los productos). La cantidad apropiada de la composición de psoraleno se añade a la jeringa, ampolla, vial, o tubo, que después se tapa o se sella y se esteriliza. Cuando se tapa, se prefiere un tapón de teflón.

5 Pueden prepararse y emplearse lociones, pomadas o emulsiones (preferiblemente, emulsiones de aceite en agua). Estas se pueden formular con un cualquiera de cierto número de vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Un vehículo farmacéuticamente aceptable no provoca una reacción alérgica ni otro efecto
10 adverso en los pacientes a los que se les administra. Los vehículos farmacéuticamente aceptables típicos incluyen, por ejemplo, uno o más entre agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender además sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que potencian la vida útil o la eficacia de la composición tópica.

Las emulsiones de aceite en agua preferidas se preparan en dos fases, una fase oleosa y una fase acuosa. En la fase acuosa, el agua (preferiblemente desionizada) comprende preferiblemente al menos 50 % en peso de la composición, p. ej. aproximadamente de 50 a 75 % en peso.

15 La fase acuosa puede comprender además un humectante. Los humectantes son agentes que promueven la retención de la humedad, por ejemplo, los hidratantes. Ejemplos de humectantes son los alcoholes polivalentes, incluyendo polialquilenglicoles y más preferiblemente alquilen polioles y sus derivados. Son ilustrativos el propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, hidroxipropil sorbitol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerina etoxilada, glicerina propoxilada y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el humectante es el sorbitol. Cuando está presente, las cantidades de humectante pueden variar a cualquier cantidad
20 de 1 a 50%, preferiblemente de 1 a 10%, óptimamente de 2 a 5% en peso.

La fase acuosa puede comprender además conservantes. Los conservantes se usan para proteger a la composición frete a la degradación. Los conservantes adecuados son ésteres de alquilo del ácido para-hidroxibenzoico. Otros conservantes que han empezado a usarse más recientemente incluyen derivados de hidantoína, tales como 1,3-bis(hidroximetil)-5,5-dimetilhidantina, sales propionato, y una variedad de compuestos de amonio cuaternario tales
25 como cloruro de benzalconio, quaternium 15 (Dowicil 200), cloruro de bencetonio y cloruro de metilbencetonio. Los conservantes preferidos en particular son EDTA disódico, fenoxietanol, metil parabeno, propil parabeno, imidazolidinil urea (comercialmente disponible como Germall 1157), deshidroacetato sódico y alcohol bencilico. Los conservantes deben elegirse considerando el uso de la composición y las posibles incompatibilidades entre los conservantes y otros ingredientes de la emulsión de aceite en agua. Los conservantes se emplean preferiblemente
30 en cantidades que varían de aproximadamente 0% a aproximadamente 5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,5%, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

La fase acuosa puede comprender además un antioxidante soluble en agua. Los antioxidantes se usan para proteger los ingredientes de la composición frente a los agentes oxidantes que se incluyen o entran en contacto con
35 la composición. Los antioxidantes solubles en agua que son útiles en las composiciones de esta invención incluyen ácido ascórbico, metabisulfito sódico, bisulfito sódico, tiosulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, ácido isoascórbico, tioglicerol, tiosorbitol, tiourea, ácido tioglicólico, hidrocloreuro de cisteína, 1,4 diazobicyclo-(2,2,2)-octano, ácido málico, ácido fumárico, licopeno y mezclas de los mismos, así como cualquier otro antioxidante soluble en agua conocido, compatible con los otros componentes de las composiciones.

40 Adicionalmente, la fase acuosa puede comprender además agentes gelificantes o espesantes hidrófilos tales como los copolímeros de acrilato de etilo y ácido acrílico y los polímeros de carboxivinilo comercializados por la B. F. Goodrich Company bajo la marca comercial de resinas Carbopol Registered™. Estas resinas consisten esencialmente en un polímero reticulado de polialqueni poliéter soluble coloidalmente en agua de ácido acrílico reticulado con una cantidad entre 0,75% y 2,00% de un agente de reticulación tal como polialil sacarosa o polialil
45 pentaeritritol. Los ejemplos de espesantes incluyen Carbopol 934, Carbopol 940, Carbopol 950, Carbopol 980, Carbopol 951 y Carbopol 981. El Carbopol 934 es un polímero soluble en agua de ácido acrílico reticulado con aproximadamente 1% de un polialiléter de sacarosa que tiene un promedio de aproximadamente 5,8 grupos alilo por cada molécula de sacarosa. Los espesantes tales como Carbopol 934 o 940 se emplean preferiblemente en cantidades que oscilan entre 0,1% y 0,5% en peso de la composición. Un porcentaje de espesantes Carbopol 934 o
50 940 más elevado no es deseable ya que el psoraleno 8-MOP puede no ser estable en un gel de Carbopol. Martens-Lobenhoffer J., Rinke M., Losche D., Gollnick H.; Long-Term Stability of 8-Methoxypsoraleno in Ointments for Topical PUVA Therapy ("Cream-PUVA"). Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 1999; 12: 266-270

55 Cuando las composiciones de la invención se preparan como emulsiones de aceite en agua, la fase oleosa de la presente invención contiene preferiblemente al menos un aceite emoliente, al menos un aceite o cera sustancial, y al menos un agente de absorción de UVB. El aceite emoliente es un agente que ablanda y suaviza la piel. El aceite emoliente puede funcionar también como vehículo en la absorción en la piel del agente fotoactivo y el agente que bloquea o absorbe la radiación extraña. Un aceite sustancial actúa también como portador. Las cantidades de aceites sustanciales y emolientes oscilan preferiblemente de aproximadamente 5% a 50%, más preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, y lo más preferiblemente de aproximadamente 30% a 40% en peso (basado en el peso total de la composición). Las variaciones dentro de este margen pueden depender de las
60

características específicas de todo el conjunto de componentes que incluye, por ejemplo, agente de absorción de UVB, humectante, emulsionante y agente gelificante. Los aceites sustanciales y los aceites emolientes se eligen preferiblemente entre aceites orgánicos no volátiles.

5 El aceite sustancial y el aceite emoliente adecuados se eligen preferiblemente entre alcoholes grasos; ácidos grasos; ésteres de ácidos carboxílicos mono y dibásicos con alcoholes mono y polivalentes; polioxietilenos; polioxipropilenos; mezclas de éteres de polioxietileno y polioxipropileno de alcoholes grasos; y mezclas de los mismos. Los disolventes no volátiles que pueden ser útiles en la presente invención pueden ser saturados o insaturados, tienen un carácter alifático y son de cadena lineal o ramificada o contienen anillos alicíclicos o aromáticos. Más preferiblemente, el disolvente líquido no volátil relativamente polar se elige entre el grupo que
10 consiste en alcoholes grasos que tienen de aproximadamente 10 a 30 átomos de carbono; ácidos grasos que tienen de aproximadamente 10 a 30 átomos de carbono, por ejemplo ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxisteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico y erúcido y alcoholes; ésteres de ácidos carboxílicos monobásicos y alcoholes que tienen de aproximadamente 10 a 30 átomos de carbono; ésteres de ácidos carboxílicos dibásicos y alcoholes que tienen de aproximadamente 10 a 30 átomos de carbono; ésteres de alcoholes polivalentes y ácidos carboxílicos que tienen de aproximadamente 5 a 26 átomos de carbono; éteres etoxilados, propoxilados, y mezclas de éteres etoxilados y propoxilados de alcoholes grasos con aproximadamente 12 a 26 átomos de carbono; y mezclas de los mismos.

Los aceites de ésteres orgánicos no volátiles adecuados que también pueden ser útiles en las composiciones se eligen preferiblemente entre uno o más de los siguientes: ésteres de triglicéridos tales como grasas y aceites vegetales y animales; ésteres de acetoglicérido tales como monoglicéridos acetilados; glicéridos etoxilados, tales como monoestearato de glicerilo etoxilado; ésteres de alquilo y alquenilo de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono; éter-ésteres tales como ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados; ésteres de alcoholes polivalentes tales como mono y di-ésteres de ácidos grasos de etilenglicol, mono- y di-ésteres de ácidos grasos de dietilenglicol, mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (200-6000), mono- y di-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, gliceril mono y di-ésteres de ácidos grasos, poliésteres grasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,2-butilenglicol, diestearato de 1,2-butilenglicol, éster de ácido graso de polioxietileno poliol, ésteres de ácido graso de sorbitán, y ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán; y mono- y poli-ésteres líquidos C1-C30 de azúcares y materiales relacionados tales como tetraoleato de glucosa, los tetraésteres de glucosa de ácidos grasos de aceite de soja (insaturados), los tetraésteres de manosa de ácidos grasos mixtos de aceite de soja, los tetraésteres de galactosa del ácido oleico, los tetraésteres de arabinosa de ácido linoleico, tetralinoleato de xilosa, pentaoleato de galactosa, tetraoleato de sorbitol, los hexaésteres de sorbitol de ácidos grasos insaturados de aceite de soja, pentaoleato de xilitol, tetraoleato de sacarosa, pentaoleato de sacarosa, hexaoleato de sacarosa, heptaoleato de sacarosa, octaoleato de sacarosa y mezclas de los mismos.
35

Otros aceites orgánicos no volátiles más preferidos son éteres propoxilados de alcoholes grasos C14-C18, ésteres de alcoholes C2-C8 y ácidos carboxílicos C12-C26 (por ejemplo, miristato de etilo, palmitato de isopropilo), ésteres de alcoholes C12-C26 y ácido benzoico (por ejemplo Finsolv TN suministrado por Finetex), diésteres de alcoholes C2-C8 y ácidos adípico, sebácico y ftálico (por ejemplo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisopropilo, ftalato de di-n-butilo), ésteres de alcohol polivalente de ácidos carboxílicos C6-C26 (por ejemplo, dicaprato/dicaprilato de propilenglicol, isostearato de propilenglicol); y mezclas de los mismos. Los más preferidos son ésteres de alcoholes C12-C15 y ácidos benzoicos (Finsolv TN).
40

Otros aceites orgánicos no volátiles más preferiblemente incluyen hidroxisteearato de octilo, palmitato de cetilo, hidroxisteearato de octilo, palmitato de cetilo, palmitato de octilo (Wickenol 155) y similares; y ésteres de etilo, isopropilo y butilo de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono, tales como laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de isohexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isoestearato de isopropilo, adipato de diisopropilo, adipato de diisohexilo, adipato de dihexildecilo, sebacato de diisopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, y lactato de cetilo.
45

Los emulsionantes o tensioactivos preferidos usados para la preparación de la emulsión de aceite en agua pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Agentes tensioactivos no iónicos ilustrativos son compuestos alcoxilados basados en alcoholes y ácidos grasos C10-C22, y sorbitán. Estos materiales están disponibles, por ejemplo, de la Shell Chemical Company bajo la marca comercial Neodol, los copolímeros de polioxipropileno-polioxietileno, comercializados por la BASF Corporation bajo la marca comercial Pluronic, también pueden ser útiles como pueden serlo los alquil poliglicósidos disponibles de la Henkel Corporation. Los agentes emulsionantes o tensioactivos de tipo aniónico incluyen jabones de ácidos grasos, lauril sulfato sódico, lauril éter sulfato sódico, alquil benceno sulfonato, mono- y di-alquil fosfatos ácidos e isetionato de acilo graso sódico. Los emulsionantes o tensioactivos anfóteros incluyen materiales tales como óxido de dialquilamina y varios tipos de betaínas (tales como cocamidopropil betaína). La concentración global del emulsionante puede ser de 0% a aproximadamente 10% de la formulación, preferiblemente de 0,1% a aproximadamente 5% y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2%, en peso de la composición.
50
55
60

5 Ejemplos de tensioactivos no iónicos preferidos son el éster parcial de ácido graso de polioxietileno, éster parcial de ácido graso de polioxietileno sorbitán, éster parcial de ácido graso de polioxietileno glicerol, éster parcial de ácido graso de poliglicerol, alcohol amida de ácido graso, producto de adición de alcohol amida de ácido graso - óxido de etileno, polioxietileno glicerol ácido graso, piroglutamato de monoglicerol, y acilglutamato de glicerol. Otros ejemplos de agentes tensioactivos no iónicos útiles incluyen polietilenglicol éter de alcohol estearílico de fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, en la que n es 21; un polietilenglicol éter de alcohol estearílico de fórmula: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, en la que n es 2 (disponible comercialmente como Brij 721 y Brij 72 de ICI Americas); éter de Peregol alcohol graso de polioxietileno (Peregol A-20) que tiene una fórmula $\text{RO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}\text{H}$ (alquil éteres de polioxietileno), o mezcla de los mismos.

10 Ejemplos de agentes tensioactivos aniónicos preferidos son sulfato de alquilo, polioxietileno alquil sulfato, éter sulfato de amida de ácido graso, alquilbenceno sulfonato, alquiloxi sulfonato, sales ésteres de ácido sulfosuccínico de alcohol superior, sales de N-acilo de ácido graso de cadena larga-N-metil-aurina, sales de ácido graso, sales de glutamato de N-acilo de cadena larga, sales de N-acilo de cadena larga sarcosina, y monoalquil fosfato.

15 La fase oleosa de las emulsiones de aceite en agua puede comprender también un antioxidante soluble en aceite. Los antioxidantes solubles en aceite preferidos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), fenil-a-naftilamina, hidroquinona, galato de propilo, ácido nordihidroguayarático, extracto de romero y sus mezclas.

20 La fase oleosa puede comprender también compuestos retinoides. Los compuestos retinoides adecuados incluyen vitamina A alcohol (retinol), vitamina A aldehído (retinal) y ésteres de vitamina A (acetato de retinilo y palmitato de retinilo), aunque se pueden incorporar otros retinoides en las composiciones de emulsión de esta invención.

25 Las emulsiones de aceite en agua se pueden preparar como formulaciones de crema o loción, según se desee, variando las cantidades relativas de las fases oleosa y acuosa de la emulsión. El pH de las composiciones está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 ya que parece que los psoralenos, en particular el 8-MOP, tienden a ser más inestables en solución básica. Pueden usarse agentes de tamponamiento para mantener el pH de la composición establecido. Los ejemplos de agentes de tamponamiento incluyen acetato de calcio, metafosfato potásico, fosfato potásico monobásico, citrato sódico, y ácido tartárico.

30 Las formulaciones de aceite en agua de la presente invención se preparan preferiblemente de acuerdo con procedimientos de mezclado bien conocidos. Por ejemplo, para productos de emulsión de la presente invención, se prepara por separado cada fase de la emulsión con todos los componentes contenidos en sus fases apropiadas. La emulsión se forma combinando una fase con la otra con agitación.

35 En un procedimiento de ejemplo para la preparación de tal formulación, los ingredientes de la fase acuosa se pesan y se combinan lentamente con agitación. Cuando se usa un espesante tal como Carbopol 934, este es preferiblemente el último ingrediente añadido y también se combina lentamente con agitación. La fase acuosa se calienta a aproximadamente 80 °C. Los ingredientes de la fase oleosa se pesan, se combinan, y se calientan también a 80 °C. La fase oleosa se añade a continuación a la fase acuosa con agitación. Los materiales combinados se enfrían a 45 °C qs con agua y se homogeneizan durante 1 minuto antes de enfriar a temperatura ambiente.

La emulsión de aceite en agua más preferida es una loción de 8-MOP (metoxicinamato de octilo) como absorbente de UVB. La formulación más preferida es la siguiente:

	Fase acuosa	%
40	Agua (portador)	58,2
	Sorbitol (conservante)	3
	Metil parabeno (conservante)	0,2
	Carbopol 934 (espesante)	0,3
	Fase oleosa	
45	Brij 721 (emulsionante)	1
	Finsolv TN (disolvente/emoliente)	12,4
	Metoxicinamato de octilo (agente de absorción de UVB)	7,5
	Wickenol 15 (emoliente)	15
	Propil parabeno (conservante)	0,3
50	Estearato sódico C-1 (espesante/barrera)	2

ES 2 518 320 T3

Metoxaleno (8-MOP)	0,1
	100%

Otra loción preferida tiene la siguiente formulación:

Fase acuosa

5	Función	%
	Vehículo	Agua 58,2
	Conservante	Sorbitol 3
	Conservante	Metilparabeno 0,2
	Espesante	Carbopol 934 0,3

10

Fase oleosa

	Función	%
	Emulsionante	Brij 721 1.0
	Disolvente/Emoliente	Finsolv TN 12.4
15	Absorbente de UVB	metoxicinamato de octilo 7,5
	Emoliente	Wickenol 155 15
	Conservante	propilparabeno 0,3
	Espesante/barrera	Estearato sódico C -1 2
	Psoraleno	Metoxaleno (8-MOP) 0,1

20

100%

En cada caso, para el metoxaleno se pesa la fase oleosa y se añade a la mezcla de Finsolv TN y metoxicinamato de octilo. A continuación se calienta a la temperatura indicada con agitación constante hasta que el metoxaleno está completamente disuelto y se mantiene a esa temperatura durante 5 minutos. El resto de los componentes de la fase oleosa se combinan entonces con él a la temperatura de fase y se enfría como se describió anteriormente.

25 Una emulsión placebo de aceite en agua útil en los ensayos comparativos de las composiciones de la invención tiene la formulación siguiente:

Fase acuosa

	Función	%
	Vehículo	Agua 58,3
30	Conservante	Sorbitol 3
	Conservante	Metilparabeno 0,2
	Espesante	Carbopol 934 (o equivalente) 0,3

Fase oleosa

35	Función	%
	Emulsionante	Brij 721 1,0
	Disolvente/Emoliente	Finsolv TN 12,5
	Absorbente de UVB	Metoxicinamato de octilo 7,5

ES 2 518 320 T3

Emoliente	Wickenol 155	15
Conservante	propilparabeno	0,2
Espesante/barrera	Estearato sódico C -1	2
		100%

- 5 Se puede preparar también una formulación oleosa del agente fotoactivo y un agente que bloquea o absorbe la radiación extraña a partir de los aceites emolientes y aceites sustanciales o cera como se ha descrito anteriormente. El agua (excepto para trazas accidentales de agua que pueden estar presente en la fase oleosa) no es un componente de tal formulación. Preferiblemente, los ingredientes activos incluyen un psoraleno tal como 8-MOP y un agente de absorción de UVB. Opcionalmente, esta formulación oleosa puede comprender además un antioxidante tal como BHT, alcoholes alquílicos inferiores tales como etanol o propanol, o butanol, incluyendo mezclas de los mismos; aceites animales y vegetales tales como cera de abejas, cera de Japón, cera de ballena, cera de carnauba, cera de candelilla, aceite de cacao, alcohol cetílico, alcohol estearílico, ácido oleico, ácido esteárico, lanolina, aceite de oliva, aceite de tsubaki, aceite de aguacate, aceite de coco, aceite de jojoba, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, oleil alcohol, escualano; vaselina; aceites y grasas tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oleato de oleilo, ácido isoesteárico y octildodecanol.

La loción oleosa más preferida de esta invención es una loción de 8-MOP y UVB que tiene la siguiente formulación:

Aceite de germen de trigo	1,0 g	
Miristato de isopropilo	24,9 g	
Butil-hidroxi-tolueno	0,1 g	
20 Aceite de cacahuete q. s. p.	100,0 g	
8-MOP	0,1%	
2-etilhexil-p-aminodimetilbenzoato	2%	
Alcohol etílico (etanol)	5%	

Quando se prepara como una pomada oleosa, se prefiere la siguiente formulación:

25 8-MOP	0,1% (0,1 g)	
2-etilhexil p-aminodimetilbenzoato	2%	
Lauril sulfato sódico	1,00 g	
Propilenglicol	6,00 g	
Alcohol estearílico	10,00 g	
30 Vaselina	56,00 g	
Parahidroxibenzoato de metilo	0,05 g	

- 35 Las composiciones de la invención pueden usarse para aliviar al menos un síntoma entre psoriasis, vitiligo, linfoma de células T cutáneas, escleroma, leucemia linfocítica crónica, dermatitis atópica, o leucemia de células T adultas mediante administración tópica. La invención permite: 1) la protección de un área que circunada el área afectada de un paciente y 2) la protección del área afectada contra la irradiación extraña nociva (preferiblemente UVB). La composición puede usarse en un método que comprende a) poner en contacto la composición con un área afectada, b) poner en contacto un área que circunda el área afectada con agente que bloquea o absorbe la radiación extraña (preferiblemente, un agente de absorción de UVB y/o UVA); y c) irradiar el área afectada con luz UVA.

- 40 Los agentes preferibles para bloquear o absorber la radiación extraña que se aplican a áreas que circundan el área afectada son agentes de absorción de UVA y/o UVB.

- 45 Los agentes de absorción de UVA preferidos que se pueden usar con la etapa b) incluyen los derivados de dibenzoilmetano, derivados de antranilato tales como metilantranilato y homometil-1-N-acetilantranilato, y mezclas de los mismos. Se describen ejemplos de agentes de dibenzoilmetano en la patente de EE. UU. n° 4.387.089 expedida a Depolo. Son agentes de absorción de UVA más preferidos los agentes de dibenzoilmetano y sus derivados, incluyendo pero sin limitarse a ellos, los elegidos entre 2-metildibenzoilmetano, 4-metildibenzoilmetano, 4-isopropildibenzoilmetano, 4-terc-butildibenzoilmetano, 2,4-dimetildibenzoilmetano, 2,5-dimetildibenzoilmetano, 4,4'-diisopropilbenzoilmetano, 4-(1,1-dimetiletil)-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-metil-5-isopropil-4'-metoxidibenzoilmetano,

2-metil-5-terc-metoxi-butil-4'-dibenzoilmetano, 2,4-dimetil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2,6-dimetil-4'-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, y mezclas de los mismos. Los agentes de dibenzoilo preferidos incluyen los elegidos entre 4-(1,1-dimetiletil)-4'-metoxidibenzoilmetano, 4-isopropildibenzoilmetano, y mezclas de los mismos. Un agente de absorción de UVA más preferido es el 4-(1,1-dimetiletil)- 4'-metoxidibenzoilmetano.

5 El agente de absorción de UVA 4-(1,1-dimetiletil)-4'-metoxidibenzoilmetano, que también se conoce como butilmetoxidibenzoilmetano o Avobenzona, es disponible comercialmente bajo los nombres de Parsol™ 1789 de Givaudan Roure (International) S. A. (Basilea, Suiza) y Eusolex™ 9020 de Merck & Co., Inc (Whitehouse Station, N. J.). El agente de absorción de UVA 4-isopropildibenzoilmetano, también conocido como isopropildibenzoilmetano, es disponible comercialmente de Merck bajo el nombre de Eusolex™ 8020.

10 El método puede comprender además poner en contacto el área afectada con esteroides tópicos, crema tópica de antralina (1 %) o antralina en altas dosis y corta duración en 1% de ácido salicílico en petróleo, o el retinoide sintético tópico tazaroteno, retinoides, calcipotriol, o un análogo de la vitamina D (vitamina D3 o calcipotriol).

15 Preferiblemente se lleva a cabo una evaluación de la eficacia antes de comenzar el tratamiento, durante el tratamiento, o después de haberse administrado uno o más elementos del tratamiento. Por ejemplo, para la psoriasis se evalúa un sujeto en relación con el punto final de eficacia recomendado por la FDA para los medicamentos y/o tratamientos de la psoriasis. Los ejemplos de tales puntos finales incluyen la reducción PASI 75 o una evaluación global del médico. Los métodos objetivos empleados para establecer el efecto del tratamiento de los pacientes con psoriasis incluyen la resolución de placas por monitorización visual y con fotografía. La puntuación visual se realiza mediante la puntuación PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (véase Fredericksson, A. J., Petersson B. C. Dermatologies 157: 238-244 (1978)). La administración tópica se logra mejor cuando la composición de la invención está en forma de soluciones, pomadas o cremas.

20 La forma mejor de llevar a cabo la administración es cuando está implicada solamente una cantidad efectiva del ingrediente activo por unidad de área. De forma ilustrativa se aplica una solución, suspensión, o pomada al uno por ciento en el orden de una décima de mililitro por centímetro cuadrado, en asociación con un vehículo adecuado, por ejemplo, etanol, u otro portador de tipo de ya mencionado. Después de la administración del compuesto, el paciente es irradiado con rayos UVA a una dosis que se encuentra en el intervalo de 0,2 a 15 julios/cm². La cantidad y la duración de la irradiación dependerán de cierto número de factores incluyendo el tipo y la extensión de la enfermedad que se está tratando, la edad del paciente y otros factores de dosificación conocidos en la técnica.

30 En fototerapias convencionales que incluyen métodos PUVA anteriores, UVB y UVB de banda estrecha, la dosis inicial (J/cm²) de luz a utilizar viene determinada por la clasificación del tipo de piel del paciente (Tipo 1 a 6). La dosis inicial de luz se inicia a una dosis muy baja (lo suficiente para proporcionar un ligero color rosa claro a la piel normal). La dosis de energía luminosa se aumenta sistemáticamente durante las terapias subsiguientes. Por ejemplo en la terapia PUVA existente un régimen de tratamiento sería la siguiente:

	Dosis inicial de luz (J/cm ²)	Incremento de la dosis de luz cada 3 días (J/cm ²)
35 Tipo de piel 1	1	0,5
Tipo de piel 2	2	1,0
Tipo de piel 3	3	1,0
Tipo de piel 4	4	1,0
Tipo de piel 5	5	1,5
40 Tipo de piel 6	6	1,5

Véase Zanolli M, Feldman S, Clark A y Fleischer A, Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses 2000. Se aplican normas de tratamiento estándar para disminuir la dosis la piel debe ser de color rojo después de cualquier terapia o si se olvida una dosis. Como las placas de psoriasis son más resistentes a las quemaduras del sol debido a la cantidad de energía que absorben la dosis de luz para el método de la invención preferido incorpora un régimen de baja dosis que puede empezar con una dosis más alta de la luz durante las terapias iniciales porque la piel normal sana no se expondrá al fármaco o la luz. Por tanto la quemadura de la piel sana no es un problema. Dosis más altas de luz en las terapias iniciales vendrán seguidas por una disminución de la energía luminosa a medida que se curan las lesiones de la placa de psoriasis y vuelve a la calidad de la piel normal. Este proceso es lo contrario de lo que se realiza utilizando las fototerapias anteriores a causa de la eliminación de la exposición sistémica a la piel normal. El uso de dosis más altas de luz UVA en presencia de psoraleno tópico proporciona una respuesta más rápida (normalización de la piel) y el paciente entrará en una fase corta de mantenimiento a dosis de luz más baja para evitar que la piel normalizada (placa de psoriasis curada) para evitar cualquier quemadura de la piel nueva. También es posible usar las composiciones de la invención después de la dosis baja a régimen de tratamiento alto.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Preparación de las composiciones.

5 Se prepararon dos formulaciones de aceite en agua que contienen metoxaleno (8-metoxipsoraleno – fotosensibilizante UV) y metoxicinamato de octilo (filtro solar UVB). Una formulación contenía 0,09% de metoxaleno, la segunda contenía 0,01% de metoxaleno. Ambas cremas contenían 7,5% de octilmetoxicinamato.

Las composiciones se prepararon de la forma siguiente:

Fase acuosa.

1. Tarar recipiente principal. A esto, añadir agua DI (desionizada).
2. Añadir lentamente Carbopol 934 con agitación por hélice, mezclar hasta uniformidad.
- 10 3. Añadir el resto de los ingredientes de la fase acuosa, y calentar a 80 °C, mezclar hasta uniformidad.
4. Mantener a 80 °C para obtener fase.

Fase oleosa.

1. En otro vaso, añadir los ingredientes de la fase oleosa y calentar a 80 °C, mezclando con hélice.
2. Mezclar hasta uniformidad, y mantener para obtener fase.

15 Obtención de fase.

1. Cuando ambas fases están a 80 °C y son uniformes, añadir la fase oleosa a la fase acuosa.
2. Continuar mezclando hasta uniformidad.
3. Cuando el lote es uniforme, enfriar a 40 °C y QS con agua.
4. Homogeneizar durante 1 minuto a 2 kg/cm².
- 20 5. Envasar en un recipiente apropiado.

Formulación 1.

I. Nombre CTFA	II. Nombre comercial	Función	% en peso	Requerido
Fase acuosa				
Agua desionizada	Agua	Disolvente	58,29	1164,00
Sorbitol al 70%	Sorbitol 70%	Humectante	3,00	60,00
Carbopol 934	Carbómero	Espesante	0,30	6,00
Metilparabeno	Metilparabeno	Conservante	0,20	4,00
Fase oleosa				
Bezoato de alquilo C12-C15	Finsolv TN	Agente de solubilización	12,40	248,00
Metoxicinamato de octilo	Parsol MCX	Pantalla solar activa	7,50	150,00
Palmitato de octilo	Wickenol 155	Emoliente	15,00	300,00
Propilparabeno	Propilparabeno	Conservante	0,30	6,00
Esteareth 21	Brij 721	Emulsionante	1,00	20,00
Estearato sódico C-1	Estearato sódico C-1	Emulsionante	2,00	40,00
Metoxaleno		Activo	0,01	2,00
Total			100,00	2000,00

ES 2 518 320 T3

Formulación 2.

I. Nombre CTFA	II. Nombre comercial	Función	% en peso	Requerido
Fase acuosa				
Agua desionizada	Agua	Disolvente	58,20	1165,80
Sorbitol al 70%	Sorbitol 70%	Humectante	3,00	60,00
Carbopol 934	Carbómero	Espesante	0,30	6,00
Metilparabeno	Metilparabeno	Conservante	0,20	4,00
Fase oleosa				
Bezoato de alquilo C12-C15	Finsolv TN	Agente de solubilización	12,40	248,00
Metoxicinamato de octilo	Parsol MCX	Pantalla solar activa	7,50	150,00
Palmitato de octilo	Wickenol 155	Emoliente	15,00	300,00
Propilparabeno	Propilparabeno	Conservante	0,30	6,00
Esteareth 21	Brij 721	Emulsionante	1,00	20,00
Estearato sódico C-1	Estearato sódico C-1	Emulsionante	2,00	40,00
Metoxaleno		Activo	0,01	2,00
Total			100,00	2000,00

También se preparó una formulación de placebo como sigue:

I. Nombre CTFA	II. Nombre comercial	Función	% en peso	Requerido
Fase acuosa				
Agua desionizada	Agua	Disolvente	58,20	1164,00
Sorbitol al 70%	Sorbitol 70%	Humectante	3,00	60,00
Carbopol 934	Carbómero	Espesante	0,30	6,00
Metilparabeno	Metilparabeno	Conservante	0,20	4,00
Fase oleosa				
Bezoato de alquilo C12-C15	Finsolv TN	Agente de solubilización	12,50	250,00
Metoxicinamato de octilo	Parsol MCX	Pantalla solar activa	7,50	150,00
Palmitato de octilo	Wickenol 155	Emoliente	15,00	300,00
Propilparabeno	Propilparabeno	Conservante	0,30	6,00
Esteareth 21	Brij 721	Emulsionante	1,00	20,00
Estearato sódico C-1	Estearato sódico C-1	Emulsionante	2,00	40,00
Total			100,00	2000,00

5 Ejemplo 2: Fotosensibilización de la piel.

Ambas formulaciones fueron ensayadas en relación con su capacidad para fotosensibilizar la piel humana cuando se aplican tópicamente y después se exponen a UVA. Las cremas fueron aplicadas a la piel de un voluntario humano varón sano, y al cual se aplicó después UVA.

5 La fuente de exposición a UVA fue un simulador de arco solar de xenón de 100 W filtrado con un filtro Schott WG345. Sin un fotosensibilizador, la dosis de UVA requerida para una reacción eritematosa es aproximadamente 40 J/cm². Este sistema de filtración elimina virtualmente toda la radiación de la fuente (radiación por debajo de 340 nm). Esto es diferente de las lámparas UVA fluorescentes usadas para la terapia PUVA que contienen tanto UVA2 como UVA1, así como un 2% de radiación UVB. La comparación de la eficacia de estas dos fuentes usando un espectro de acción de 8-MOP (Cripps BJID 107: 77-82, 1982) muestra que las bombillas de pUVA fluorescentes son 2,25 veces más efectivas que la fuente de simulador solar usada en los experimentos que siguen. Por consiguiente, las exposiciones equivalentes estimadas para lámparas de fototerapia PUVA son 2,25 veces más bajas que las dosis de exposición dadas más abajo para el simulador solar de xenón filtrado UVA. El tiempo de impregnación se refiere al tiempo que se dejó que la composición tópica se quedase sobre la piel del sujeto antes de la exposición a UVA.

	Tiempo de "impregnación"	Exposiciones a UVA	Dosis fototóxica mínima (Día de observación)
Formulación 2	15 minutos	0,5; 0,7; 0,9; 1,3; 1,8 J/cm ²	No se observó nada
Formulación 1	15 minutos	0,7; 0,9; 1,3; 1,8; 2,5 J/cm ²	No se observó nada

15 No se observaron respuestas eritematosas a lo largo de un período de tres días. Se llegó a la conclusión de que las dosis de exposición usadas son insuficientes para provocar una reacción eritematosa fototóxica. No se observa ninguna reacción eritematosa con la formulación placebo.

Se aplican entonces dosis de exposición UVA más altas para determinar si provocan una reacción fototóxica de la piel. Se utilizó la Formulación 2:

	Tiempo de "impregnación"	Exposiciones a UVA	Respuestas
Formulación 2	15 minutos	2,5; 4,5; 6,3; 8,0 J/cm ²	Respuestas eritematosas suaves 6,3 y 8 J/cm ² – 1 día después de la exposición – seis días (en curso)

20 Se produjeron reacciones fototóxicas con dosis de UVA de 6 - 8 J/cm² después de solamente 15 minutos de tiempo de exposición de la composición tópica sobre la piel. El sujeto habría sido protegido de la radiación extraña en forma de radiación UVB que se había emitido.

25 Después se ensayaron tiempos de impregnación más largos entre la aplicación y la exposición de la formulación y se determinó la MPD (Dosis Fototóxica Mínima) de UVA. Se aplicaron ambas concentraciones de crema de metoxoraleno y se dejaron secar e impregnar la piel durante 30 minutos antes del inicio de las exposiciones a UVA con el simulador solar (UVA solamente).

	Tiempo de "impregnación"	Exposiciones a UVA	Dosis fototóxica mínima (Día de observación)
Formulación 2	30 minutos	2,5; 4; 5; 6,3; 8 J/cm ²	Respuestas eritematosas progresivas que empiezan con la dosis más baja, observadas 2 días después de la exposición a UVA. Las dosis más altas con respuesta eritematosa profunda 5 visible 5 días después de la exposición.
Formulación 1	30 minutos	4,0; 5; 6,3; 8; 10 J/cm ²	Eritema suave en las dos dosis más altas observado 2 días de la exposición, aún visible 5 días más tarde.

30 La fotosensibilización a la radiación UVA se alcanzó dentro de tiempos de exposición en o por debajo de los 30 minutos y muy por debajo del tiempo de exposición necesario para una reacción eritematosa de la piel sin la

presencia de la crema fotosensibilizante 8-MOP (40 J/cm²). El sujeto habría sido protegido de la radiación extraña en forma de radiación UVB si hubiera sido emitida.

Ejemplo 3. Estudio de respuesta a la dosis.

5 Se llevó a cabo un estudio de respuesta a la dosis de exposición a los rayos UVA con cremas tópicas que contienen 0,1% en peso (dosis alta) y 0,01% en peso (dosis baja) de 8-MOP, para determinar los requerimientos de dosis UV en un cerdo enano de Yucatán. Esta dosis de respuesta mínima (bronceado) fue administrada en 5 ocasiones durante un período de dos semanas. El aumento de la pigmentación y la duración de esta pigmentación se evaluaron durante el período de tres meses subsiguientes. También se evaluaron las exposiciones a UVB (sin la crema).

10 Los sujetos fueron tratados 2 ó 3 veces por semana para un total de 6 tratamientos con dosis de UVA de 15 minutos o 30 minutos. La inducción de la pigmentación se controló con fotografías de colorímetro. La regresión de la pigmentación se controló también de esta manera. Se generó UVA (de aproximadamente 350 nm con un pico menor a aproximadamente 320 nm) a partir de un banco de lámparas de 8 bombillas de 40 W F40350. La irradiancia UVA total en el plano de exposición fue de aproximadamente 18 mW/cm². Para UVB, se interpuso un filtro Schott WG320
15 1 mm entre las lámparas y la entrada del espectrorradiómetro para filtrar la UVB de longitud de onda corta de la fuente para replicar más exactamente el espectro efectivo de una fuente de UVB de banda estrecha usada en la fototerapia para la psoriasis. La irradiancia filtrada en el plano de exposición fue de 8 mW/cm². La oscuridad de la piel se midió como Delta L usando un colorímetro Minolta CR300.

20 La evaluación del oscurecimiento y la regresión de la piel indicaron que la dosis de UVA afecta significativamente a la respuesta. Una dosis de psoraleno alta con dosis baja de UVA dio un pigmento más bajo que la dosis baja de psoraleno y dosis alta de UVA. El oscurecimiento máximo del pigmento se observó en el día 14, 5 días después del último tratamiento. Un 0,01% de psoraleno con 30 min de impregnación y 10 J mostraron un oscurecimiento equivalente al del placebo. Un 0,01% de psoraleno con impregnación de 15 min y 15,6 J también indicaron un oscurecimiento equivalente al del placebo. La UVB sin filtrar oscureció significativamente el pigmento de la piel. El
25 cerdo enano de Yucatán usado en este estudio parece comportarse de forma similar a la piel humana de tipo IV-V.

Ejemplo 4. Estudio del tiempo de impregnación.

Se repitieron esencialmente los experimentos descritos en el Ejemplo 4 excepto que se evaluaron tiempos de impregnación de 10, 20, y 30 minutos para composiciones de psoraleno al 0,01% en peso y 0,1% en peso.

30 También aquí la UVB sin filtrar proporcionó el efecto de oscurecimiento del pigmento más potente que se redujo en gran medida al tener lugar la filtración. La inducción del pigmento fue muy similar para la composición de psoraleno al 0,1% en peso si el tiempo de inmersión era de 10, 20 o 30 minutos - todos eran igualmente eficaces. La solución al 0,01% en peso no produjo una pigmentación significativamente mayor que la del placebo si el tiempo de impregnación era de 10, 20, o 30 minutos.

Ejemplo 5. Estudio de la crema de psoraleno.

35 Se estudió un cerdo de Gottingen no pigmentado en relación con los efectos de la dosis de UVA usando una crema de psoraleno al 0,1%. Se usaron dos fuentes de luz diferentes: una lámpara UVA de amplio espectro (usada tradicionalmente para la terapia PUVA) y una lámpara de espectro estrecho. También se evaluó la UVB.

40 Se eliminó el pelo del sujeto alrededor del área de ensayo. La crema tópica se aplicó a razón de 4 mg/cm² sobre un área de 50 cm². Se dio a la aplicación un tiempo de impregnación de 30 minutos. Se aplicaron dosis de UVA de banda ancha y estrecha a dosis de 0,5; 1; 2; 3; 4 y 5 J/cm². La vigilancia del eritema se realizó durante 144 horas.

Para el UVA de banda ancha, se observó un eritema para todas las dosis de UVA superiores a 1 J/cm². Las respuestas máximas tuvieron lugar a partir de 72 – 96 horas después de la exposición.

45 Para el UVA de banda estrecha (365 nm), se indujo una respuesta eritematosa a 1 – 2 J/cm² y superior. Las respuestas parecieron más intensas que las de la fuente de UVA de banda ancha. Las respuestas parecían ser más “todo o nada” que un incremento gradual sobre el intervalo de las intensidades de UVA.

Las formulaciones de los materiales usados en los Ejemplos 3 a 5 se muestran a continuación:

Crema al 0,01%.

III. Nombre CTFA	IV. Nombre comercial	% en peso
Fase acuosa		
Agua desionizada	Agua	58,30

ES 2 518 320 T3

III. Nombre CTFA	IV. Nombre comercial	% en peso
Sorbitol	Sorbitol	3,00
Carbopol Ultrez 10		0,30
Metilparabeno	Metilparabeno	0,20
Fase oleosa		
Bezoato de alquilo C12-C15	Finsolv TN	12,49
Metoxicinamato de octilo	Parsol MCX	7,50
Palmitato de octilo	Wickenol 155	15,00
Propilparabeno	Propilparabeno	0,20
Esteareth 21	Brij 721	1,00
Estearato sódico C-1	Estearato sódico C-1	2,00
Metoxaleno		0,01
100,00		

Crema al 0,1%.

Nombre CTFA	Nombre comercial	% en peso
Fase acuosa		
Agua desionizada	Agua	58,3
Sorbitol 70%	Sorbitol 70%	3,00
Carbopol Ultrez 10		0,30
Metilparabeno	Metilparabeno	0,20
Fase oleosa		
Bezoato de alquilo C12-C15	Finsolv TN	12,40
Metoxicinamato de octilo	Parsol MCX	7,50
Palmitato de octilo	Wickenol 155	15,00
Propilparabeno	Propilparabeno	0,20
Esteareth 21	Brij 721	1,00
Estearato sódico C-1	Estearato sódico C-1	2,00
Metoxaleno		0,1
100,00		

También se preparó una formulación de placebo como sigue:

Nombre CTFA	Nombre comercial	% en peso
Fase acuosa		
Agua desionizada	Agua	58,30

ES 2 518 320 T3

Nombre CTFA	Nombre comercial	% en peso
Sorbitol	Sorbitol	3,00
Carbopol Ultrez 10		0,30
Metilparabeno	Metilparabeno	0,20
Fase oleosa		
Bezoato de alquilo C12-C15	Finsolv TN	12,50
Metoxicinamato de octilo	Parsol MCX	7,50
Palmitato de octilo	Wickenol 155	15,00
Propilparabeno	Propilparabeno	0,20
Esteareth 21	Brij 721	1,00
Estearato sódico C-1	Estearato sódico C-1	2,00
		100,00

Bloqueante de UVA/UVB (todos los porcentajes son % en peso):

Fase acuosa:

Agua purificada 67,63%

5 Carbopol Ultrez 10 0,40%

Glicerina 917 3,00%

Hidróxido sódico 0,40%

Fase lipídica:

Mecheliopan OS 5,00%

10 Parsol 1789 3,00%

Necheliopan BB 3,00%

Parsol MCX 2,00%

Amphisol K 3,00%

Alcohol cetílico 0,60%

15 Alcohol estearílico 0,60%

Cetiol LC 2,50%

Cera Dow Corning 580 0,84%

Bisobolol 0,10%

BHT 0,02%

20 Dow 200 Fluid 50 1,25%

Hallbrite TQ 5,00%

Adiciones Posteriores

Versene 100XL	0,66%
Phenonip	1,00%
Ácido cítrico anhidro	<0.10%

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición para ser usada en fototerapia mediante administración tópica para el tratamiento de psoriasis, vitíligo, linfoma de células T cutáneas, escleroma, leucemia linfocítica crónica, dermatitis atópica, o leucemia de células T adultas, que comprende 8-metoxipsoraleno y un agente de absorción de UVB.
- 5 2. Una composición para ser usada según la reivindicación 1, en la que dicha concentración de 8-metoxipsoraleno es aproximadamente de 0,01 a 10% en peso de dicha composición.
3. Una composición para ser usada según la reivindicación 2, en la que dicha concentración de 8-metoxipsoraleno es aproximadamente de 0,01 a 5% en peso de dicha composición.
- 10 4. Una composición para ser usada según la reivindicación 3, en la que dicha concentración de 8-metoxipsoraleno es aproximadamente de 0,05 a 1% en peso de dicha composición.
5. Una composición para ser usada según la reivindicación 1, en la que dicho agente de absorción de UVB es aproximadamente del 1 al 10% en peso de dicha composición.
6. Una composición para ser usada según la reivindicación 5, en donde dicho 8-metoxipsoraleno está a una concentración de aproximadamente 0,1 a 1% en peso de dicha composición; y dicho agente de absorción de UVB a una concentración de aproximadamente 1 a 10% en peso de dicha composición.
- 15 7. Una composición para ser usada según la reivindicación 1 en donde:

el agente de absorción de UVB se elige entre derivados de 3-bencilidenalcanfor, derivados de ácido 4-aminobenzoico, ésteres del ácido cinámico, ésteres del ácido salicílico, derivados de la benzofenona, ésteres del ácido benzalmalónico, 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triazina, sales del ácido

20 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, derivados de ácido sulfónico de benzofenonas y derivados de ácido sulfónico de 3-bencilidenalcanfor.
8. Una composición para ser usada según la reivindicación 7 en donde el agente de absorción de UVB se elige entre 3-(4-metilbenciliden)alcanfor; 3-bencilidenalcanfor; 4-(dimetilamino) benzoato de 2-etil-hexilo; 4-(dimetilamino) benzoato de amilo, 4-(dimetilamino) benzoato de etilo, 4-(dimetilamino) benzoato de n-butilo, 4-(dimetilamino)benzoato de i-propilo, 4-(dimetilamino)benzoato de i-amilo, 4-(dimetilamino) benzoato de n-amilo, 4-(dimetilamino)benzoato de ciclohexilo, 4-(dimetilamino)benzoato de n-octilo; 4-metoxicinamato de 2-etil-hexilo; 4-metoxicinamato de isopentilo; 4-metoxicinamato de i-propilo, 4-metoxicinamato de i-amilo, 4-metoxicinamato de ciclohexilo; salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 4-isopropilbencilo; salicilato de 3,3,5-trimetil-ciclohexilo; 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona; 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona; 2,2'-dihidroxi-4-metoxi-benzofenona; y 4-metoxibenzalmalonato de di(2-etilhexilo).
- 25 9. Una composición de emulsión farmacéutica de aceite en agua para ser usada en el tratamiento de psoriasis, vitíligo, linfoma de células T cutáneas, escleroma, leucemia linfocítica crónica, dermatitis atópica, o leucemia de células T adultas por administración tópica que comprende:
 - (i) de aproximadamente 0,05% a 0,4% de 8-metoxipsoraleno;
 - 35 (ii) de aproximadamente 4% a 15% de un agente de absorción de UVB;
 - (iii) de por encima de aproximadamente 0 a 80% de agua;
 - (iv) de aproximadamente 10% a 40% de un aceite orgánico no volátil;
 - (v) de aproximadamente 1 a 5% de un espesante; y
 - (vi) de aproximadamente 0,5% a 2% de un emulsionante.
- 40 10. Una composición para ser usada según la reivindicación 9 que comprende además aproximadamente de 0,1% a 5% de un conservante.
11. Una composición para ser usada según la reivindicación 9 en donde el agente de absorción de UVB se elige entre derivados de 3-bencilidenalcanfor, derivados de ácido 4-aminobenzoico, ésteres del ácido cinámico, ésteres del ácido salicílico, derivados de la benzofenona, ésteres del ácido benzalmalónico, 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi) -1,3,5-triazina, sales del ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, derivados de ácido sulfónico de benzofenonas y derivados de ácido sulfónico de 3-bencilidenalcanfor.
- 45 12. Una composición para ser usada según la reivindicación 11 en la que el agente de absorción de UVB se elige entre 3-(4-metilbenciliden) alcanfor; 3-bencilidenalcanfor; 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etil-hexilo; 4-(dimetilamino)benzoato de amilo, 4-(dimetilamino)benzoato de etilo, 4-(dimetilamino)benzoato de n-butilo, 4-(dimetilamino)benzoato de i-propilo, 4-(dimetilamino)benzoato de i-amilo, 4-(dimetilamino) benzoato de n-
- 50

- amilo, 4-(dimetilamino)benzoato de ciclohexilo, 4-(dimetilamino)benzoato de n-octilo; 4-metoxicinamato de 2-etil-hexilo; 4-metoxicinamato de isopentilo; 4-metoxicinamato de i-propilo, 4-metoxicinamato de i-amilo, 4-metoxicinamato de ciclohexilo; salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 4-isopropilbencilo; salicilato de 3,3,5-trimetil-ciclohexilo; 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona; 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metil-benzofenona; 2,2 '-dihidroxi-4-metoxibenzofenona; y 4-metoxibenzalmalonato de di(2-etilhexilo).
- 5
13. Una composición farmacéutica de emulsión de aceite en agua para su uso según la reivindicación 9 que comprende: 58,2% de agua, 3% de sorbitol; 0,2% de metil parabeno, 0,3% de propil parabeno, 0,3% de Carbopol 934, 1% de Brij 721, 12,4% de Finsolv TN, 7,5% de metoxicinamato de octilo, 15% de Wickenol 155, 2,0% de estearato sódico C-1, y 0,1% de 8-metoxipsoraleno (8-MOP).
- 10
14. Una composición oleosa farmacéutica para ser usada en fototerapia para el tratamiento de la psoriasis, vitíligo, linfoma de células T cutáneas, escleroma, leucemia linfocítica crónica, dermatitis atópica, o leucemia de células T adultas, que comprende un agente de absorción de UVB, 8-metoxipsoraleno, y un aceite orgánico no volátil, mediante administración tópica.
- 15
15. Una composición para ser usada según la reivindicación 14 que comprende además un antioxidante.
- 15
16. Una composición para ser usada según la reivindicación 14, que comprende además un conservante y un agente tensioactivo.
17. Una composición para ser usada según la reivindicación 14, en donde
- 20
- el agente de absorción de UVB se elige entre 3-(4-metilbenciliden) alcanfor; 3-bencilidenalcanfor; 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etil-hexilo; 4-(dimetilamino)benzoato de amilo, 4-(dimetilamino)benzoato de etilo, 4-(dimetilamino)benzoato de n-butilo, 4-(dimetilamino)benzoato de i-propilo, 4-(dimetilamino)benzoato de i-amilo, 4-(dimetilamino)benzoato de n-amilo, 4-(dimetilamino)benzoato de ciclohexilo, 4-(dimetilamino)benzoato de n-octilo; 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo; 4-metoxicinamato de isopentilo; metoxicinamato de i-propilo, 4-metoxicinamato de i-amilo, 4-metoxicinamato de ciclohexilo; salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 4-isopropilbencilo; salicilato de 3,3,5-trimetil-ciclohexilo; 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona; 2-hidroxi-4-metoxi-4 '-metil-benzofenona; 2,2 '-dihidroxi-4-metoxi-benzofenona; y 4-metoxibenzalmalonato de di(2-etilhexilo).
- 25
18. La composición para ser usada según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la fototerapia comprende además la administración de uno o varios agentes absorbentes de UVA y/o UVB en un área que circunda la zona afectada.
- 30
19. La composición para ser usada según la reivindicación 18 en donde el agente de absorción de UVA se elige entre derivados de dibenzoilmetano y derivados de antranilato.
- 35
20. La composición para ser usada según la reivindicación 18 en la que el agente de absorción de UVB se elige entre 3-(4-metilbenciliden)alcanfor; 3-bencilidenalcanfor; 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etil-hexilo; 4-(dimetilamino)benzoato de amilo, 4-(dimetilamino)benzoato de etilo, 4-(dimetilamino)benzoato de n-butilo, 4-(dimetilamino)benzoato de i-propilo, 4-(dimetilamino)benzoato de i-amilo, 4-(dimetilamino)benzoato de n-amilo, 4-(dimetilamino)benzoato de ciclohexilo, 4-(dimetilamino)benzoato de n-octilo; 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo; 4-metoxicinamato de isopentilo; 4-metoxicinamato de i-propilo, 4-metoxicinamato de i-amilo, 4-metoxicinamato de ciclohexilo; salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 4-isopropilbencilo; salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo; 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona; 2-hidroxi-4-metoxi-4 '-metil-benzofenona; 2,2 '-dihidroxi-4-metoxi-benzofenona; y 4-metoxibenzalmalonato de di(2-etilhexilo); y
- 40
- el agente de absorción de UVA se elige entre 2-metildibenzoilmetano, 4-metildibenzoilmetano, 4-isopropildibenzoilmetano, 4-terc-butildibenzoilmetano, 2,4-dimetildibenzoilmetano, 2,5-dimetildibenzoilmetano, 4,4 '-diisopropilbenzoilmetano, 2-metil-5-isopropil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-metil-5-terc-butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano, 2,4-dimetil-4 '-metoxidibenzoilmetano, 2,6-dimetil-4'-terc-butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano, 4-(1,1-dimetiletil)-4'-metoxidibenzoilmetano, y 4-isopropildibenzoilmetano.
- 45
21. La composición para ser usada según la reivindicación 20 en la que el agente de absorción de UVB se elige entre p-dimetilaminobenzoato de etilhexilo; salicilato de 2-etilhexilo; 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo; y salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo; y el agente de absorción de UVA es 4-(1,1-dimetiletil)-4'-metoxidibenzoilmetano.
- 50
22. La composición para ser usada según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento se realiza más de una vez con cantidades de irradiación decrecientes.
- 55
23. Un kit para ser usado en fototerapia para el tratamiento de psoriasis, vitíligo, linfoma de células T cutáneas, escleroma, leucemia linfocítica crónica, dermatitis atópica, o leucemia de células T adultas mediante administración tópica que comprende 8-metoxipsoraleno. un agente de absorción de UVB y un dispositivo de irradiación.

24. El kit para ser usado según la reivindicación 23 en donde el dispositivo de irradiación produce luz UVA.
25. El kit para ser usado según la reivindicación 24 en donde la luz UVA es UVA de banda estrecha.
26. El kit para ser usado según la reivindicación 25, en donde el dispositivo de irradiación es un láser.
27. El kit para ser usado según la reivindicación 23, que comprende además instrucciones.