

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 794**

51 Int. Cl.:

**A61K 41/00** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.1999 E 99968490 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 1140180**

54 Título: **Acción dirigida a los folículos sebáceos como tratamiento de trastornos de las glándulas sebáceas**

30 Prioridad:

**04.01.1999 US 225026**

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

**06.07.2015**

73 Titular/es:

**THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION D/B/A  
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL  
(100.0%)  
55 FRUIT STREET  
BOSTON, MA 02114, US**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, RICHARD, ROX**

74 Agente/Representante:

**ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María**

**ES 2 539 794 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

Acción dirigida a los folículos sebáceos como tratamiento de trastornos de las glándulas sebáceas.

### 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los trastornos de la piel, como el acné, pueden ser muy molestos e incómodos. La principal enfermedad de la piel asociada con los folículos sebáceos es el acné vulgar. Esta es también es la razón más común para las visitas al dermatólogo en los Estados Unidos. Existen muchos tratamientos, pero ninguna curación para el acné. Estos  
 10 incluyen antibióticos (que inhiben el crecimiento de las bacterias *P. acnes*, que desempeñan un papel en el acné), retinoides como Accutane® (isotretinoína, que reduce la producción de sebo de las glándulas sebáceas) y sustancias antimicrobianas como peróxido de benzoilo. Las lesiones del acné resultan de la rotura de un folículo sebáceo, seguida de inflamación y pus (una "espinilla blanca") o de la acumulación de material taponado en el folículo sebáceo (una "espinilla negra"). Esta patofisiología presenta dos requerimientos principales: (1) el  
 15 taponamiento de la porción superior del folículo y (2) un aumento de la producción de sebo. La porción superior del folículo, es decir, el "poro" en el que se secreta el sebo y que está en comunicación directa con la superficie de la piel, se denomina infundíbulo. En el infundíbulo se forma un tapón de células, sebo, bacterias y otros residuos. La glándula sebácea continúa la producción de sebo (un líquido oleoso), estirando el infundíbulo hasta que este o alguna porción inferior del folículo se rompen.

20 Generalmente, solo una pequeña proporción de los folículos pilosebáceos en la cara y en la parte superior de la espalda producen lesiones de acné. Por lo tanto, es probable que cierta diferenciación estructural predisponga a una fracción de los folículos a la producción de acné. En la mayoría de los varones, el acné es más grave en la adolescencia y después remite, lo que sugiere que puede haber presente una subpoblación de folículos que  
 25 finalmente se autodestruye. En las mujeres, al acné de la adolescencia le sigue frecuentemente el acné menstrual, que se prolonga hasta bien entrada la edad adulta. Dado que para la producción de una lesión de acné se necesitan tanto el taponamiento del infundíbulo como una alta actividad de la glándula sebácea, es probable que los factores predisponentes para la infección de los folículos sean (1) un infundíbulo con una forma fácilmente taponable y/o (2) una glándula sebácea hiperactiva.

30 A diferencia de la dermatología médica, la mayoría de los tratamientos dermatológicos con láser son en realidad "curaciones", que producen un efecto microquirúrgico anatómico permanente en la piel. Estos tratamientos incluyen la reparación superficial, el tratamiento de las manchas de vino de oporto, la eliminación de tatuajes y lesiones pigmentadas y la depilación. Por consiguiente, la fototermólisis selectiva o ablación controlada de la piel con láseres  
 35 u otras fuentes luminosas de gran intensidad podría ser capaz de curar trastornos de la piel, como el acné, si se dirige apropiadamente al sitio o sitios primarios de la patofisiología.

### RESUMEN DE LA INVENCION

40 La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que materiales activables mediante energía, como los cromóforos descritos a continuación, en combinación con una fuente de energía, por ejemplo, foto(lumino)terapia, pueden usarse para el tratamiento de trastornos de las glándulas sebáceas, por ejemplo, para la eliminación, inhibición o prevención de la aparición o reaparición del trastorno de la piel. Un ejemplo preferido de un trastorno tal de las glándulas sebáceas es el acné.

45 La presente invención se refiere a un material activable mediante energía para uso en el tratamiento de un trastorno de las glándulas sebáceas según se define en la reivindicación independiente 1. El tratamiento comprende la administración por vía tópica del material activable mediante energía a una sección de la piel afectada por un trastorno de las glándulas sebáceas, en que el material se activa mediante energía que penetra en las capas  
 50 exteriores de la epidermis. Una cantidad suficiente del material infiltra la sección afectada de la piel y se expone a la suficiente energía para hacer que dicho material se active fototérmicamente, con lo que se trata el trastorno de las glándulas sebáceas. En una realización, el trastorno de las glándulas sebáceas es acné. Las fuentes de energía adecuadas incluyen fuentes y láseres basados en lámparas de destellos, por ejemplo, de Nd:YAG, alejandrita, colorante bombeado por lámparas de destellos y diodos. En realizaciones preferidas, el material activable mediante  
 55 energía es un cromóforo sensible a láser, por ejemplo, un cromóforo que puede ser fotoestimulado por un láser, por ejemplo, un colorante. En una realización especialmente preferida, el cromóforo es azul de metileno.

La presente invención también se refiere a tratamientos para la modificación de la abertura al infundíbulo, mediante la administración por vía tópica de un material activable mediante energía a la abertura al infundíbulo, en que el

- material se activa mediante energía que penetra en las capas exteriores de la epidermis. Preferentemente, la perfusión del material en la abertura del poro y/o la glándula sebácea se aumenta por iontoforesis. Una cantidad suficiente del material infiltra los espacios alrededor del infundíbulo y el infundíbulo se expone a la suficiente energía para hacer que dicho material se active fototérmicamente, con lo que se modifica la abertura al infundíbulo. En una realización, la abertura al infundíbulo se agranda. En otra realización, la abertura al infundíbulo se reduce. En otra realización más, la abertura al infundíbulo se altera de tal manera que no se produzca el taponamiento del poro, por ejemplo, el infundíbulo cambia de forma, de tal manera que el exceso de sebo, aceites, suciedad y bacterias no cause el taponamiento del poro y de lugar a una espinilla negra (comedón) o una espinilla blanca (milio).
- 5
- 10 La presente invención también se refiere a tratamientos para la regulación a la baja, por ejemplo, disminución, de la producción de aceites/lípidos de la glándula sebácea. La administración del material activable mediante energía a la unidad pilosebácea, por ejemplo, la glándula sebácea, seguida de su estimulación mediante una fuente de energía pueden causar una alteración física permanente selectiva de la glándula y/o el folículo sebáceos, de tal manera que el tejido circundante no quede afectado. La alteración física de la glándula y/o el folículo sebáceos resulta en una
- 15 menor producción de sebo.

- La presente invención se refiere además a tratamientos para la modificación de la unidad pilosebácea mediante la administración por vía tópica de un material activable mediante energía a la unidad pilosebácea, en que el material se activa mediante energía que penetra en la dermis y las capas exteriores de la epidermis. Una cantidad suficiente del material infiltra la unidad pilosebácea y dicha unidad pilosebácea se expone a la suficiente energía para hacer que dicho material se active fototérmicamente, con lo que se modifica la unidad pilosebácea. En una realización, la unidad pilosebácea se trata de manera que disminuye la producción de sebo. Como resultado de la disminución de la producción de sebo, puede tener lugar una disminución del taponamiento del poro. En una realización preferida, el tratamiento de la unidad pilosebácea mediante la presente invención resulta en la eliminación del taponamiento del
- 20
- 25 poro, por ejemplo, la unidad pilosebácea se trata de tal manera que el exceso de sebo, aceites, suciedad y bacterias no cause el taponamiento del poro y de lugar a una espinilla negra o blanca.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

- 30 El expediente de esta patente contiene al menos un dibujo en color. Copias de esta patente con dibujos en color serán proporcionadas por la Oficina de Patentes y Marcas previa solicitud y pago de la tasa necesaria.

La figura 1 es una vista en sección transversal de tallos capilares con taponamiento de los poros y un material activable mediante energía.

- 35 La figura 2 es una vista en sección transversal de un folículo taponado después de haber permitido la penetración de un material activable mediante energía en el folículo y la glándula sebácea.

La figura 3 es una vista en sección transversal de tallos capilares que incluyen un material activable mediante energía durante su irradiación con una fuente de energía, por ejemplo, un láser.

Las figuras 4a y 4b son vistas en sección transversal de tallos capilares en los que la abertura de los poros y el infundíbulo se modifican por el procedimiento de la invención.

- 45 Las figuras 5a y 5b son vistas en sección transversal de tallos capilares en los que las glándulas sebáceas se modifican por el procedimiento de la invención.

Las figuras 6a y 6b son vistas en sección transversal de tallos capilares en los que los residuos dentro del poro se eliminan por el procedimiento de la invención.

- 50 Las figuras 7a y 7b son vistas en sección transversal de tallos capilares en los que la abertura de los poros, el infundíbulo y las glándulas sebáceas se modifican por el procedimiento de la invención y en los que también se eliminan los residuos dentro del poro.

- 55 La figura 8 muestra azul de metileno administrado iontoforéticamente a las glándulas sebáceas y/o el infundíbulo de un individuo.

La figura 9 muestra una imagen de microscopía óptica de una tinción azul de la epidermis, las glándulas sebáceas y los folículos pilosos.

La figura 10 es una fotografía en color que muestra una imagen de microscopía óptica de la tinción azul de la epidermis, las glándulas sebáceas y los folículos pilosos.

## 5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las características y otros detalles de la invención se describirán ahora más concretamente y se puntualizarán en las reivindicaciones.

- 10 La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que materiales activables mediante energía, como los cromóforos descritos a continuación, en combinación con una fuente de energía, por ejemplo foto(lumino)terapia, pueden usarse para el tratamiento de trastornos de las glándulas sebáceas, por ejemplo, para la eliminación, supresión o prevención de la aparición o reparación del trastorno de las glándulas sebáceas. Algunos ejemplos de tales trastornos de las glándulas sebáceas incluyen la hiperplasia de las glándulas sebáceas, el acné vulgar y el acné rosáceo. Un ejemplo preferido de un trastorno tal de las glándulas sebáceas es el acné.

- En un aspecto, la presente invención se dirige a materiales activables mediante energía para uso en el tratamiento de trastornos de las glándulas sebáceas por medio de la administración por vía tópica del material activable mediante energía a una sección de la piel afectada por un trastorno de las glándulas sebáceas. El material activable mediante energía es estimulado energéticamente por una fuente de energía. Por ejemplo, el material activable mediante energía puede ser un cromóforo que absorbe al menos una banda de frecuencia de energía que penetra en las capas exteriores de la epidermis. Una cantidad suficiente del material infiltra la piel y la sección de la piel se expone a al menos una banda de frecuencia de energía para así impartir al material la suficiente energía para hacer que dicho material se active fototérmicamente, lo que produce un cambio fisiológico con lo que se trata el trastorno de las glándulas sebáceas. En una realización, el trastorno de las glándulas sebáceas es acné. Las fuentes de energía adecuadas incluyen una amplia gama de fuentes electromagnéticas que incluyen la energía emitida por el sol, energía Rf (radiofrecuencia), energía de generadores de microondas, energía de generadores de luz ultravioleta, fuentes y láseres basados en lámparas de destellos, por ejemplo, de Nd:YAG, alejandrita, colorante bombeado por lámparas de destellos y diodos. En realizaciones preferidas, el material activable mediante energía es un cromóforo sensible a láser, por ejemplo, un cromóforo que puede ser fotoestimulado por un láser. En una realización especialmente preferida, el cromóforo es azul de metileno.

- La presente invención también se refiere a tratamientos para la modificación de la abertura al infundíbulo, mediante la administración por vía tópica de un material activable mediante energía a la abertura al infundíbulo, en que el material absorbe al menos una banda de frecuencia de energía que penetra en las capas exteriores de la epidermis. Una cantidad suficiente del material infiltra los espacios alrededor del infundíbulo y la sección de la piel se expone a al menos una banda de frecuencia de energía para impartir al material la suficiente energía para hacer que dicho material se active fototérmicamente, con lo que se modifica la abertura al infundíbulo. En una realización, la abertura al infundíbulo se altera de tal manera que no se produzca el taponamiento del poro, por ejemplo, se cambia la forma del infundíbulo, de tal manera que el exceso de sebo, aceites, suciedad y bacterias no cause el taponamiento del poro y de lugar a una espinilla negra (comedón) o una espinilla blanca (milio). En una realización preferida, la abertura al infundíbulo se abre.

- La presente invención se refiere además a tratamientos para la modificación de la unidad pilosebácea por medio de la administración por vía tópica de un material activable mediante energía a la unidad pilosebácea, en que el material absorbe al menos una banda de frecuencia de energía que penetra en las capas exteriores de la epidermis. Una cantidad suficiente del material infiltra la unidad pilosebácea y la sección de la piel se expone a al menos una banda de frecuencia de energía para impartir al material la suficiente energía para hacer que dicho material se active fototérmicamente, con lo que se modifica la unidad pilosebácea. En una realización, la unidad pilosebácea se trata de tal manera que la producción de sebo se disminuye, lo que resulta en una disminución del taponamiento del poro. En una realización preferida, el tratamiento de la unidad pilosebácea por la presente invención resulta en la eliminación del taponamiento del poro, por ejemplo, la unidad pilosebácea se trata de tal manera que el exceso de sebo, aceites, suciedad y bacterias no cause el taponamiento del poro y de lugar a una espinilla negra o blanca.

- 55 Las glándulas sebáceas son componentes de la unidad pilosebácea. Se localizan en todo el cuerpo, especialmente en la cara y el tronco superior y producen sebo, una secreción rica en lípidos que recubre el pelo y la superficie epidérmica. Las glándulas sebáceas están implicadas en la patogénesis de varias enfermedades, en que la más frecuente es el acné vulgar. El acné es una enfermedad multifactorial caracterizada por la oclusión de los folículos por tapones compuestos de queratinocitos del infundíbulo (porción superior del folículo piloso) eliminados

anormalmente en el contexto de un exceso de producción de sebo por glándulas sebáceas hiperactivas. Existen diversas modalidades de tratamiento para el acné dirigidas a la modificación de la tasa de secreción de sebo de las glándulas sebáceas (por ejemplo, retinoides), la inhibición del crecimiento bacteriano en el conducto folicular (antibióticos) o la disminución de la inflamación de las lesiones del acné (agentes antiinflamatorios). La mayoría de estos agentes no curan el acné y simplemente controlan la enfermedad al afectar a uno de los factores patogénicos anteriormente mencionados. Los retinoides por vía oral son una notable excepción: son fármacos potentes que pueden conseguir una tasa de curación significativa del acné, pero su perfil de efectos secundarios limita frecuentemente su uso. Las ventajas de la presente invención incluyen que el tratamiento puede alterar permanentemente la unidad pilosebácea y hacer que deje de ser propensa al taponamiento del poro sin los efectos secundarios asociados con los retinoides por vía oral.

El término “trastornos de las glándulas sebáceas” pretende incluir aquellos trastornos de las glándulas sebáceas que pueden tratarse con un material activable mediante energía. El material activable mediante energía es un material activable, por ejemplo, reactivo, fototérmicamente que es susceptible de fotoactivación o estimulación, por ejemplo, estimulación luminosa, es decir, por láser. La activación o excitación del material genera especies reactivas, como radicales, que pueden interaccionar con el sitio del taponamiento del poro, la inflamación, bacterias, virus, etc., y promover, por ejemplo, la oxidación de aquellos agentes que están asociados con el trastorno. Algunos ejemplos de trastornos de las glándulas sebáceas que pueden tratarse por los procedimientos de la invención incluyen hiperplasia de las glándulas sebáceas, acné vulgar y acné rosácea. De especial importancia es el tratamiento del acné.

El término “taponamiento” se dirige a la obstrucción de los poros por la acumulación de sebo, suciedad, bacterias, ácaros, aceites y/o cosméticos en el poro, por ejemplo, alrededor del infundíbulo.

El término “acné” está aceptado en la técnica y pretende incluir el acné vulgar y el acné rosácea. El acné vulgar es la enfermedad de la piel que se encuentra más comúnmente en la práctica dermatológica y que afecta a aproximadamente 17 millones de personas en los Estados Unidos. Su causa exacta es desconocida, aunque una producción anormal de queratina con obstrucción de la abertura folicular, el aumento de la producción de sebo (lípidos secretados por las glándulas sebáceas sensibles a andrógenos), la proliferación de *Propionibacterium acnes* (diferoides foliculares anaerobios), la rotura folicular y los ácaros foliculares (*Demodex*) se asocian normalmente con el acné.

Se cree que las afecciones de la piel como el acné están causadas o agravadas por el flujo excesivo del sebo producido por las glándulas sebáceas, la mayoría de las cuales están adyacentes a los folículos pilosos, en los que descargan el sebo. El sebo está compuesto de queratina, grasa, cera y residuos celulares. El sebo forma una película húmeda, aceitosa y ácida que es ligeramente antibacteriana y antifúngica y que, en cierta medida, puede proteger la piel de la desecación. Se sabe que las bacterias que contribuyen al acné, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) crecen en el sebo. El flujo significativo de sebo en los humanos comienza en la pubertad. Este es el momento en que aparecen generalmente los problemas del acné.

La expresión “material activable mediante energía” pretende incluir todos aquellos agentes que, cuando se estimulan mediante la energía procedente de una fuente de energía, por ejemplo, una fuente de láser, quedan estimulados energéticamente, es decir, fototérmicamente. Estos materiales pueden estimularse mediante diversas fuentes de energía, por ejemplo, fuentes electromagnéticas, como una fuente de onda continua, una fuente de láser, una lámpara de destellos, luz ultravioleta, microondas, luz infrarroja, etc. El material absorbe la energía que hace que dicho material pase a ser térmica o químicamente activo.

Los materiales adecuados útiles en la invención incluyen óxidos metálicos, como el óxido de aluminio, óxidos de hierro, partículas de carbono (partículas de grafito y de carbono amorfo) y cromóforos naturales y sintéticos. El término “cromóforo” está aceptado en la técnica y pretende incluir aquellos compuestos que absorben energía a una longitud de onda dada, frecuentemente en sitios de insaturación, enlaces carbono-oxígeno y/o especies cargadas, o combinaciones de los mismos. Los grupos cromóforos adecuados incluyen grupos nitro, azo, quinoides, unidades de alquileo, carbonilos, ésteres, alquinos, aldehídos, ácidos carboxílicos y aquellos grupos asociados con transiciones  $n \rightarrow p^*$  y  $p \rightarrow p^*$ . Los materiales activables mediante energía preferidos incluyen colorantes sensibles a láser, por ejemplo, azul de metileno, verde de indocianina y los de la patente de los EE. UU. n.º 4.651.739, concedida el 24 de marzo de 1987. Los colorantes preferidos son aquellos que se activan por estimulación con láser. Los colorantes sensibles a láser preferidos son aquellos aprobados por la FDA. Un colorante preferido, sensible a láser, es el azul de metileno. En una realización, el colorante sensible a láser no es verde de indocianina. En otra realización, el material activable mediante energía no son partículas de carbono.

Los materiales activables mediante energía de la presente invención experimentan una activación energética por estimulación fototérmica. El término interacción “fototérmica” (excitación o estimulación) está aceptado en la técnica y pretende incluir las interacciones debidas a la conversión de energía en calor. La activación fototérmica de un material activable mediante energía hace que el material se caliente, con el subsiguiente calentamiento del área local, preferentemente de manera selectiva, con un aumento significativo de la temperatura de tal material indeseado, por ejemplo, tejidos, aceites, bacterias, virus, suciedad, etc., de tal manera que el tejido circundante no queda afectado. El material activado fototérmicamente puede formar productos biológicamente reactivos. Los procesos fototérmicos pueden implicar la oxidación, por ejemplo, de paredes celulares, componentes de la matriz extracelular, núcleos, etc. Como resultado de la estimulación fototérmica, el infundíbulo puede cambiar de forma debido a una contracción del colágeno. Adicionalmente, el proceso puede causar la muerte celular en la glándula sebácea, con lo que disminuye la producción de sebo.

El término “fotoquímico” está aceptado en la técnica y pretende incluir la rotura de enlaces moleculares, en que uno o más fotones absorbidos excitan la molécula a un estado electrónico, vibratorio o rotativo superior. La estimulación fotoquímica de un material activable mediante energía hace que el material entre en un estado de energía excitado en el que la energía es absorbida, por ejemplo, por el cromóforo, a consecuencia de lo cual los enlaces en el material activable mediante energía se rompen y se forman subproductos reactivos tales como especies radicales. Estos subproductos reactivos pueden interactuar con el área del tejido circundante, de tal manera que el tejido se limpia de material indeseado, por ejemplo, aceites, bacterias, virus, suciedad, etc. Como resultado de la estimulación fotoquímica, el infundíbulo puede cambiar de forma debido a una contracción del colágeno. Adicionalmente, el proceso fotoquímico puede causar la muerte celular en la glándula sebácea, con lo que disminuye la producción de sebo.

El material activado fotoquímicamente puede volver al estado inicial o puede descomponerse en fragmentos biológicamente reactivos. Los procesos fotoquímicos pueden implicar la oxidación o polimerización por radicales, por ejemplo, de paredes celulares, componentes de la matriz extracelular, núcleos, etc.

La activación fotoquímica de los materiales activables mediante energía puede conseguirse durante largos periodos de tiempo con energía de baja intensidad. Por ejemplo, el tratamiento de trastornos de las glándulas sebáceas podría llevarse a cabo con un material activable mediante energía contenido en una crema o loción aplicada a la piel antes de largos periodos de exposición a la luz solar, por ejemplo, mientras se practican deportes o en la playa.

Los materiales activables mediante energía de la presente invención no experimentan fragmentación o vaporización, de tal manera que el material activable mediante energía cause la destrucción fotomecánica del tejido circundante, por ejemplo, los materiales activables mediante energía no experimentan una descomposición violenta, es decir, los materiales activables mediante energía no explotan. Por consiguiente, preferentemente, el material activable mediante energía se somete a la suficiente energía para hacer que dicho material activable mediante energía se estimule fototérmicamente sin descomposición violenta y sin daños para el tejido circundante (véase, por ejemplo, Ton G. van Leeuwen y col., *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, “Pulsed Laser Ablation of Soft Tissue”, ed. A. J. Welch y M. J. C. van Gemert, capítulo 21, pág. 709, Plenum Press, Nueva York, 1995).

Sin el deseo de limitarse a ninguna teoría, la estimulación del material activable mediante energía, por ejemplo, un agente cromóforo, puede causar la oxidación y descomposición del material o materiales indeseados, con lo que se degrada y elimina el material indeseado del poro. Adicionalmente, este tratamiento puede hacer también que se modifique la abertura al infundíbulo, por ejemplo, la abertura del poro se agranda o la abertura del poro se estrecha o se cierra. En consecuencia, una alteración de la abertura del poro, como un agrandamiento de la abertura del poro, un cambio de la forma del poro o un estrechamiento de la abertura del poro, evita la acumulación de suciedad, bacterias, virus y/o aceites indeseados en el área tratada, por ejemplo, el infundíbulo.

La alteración fototérmica de la glándula sebácea, el infundíbulo folicular o ambos requiere la deposición de la suficiente energía para causar un calentamiento local hasta temperaturas capaces de la destrucción celular (por ejemplo, destrucción de sebocitos, citoblastos o células bacterianas), la desnaturalización de proteínas (por ejemplo, desnaturalización de membranas basales y/o el colágeno perifolicular) o la vaporización del tejido. En general, estas temperaturas varían de aproximadamente 60 a 100 °C para los dos primeros efectos y son ligeramente superiores a 100 °C (por ejemplo, de aproximadamente 120 °C) para la vaporización del tejido.

La cantidad de colorante fotoabsorbente que debe estar presente para que un pulso de energía óptica con una fluencia local dada cause estos efectos fototérmicos puede determinarse teniendo en cuenta los principios generales

de la fototermólisis selectiva. Si el pulso de radiación óptica se aplica dentro del tiempo de relajación térmica de la estructura diana, el flujo de calor desde la diana está limitado durante el pulso. Por lo tanto, la duración preferida del pulso es aproximadamente igual o inferior al tiempo de relajación térmica de la diana dada, lo que medido en segundos es aproximadamente igual al cuadrado de la menor dimensión de la diana medida en milímetros. Por ejemplo, la porción del infundíbulo de la mayoría de los folículos sebáceos en la cara es de aproximadamente 0,3 mm de diámetro, lo que corresponde aproximadamente a un tiempo de relajación térmica de aproximadamente 0,1 segundos (100 ms).

Las glándulas sebáceas son de diámetro similar, pero en la nariz pueden ser de hasta 1 mm. Aunque con pulsos más breves que el tiempo de relajación térmica se consigue el confinamiento térmico, pulsos muy breves pueden causar lesiones mecánicas indeseadas que pueden romper los folículos. Por ejemplo, el procedimiento de Tankovich, patentes de los EE. UU. 5.752.949, 5.425.728, 5.226.907 y 5.752.948, emplea un mecanismo fotomecánico explosivo para dañar los folículos pilosos. Se han observado erupciones cutáneas en pacientes con una piel de tipo acné causada por el tratamiento de Tankovich.

Los ácidos grasos, sebo y bacterias presentes en los folículos sebáceos son extremadamente irritantes si no están contenidos en el folículo. En el acné vulgar, la rotura del folículo es lo que estimula la inflamación para formar un "grano", incluida la acumulación de pus para formar una "espinilla blanca". Por consiguiente, se desea evitar la rotura del folículo o de la glándula sebácea. Tales lesiones mecánicas pueden evitarse con el uso de pulsos de más de aproximadamente 0,1 ms. Por lo tanto, el intervalo preferido para la duración del pulso es de 0,1-100 ms y la duración ideal del pulso es de 10-50 ms.

Cuando se alcanza el confinamiento térmico durante el pulso, el aumento de temperatura local viene dado aproximadamente por  $\Delta T = E\mu(\rho c)^{-1}$ , en que E es la fluencia local en la diana,  $\mu$  es el coeficiente de absorción local de la diana y  $\rho c$  es la capacidad calorífica de la diana. Se prefiere en gran medida el uso de longitudes de onda del espectro visible, para las que los pigmentos naturales de la piel muestren una absorción débil (para minimizar el calentamiento en otros sitios) y que penetren bien hasta la profundidad anatómica del infundíbulo y/o las glándulas sebáceas. Por lo tanto, la región de longitudes de onda naranja, roja e infrarroja cercana (600-1.200 nm) es la más apropiada. Para estas longitudes de onda hay muy poca absorción por los pigmentos naturales de la piel, aparte de la melanina.

La melanina está frecuentemente presente en los pelos gruesos, pero en general está ausente o prácticamente ausente en el vello presente en los folículos sebáceos asociados con el acné vulgar. La excepción es cuando hay presente una "espinilla negra" (un comedón abierto), que consta de un folículo sebáceo taponado que contiene melanina o sustancias oxidadas similares a la melanina que absorben luz. Por lo tanto, en una aproximación razonable, no hay absorción óptica en la región de las longitudes de onda de 600-1.200 nm en la mayoría de los folículos sebáceos. La fluencia tolerable por la piel humana de un pulso óptico en esta parte del espectro es de aproximadamente 5-100 J/cm<sup>2</sup>, dependiendo de la cantidad de melanina epidérmica y de la longitud de onda. También pueden usarse procedimientos de enfriamiento de la piel para aumentar esta fluencia tolerable. Idealmente, el folículo sebáceo puede absorber una cantidad de colorante tal que un pulso que suministre menos de 100 J/cm<sup>2</sup> puede producir los efectos fototérmicos deseados. El coeficiente de absorción de la diana  $\mu$  es aproximadamente igual a 2,3 veces la concentración molar local [d] del colorante en el folículo, multiplicado por el coeficiente de extinción molar  $\epsilon$  de dicho colorante. El valor de  $\rho c$  para la mayoría de los tejidos es de aproximadamente 4 Jcm<sup>-3</sup>C<sup>-1</sup>. Muchos colorantes tienen coeficientes de extinción molar de 10<sup>3</sup>-10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>.

A partir de esta información, puede estimarse la concentración de colorante local que se necesita en el folículo y usarla para dirigir el tratamiento. Por ejemplo, para alcanzar una temperatura de aproximadamente 80 °C, el aumento de temperatura  $\Delta T$  sería de aproximadamente 50 °C, ya que la temperatura ambiente de la piel es típicamente de 30 °C. Para una fluencia de  $E = 10$  J/cm<sup>2</sup> (fácilmente tolerada por la mayoría de los tipos de piel), el valor local de  $\mu$  debe ser por tanto de aproximadamente  $\mu = \Delta T\rho c/E = (50)(4)(10)$ , o 20 cm<sup>-1</sup>. La concentración del colorante para alcanzar este coeficiente de absorción en la diana puede determinarse. Los colorantes preferidos, como el azul de metileno, tienen coeficientes de extinción molar de aproximadamente  $\epsilon = 10^4$  M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>, que requieren una absorción de hasta una concentración de colorante [d] en el folículo de aproximadamente  $[d] = \mu/(2,3\epsilon) = 20/(2,3 \times 10^4)$ , o de aproximadamente 10<sup>-3</sup> M.

Por lo tanto, una concentración de aproximadamente 1 mM de estos colorantes es suficiente para conseguir los efectos fototérmicos deseados para inhibir el acné vulgar. Dado que en el ejemplo anterior se permitió un factor de 10 en la fluencia tolerable, sería posible (mínimamente) la práctica de la invención con valores de  $\mu$  tan bajos como de aproximadamente 2 cm<sup>-1</sup>, lo que corresponde a una concentración de colorante de aproximadamente 0,1 mM

(100  $\mu\text{M}$ ). Sin embargo, en la práctica se prefiere proporcionar un margen de seguridad entre la fluencia necesaria para el efecto fototérmico deseado en las glándulas sebáceas y/o el infundíbulo y la máxima fluencia tolerada por la piel humana. Por consiguiente, la concentración preferida de colorante en el infundíbulo folicular y/o la glándula sebácea es mayor que 0,1 mM para la mayoría de los colorantes preferidos y, más generalmente, una concentración suficiente para conseguir un coeficiente de absorción local mayor que aproximadamente  $10\text{ cm}^{-1}$ .

Preferentemente, la fuente de energía produce un área de exposición de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 100 mm para el tratamiento de una sección de la piel afectada por un trastorno de las glándulas sebáceas, según se describe anteriormente. La fluencia se limita de tal manera que no se dañe la piel mientras se trata, por ejemplo, se erradica, inhibe o previene, el trastorno de las glándulas sebáceas. La fluencia se controla de tal manera que se produzca una destrucción localizada del trastorno de las glándulas sebáceas indeseado con poca o ninguna necrosis del tejido circundante. Por ejemplo, a 755 nm, pueden administrarse hasta  $100\text{ J/cm}^2$  a un individuo caucásico de piel muy clara sin dañar la piel. La cantidad de energía que podría tolerar una piel más oscura sin sufrir daños sería inferior. Una persona experta en la materia puede determinar la cantidad y el tipo de energía que han de emplearse para conseguir los resultados deseados.

Las fuentes de energía adecuadas incluyen diodos emisores de luz, lámparas incandescentes, lámparas de arco de xenón, láseres o luz solar. Algunos ejemplos adecuados de aparatos de ondas continuas incluyen, por ejemplo, diodos. Las lámparas de destellos adecuadas incluyen, por ejemplo, láseres de colorante pulsado y láseres de alejandrita. Los láseres representativos con longitudes de onda intensamente absorbidas por cromóforos, por ejemplo, colorantes sensibles a láseres, dentro de la epidermis y el infundíbulo pero no en la glándula sebácea, incluyen el láser de colorante rojo de pulso breve (504 y 510 nm), el láser de vapor de cobre (511 nm) y el láser de neodimio (Nd):YAG de conmutación Q con una longitud de onda de 1.064 nm, cuya frecuencia también puede duplicarse usando un cristal de difosfato de potasio para producir luz visible verde con una longitud de onda de 532 nm. Otros ejemplos de láseres adecuados para uso como fuentes de energía incluyen los de la siguiente tabla de láseres:

Tipos de láseres  
Tipos de láseres comerciales, ordenados por longitudes de onda

Longitud de onda, $\mu\text{m}$	Tipo	Tipo y potencia de salida
0,523	Nd-YLF de doble frecuencia	Pulsado, vatios
0,532	Nd-YAG de doble frecuencia	Pulsado hasta 50 W o CW hasta vatios
0,534, 0,538	He-Cd	CW, milivatios, con láser de luz blanca
0,5435	He-Ne	CW, intervalo de 1 mW
0,578	Vapor de cobre	Pulsado, decenas de vatios
400-700 nm	Colorante pulsado	Decenas de julios
514,5 nm	Ar hierro	Decenas de vatios
530,9 nm	Kr hierro	Aproximadamente 5 vatios
750-900 nm	matriz de diodos semiconductores de GaAlAs	Decenas de vatios según el número de elementos
1.060 nm	Nd:YAG	Decenas de vatios

Otra propiedad deseable del material activable térmica o fotoquímicamente mediante energía es un espectro de absorción en el intervalo de 600-1.300 nm; esto minimiza la absorción de la luz destinada al material por la sangre circundante (la hemoglobina absorbe más intensamente en el extremo violeta del espectro).

La profundidad de penetración de la energía, por ejemplo, luz, emitida por la fuente de energía, por ejemplo, un láser, depende de su longitud de onda. Las longitudes de onda en el espectro visible hasta el infrarrojo cercano tienen la mejor penetración y, por lo tanto, son mejores para uso en el tratamiento de la glándula sebácea y el infundíbulo localizados dentro de la dermis.

La destrucción celular fotoquímica usa preferentemente cromóforos con un pico de absorbancia en el intervalo de 600-1.300 nm. La importancia de la fotoestabilidad depende del mecanismo de la destrucción celular fotoquímica. Por ejemplo, para los cromóforos que destruyen por su interacción con oxígeno para producir oxígeno en estado de singlete, es deseable una alta fotoestabilidad, para que la producción continúe tanto tiempo como sea posible antes de que el cromóforo se descomponga.



Para los cromóforos que destruyen a través de la degradación del cromóforo a un producto de reacción tóxico, en general no se desea fotoestabilidad, ya que la descomposición del cromóforo es el proceso que consigue el efecto deseado.

5

En el presente procedimiento, se emplea la fotoactivación selectiva, por la que una fuente de energía (luminosa), por ejemplo, un láser, se hace corresponder con una longitud de onda para el espectro de absorción del material activable mediante energía, preferente un agente cromóforo, por ejemplo, azul de metileno a 661 nm. Por ejemplo, un material activable mediante energía, adaptado para acumularse selectivamente en el infundíbulo y/o la glándula sebácea se administra primeramente a la región de la piel afectada que ha de tratarse. Después de la absorción del material activable mediante energía, el material acumulado se expone a una fuente de energía, por ejemplo, un láser, capaz de producir una longitud de onda fácilmente absorbida por el material activable mediante energía, con lo que se calientan fototérmicamente de manera selectiva aquellas regiones de la dermis de las que se sabe que tienen aceites, bacterias, virus, suciedad, etc. atrapados, es decir, la unidad pilosebácea que incluye la abertura del poro, el infundíbulo y la glándula sebácea. Dado que el material activable mediante energía se concentra selectivamente dentro o alrededor de estos depósitos indeseados, los depósitos se degradan por el calor y/o las especies radicales generadas a partir del material activable mediante energía. La destrucción de las estructuras epidérmicas y dérmicas normales adyacentes es mínima o inexistente.

Preferentemente, el tratamiento de la invención modifica la abertura del poro al infundíbulo, de manera que la geometría, por ejemplo, la forma, de la abertura se altera permanentemente. El ajuste de la concentración del material activable mediante energía y de la cantidad de energía aplicada por la fuente de energía efectúa el estrechamiento, cierre o apertura del poro, con lo que se previene la acumulación de suciedad, aceites, bacterias o virus en este folículo. El operador necesitará establecer los parámetros para producir el efecto deseado, que se determinarán de manera individual para cada paciente. Generalmente, lo más deseable es la alteración de la forma del poro, dejándolo agrandado y sin propensión a la acumulación de sebo y/o materiales extraños que podrían causar el taponamiento del poro.

Según se ha expuesto previamente, la presente invención implica el uso de fuentes de energía, por ejemplo, láseres, para dirigirlos a glándulas sebáceas y causar su destrucción fototérmica. Las glándulas sebáceas se componen fundamentalmente de material lípido amorfo y no contienen ningún cromóforo endógeno evidente. Con el fin de conseguir una fotocoagulación selectiva de las glándulas sebáceas y limitar la extensión de la lesión térmica en el tejido circundante, puede utilizarse un material activable mediante energía con distribución selectiva a la unidad pilosebácea. La introducción de un material activable mediante energía en las glándulas sebáceas seguida de su exposición a una energía (luminosa) con una longitud de onda que corresponde al pico de absorción del cromóforo aumentará la absorción local de luz en el tejido y conducirá a un daño térmico selectivo de las glándulas sebáceas.

El infundíbulo es un sitio crítico en la patogénesis de muchos de los estados patológicos, especialmente el acné. Existe evidencia de que la proliferación y la desescamación anormal de los queratinocitos del infundíbulo conducen a la formación de microcomedones y, después, a los "tapones" foliculares clínicamente visibles o comedones. Desde el punto de vista clínico, parece que algunos folículos sebáceos son más propensos que otros a la aparición de lesiones de acné, posiblemente debido a una diferencia estructural inherente o una anomalía funcional del infundíbulo que les predispone a formar tapones y a obstruirse. La naturaleza de autorresolución del acné en la mayoría de los pacientes puede reflejar la eliminación de tales folículos "propensos al acné", que se sustituyen eventualmente por piel normal o una fibrosis después de repetidos brotes de la inflamación. Si la arquitectura del infundíbulo es importante en la patogénesis del acné, la destrucción selectiva de esta porción del folículo a través de la dirección de energía, asistida por un material activable mediante energía, por ejemplo, láser, puede ayudar a eliminar o corregir el sitio "patológico" al crear una abertura folicular distendida que es capaz de expulsar cualquier material de obstrucción.

50

El procedimiento de activación selectiva mediante energía de acuerdo con la presente invención usa fuentes de energía, por ejemplo, luminosa, por ejemplo, láseres, que se corresponden con un material activable mediante energía concreto. En el caso de la activación fototérmica, para facilitar el aumento de la temperatura, el tiempo de duración del pulso debe ser menor que el tiempo de relajación térmica para el material activable mediante energía. El tiempo de relajación térmica se define como el tiempo que necesita una estructura para enfriarse al 50 % de su temperatura pico inmediatamente después de la exposición a una fuente luminosa capaz de suministrar la energía suficiente para la fotoactivación del cromóforo. Por lo tanto, el tratamiento selectivo de aquellas regiones dérmicas que contienen un material activable mediante energía, por ejemplo, un colorante sensible a láser, tendrá lugar al exponerlas a pulsos de luz de milisegundos. Se ha encontrado que un láser que suministra pulsos en el intervalo de

55

- 1 a 50 milisegundos (ms) fotoactiva adecuadamente materiales activables mediante energía, como partículas de carbono, partículas de óxido de hierro y colorantes sensibles a láser, por ejemplo, materiales cromóforos, depositados dentro de la matriz del folículo piloso, por ejemplo, alrededor del infundíbulo y la glándula sebácea. Los diferentes tipos de materiales activables mediante energía requieren variaciones en la dosis energética aplicada y el tipo de fuente de energía necesario para efectuar el tratamiento del área de la piel afectada. Cuando se administra sobre la piel de la región que ha de tratarse, el material activable mediante energía se absorbe dentro de la matriz del folículo piloso y durante la exposición, la energía se concentrará en aquellas áreas críticas de la matriz folicular en las que se ha recogido el material activable mediante energía, por ejemplo, la unidad pilosebácea que incluye la glándula sebácea, el infundíbulo y la abertura del poro.
- El suministro del material activable mediante energía, preferentemente azul de metileno u otros colorantes aprobados por la FDA, a la matriz folicular puede conseguirse mediante administración por vía tópica, inyección, tecnología de encapsulación mediante liposomas, masaje, iontoforesis o tecnología ultrasónica u otros modos de suministro de compuestos a la región dérmica de la piel, por ejemplo, vehículos farmacéuticamente aceptables.
- La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", según se usa en este documento, indica un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación líquido o sólido, implicado en la conducción o transporte de un material activable mediante energía de la presente invención dentro de o al sujeto, de tal manera que puede llevar a cabo su función propuesta. Los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser lesivos para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites, como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, como propilenglicol; polioles, como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico; disoluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Los vehículos preferidos incluyen aquellos que son capaces de entrar en un poro por tensión superficial y transporte de disolventes, de tal manera que el material activable mediante energía se transporta al interior o alrededor del poro, por ejemplo, a la glándula sebácea, al tapón, al infundíbulo y/o a la glándula sebácea y el infundíbulo.
- En las composiciones también puede haber presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes. Las formas de dosificación líquidas para la administración por vía tópica de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, cremas, lociones, pomadas, suspensiones y jarabes farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes de uso común en la técnica como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, los aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, melocotón, almendras y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.
- Las suspensiones pueden contener, además de los principios activos, agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.
- Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.
- El término "crema" está aceptado en la técnica y pretende incluir sistemas de emulsiones semisólidas que contienen un aceite y agua. Las cremas de aceite en agua son miscibles con agua y se absorben bien en la piel, por ejemplo, crema acuosa BP. Las cremas de agua en aceite (aceitosas) son inmiscibles con agua y, por lo tanto, más difíciles de eliminar de la piel. Estas cremas son emolientes, lubrican y humedecen, por ejemplo, crema oleosa BP. Ambos sistemas requieren la adición de un tensioactivo o emulsionante natural o sintético.

El término "pomada" está aceptado en la técnica y pretende incluir aquellos sistemas que tienen aceite o grasa como fase continua. Las pomadas son sustancias anhidras semisólidas que son oclusivas, emolientes y protectoras. Las pomadas reducen las pérdidas de agua transepidérmicas y, por lo tanto, hidratan y humedecen. Las pomadas pueden dividirse en dos grupos principales: grasas, por ejemplo parafina blanda blanca (petrolato, vaselina) y 5 solubles en agua, por ejemplo, pomada de macrogol (polietilenglicol) BP.

El término "loción" está aceptado en la técnica y pretende incluir aquellas disoluciones que se usan típicamente en aplicaciones dermatológicas.

10 El término "gel" está aceptado en la técnica y pretende incluir preparaciones semisólidas gelificadas con polímeros de alto peso molecular, por ejemplo, carboxipolimetileno (carbómero BP) o metilcelulosa, y pueden considerarse como lociones acuosas semiplásticas. Son típicamente no grasas, miscibles con agua, fáciles de aplicar y lavar y especialmente adecuadas para el tratamiento de las partes vellosas del cuerpo.

15 En una realización, se usan liposomas para el suministro del material activable mediante energía a la matriz folicular. Los liposomas proporcionan un suministro transdérmico de localización específica a la matriz folicular. En esta realización, el material activable mediante energía se microencapsula dentro del liposoma y se administra por vía tópica a la epidermis de la piel.

20 Según se señala anteriormente, el vehículo de acuerdo con la presente invención implica la encapsulación de la cantidad eficaz del material activable mediante energía dentro de un liposoma específico para proporcionar un suministro transdérmico eficiente del material activable mediante energía a través de las capas de la piel. Estas composiciones liposómicas se administran por vía tópica a la piel y suministran el material activable mediante energía encapsulado a la región folicular que incluye la glándula sebácea y el infundíbulo. Después del suministro 25 del material activable mediante energía, la irradiación resulta en una acción dirigida muy específicamente a la matriz folicular y la destrucción de aceites, suciedad, bacterias, ácaros o virus dentro del área infectada.

Los liposomas son vesículas o bolsas esféricas microscópicas encerradas por una membrana (0,5-500 µm de diámetro) preparadas artificialmente en el laboratorio mediante diversos procedimientos. Dentro del alcance de la 30 presente invención, los liposomas no deberán ser tóxicos para las células vivas y deberán suministrar su contenido, en este caso, un material activable mediante energía al folículo y al tejido inmediatamente circundante. Los liposomas de acuerdo con la presente invención pueden ser de diversos tamaños y comprenden una o varias capas de membranas que separan los compartimentos internos y externos.

35 Los liposomas pueden estar compuestos de fosfolípidos naturales y sintéticos y glucolípidos y otros lípidos y congéneres de lípidos; colesterol, derivados de colesterol y otros congéneres de colesterol; especies cargadas que imparten una carga neta a la membrana; especies reactivas que pueden reaccionar después de la formación de los liposomas para enlazar moléculas adicionales a la membrana liposómica; y otros compuestos solubles en lípidos con actividades químicas o biológicas.

40 Una exposición general sobre los liposomas y la tecnología liposómica puede encontrarse en un artículo titulado "Liposomes", de Marc J. Ostro, publicado en SCIENTIFIC AMERICAN, enero de 1987, vol. 256, págs. 102-111 y en una obra de tres volúmenes titulada "Liposome Technology", editada por G. Gregorriadis, 1984, publicada por CRC press, Boca Ratón, Florida, EE. UU.

45 La figura 1 ilustra múltiples tallos capilares 10 (vellos) que se proyectan debajo de la región de la epidermis 12 de la piel en la región de la dermis 14. Cada tallo 10 se extiende hacia abajo en el folículo 16. El folículo incluye una glándula sebácea 20 y, en el estado anágeno del ciclo capilar, incluye además una papila 18. La papila 18 contiene pequeños vasos sanguíneos (no se muestran) que alimentan al pelo en crecimiento. El folículo 16 incluye la abertura 50 del poro 22 y el infundíbulo 24, mostrado con un tapón 26 de células muertas, aceites, bacterias y/o virus. La administración por vía tópica de un material activable mediante energía 28 penetra en la abertura del poro 22 y el infundíbulo 24 y hasta la glándula sebácea 20, según se muestra en las figuras 1 y 2.

Con el fin de asegurar la eliminación del tapón 26, la modificación de la abertura del poro 22, la modificación del 55 infundíbulo 24 y/o la modificación de la glándula sebácea 20, se requiere el uso de una fuente luminosa, por ejemplo, un láser, con la suficiente energía y profundidad de penetración. La figura 3 demuestra cómo un operador (no se muestra) coloca la fuente de energía 30, por ejemplo, un láser, sobre un folículo piloso 16, de tal manera que se obtenga una posición óptima para dirigir el pulso de luz para alcanzar el material activable mediante energía 28 alrededor del tapón 26, la glándula sebácea 20, el infundíbulo 24 y/o la abertura del poro 22. El operador puede

mover la fuente de energía 30 a lo largo de la superficie de la piel en cualquier dirección 32, con lo que se irradian eficazmente múltiples folículos 16 múltiples veces. El proceso puede repetirse hasta conseguir el efecto o efectos deseados.

5 Las figuras 4a y 4b demuestran el efecto o efectos del tratamiento presentemente descrito sobre el infundíbulo 24. La figura 4a representa el infundíbulo 24 antes del tratamiento con un material activable mediante energía 28 y su estimulación con una fuente de energía 30. La figura 4b representa el mismo infundíbulo 24 después del tratamiento, en lo que la forma del infundíbulo 24 y la abertura del poro 22 se han modificado.

10 Las figuras 5a y 5b demuestran en efecto o efectos del tratamiento presentemente descrito sobre la glándula sebácea 20. La figura 5a representa la glándula sebácea 20 antes del tratamiento con un material activable mediante energía 28 y su estimulación con una fuente de energía 30. La figura 5b representa la misma glándula sebácea 20 después del tratamiento, en que el tamaño de la glándula sebácea 20 se ha reducido.

15 Las figuras 6a y 6b demuestran el efecto o efectos del tratamiento presentemente descrito sobre un poro taponado 26. La figura 6a representa el poro 26 antes del tratamiento con un material activable mediante energía 28 y su estimulación con una fuente de energía 30. La figura 6b representa la misma región del infundíbulo 24 después del tratamiento, en el que el poro 26 ha sido tratado de tal manera que el material o materiales indeseados se han eliminado del infundíbulo 24.

20 Las figuras 7a y 7b demuestran el efecto o efectos del tratamiento presentemente descrito sobre un poro taponado 26, el infundíbulo 24, la abertura del poro 22 y la glándula sebácea 20. La figura 7a representa el área de la piel antes del tratamiento con un material activable mediante energía 28 y su estimulación con una fuente de energía 30. La figura 7b representa la misma región de la piel después del tratamiento, en que el tapón 26 ha sido tratado de tal manera que el material o materiales indeseados se han eliminado del infundíbulo 24 y el infundíbulo 24, la abertura del poro 22 y la glándula sebácea 20 se han modificado.

La estimulación del material activable mediante energía 28 hará que se produzca una activación, por ejemplo, fototermólisis y/o reacciones fotoquímicas, para alterar las células, sebo, bacterias, ácaros, etc. atrapados localizados en la glándula sebácea 20 y/o el infundíbulo 24. Una ventaja de este procedimiento es que solo el tejido con el material activable mediante energía experimentará las reacciones fototérmicas o fotoquímicas. El tejido circundante que no incluye el material activable mediante energía no será perjudicado por este tratamiento.

30 Los cromóforos naturales presentes en los folículos sebáceos o los tapones foliculares no se distinguen suficientemente de otros cromóforos de la dermis y la epidermis para permitir una absorción específica. Sin embargo, el infundíbulo y las glándulas sebáceas son directamente accesibles desde la superficie de la piel a través de un "poro" (la abertura del folículo) que permite la entrada en estas estructuras de sustancias administradas por vía tópica, como materiales activables mediante energía. Por consiguiente, pueden usarse materiales activables mediante energía o suspensiones de partículas para proporcionar una alta absorción local y específica después de su entrada en el infundíbulo y/o la glándula sebácea.

40 Los materiales activables mediante energía que entran en los folículos sebáceos, como el azul de metileno (un colorante lipófilo catiónico aprobado por la FDA es absorbido por los folículos sebáceos humanos y distribuido con el tiempo a las glándulas sebáceas), pueden usarse para dirigirlos a los infundíbulos o a las glándulas sebáceas dependiendo del momento después de la administración o a ambos.

50 Los materiales activables mediante energía administrados por vía tópica entran inicialmente en el infundíbulo a después se distribuyen a las glándulas sebáceas. Es posible conducir activamente estos materiales o partículas cromóforas a los folículos mediante masaje, presión, ultrasonidos o iontoforesis, después de la administración del cromóforo por vía tópica a la superficie de la piel. Por ejemplo, el azul de metileno puede conducirse rápidamente al interior de los folículos sebáceos y los conductos sudoríparos ecrinos por iontoforesis. El frotamiento de la piel con o sin un disolvente después del suministro a los folículos puede usarse para eliminar el material residual de la superficie de la piel. Por lo tanto, después de la administración y frotamiento adecuados, el material activable mediante energía, por ejemplo, un cromóforo, puede localizarse preferentemente en los folículos, dentro de los infundíbulos o en los infundíbulos y las glándulas sebáceas.

Un procedimiento preferido de suministro para la administración de un material activable mediante energía descrito a lo largo de esta solicitud es la iontoforesis. La iontoforesis puede describirse en general como un procedimiento de introducción transdérmica de iones medicamentosos, iones dipolares, moléculas, por ejemplo, un material activable

mediante energía, preferentemente azul de metileno, en el cuerpo. El proceso de iontoforesis utiliza la corriente producida por un campo eléctrico para conducir iones activables mediante energía a través de la piel u otra superficie biológica al interior del cuerpo. El proceso de iontoforesis ha resultado especialmente útil en la administración por vía transdérmica de materiales activables mediante energía, como muchos de los compuestos  
5 expuestos en este documento y, en particular, azul de metileno.

Por ejemplo, una ventaja de la iontoforesis es la introducción de los materiales activables mediante energía directamente en los tejidos de un paciente, por ejemplo, el infundíbulo y/o la glándula sebácea, sin necesidad de una inyección con una aguja, lo que típicamente causa dolor y puede crear un riesgo de infección. El suministro por  
10 iontoforesis de los materiales activables mediante energía también es ventajoso porque este sistema de suministro evita un metabolismo prematuro del material que puede producirse típicamente cuando el fármaco se toma por vía oral. El metabolismo prematuro es frecuentemente una preocupación cuando se usan fármacos por vía oral para el tratamiento del acné, ya que los iones medicamentosos derivados se absorben en la corriente sanguínea desde el aparato digestivo. La sangre que contiene los iones medicamentosos se filtra entonces a través del hígado, donde  
15 los iones medicamentosos pueden metabolizarse prematuramente antes de llegar al tejido diana. Por lo tanto, una cantidad sustancial de los iones medicamentosos derivados de un fármaco administrado por vía oral pueden ser metabólicamente inactivados antes de que dichos iones tengan la oportunidad de actuar farmacológicamente en el cuerpo.

20 Un dispositivo típico de iontoforesis incluye dos electrodos, como los dispositivos producidos por lomed, Inc. (Salt Lake City, Utah, EE. UU.). Uno de los electrodos se caracteriza a menudo como electrodo "activo" y el otro electrodo se caracteriza a menudo como electrodo de "retorno". Además, uno de los electrodos es un ánodo cargado positivamente y el otro electrodo es un cátodo cargado negativamente. Ambos electrodos están en contacto íntimo con la piel u otra superficie biológica del cuerpo, que puede ser un cuerpo humano u otro tipo de cuerpo, como el  
25 cuerpo de un animal. La aplicación de corriente eléctrica al electrodo activo conduce el material activable mediante energía, como el azul de metileno, desde el electrodo activo al interior del cuerpo. El otro electrodo, el electrodo de retorno, cierra el circuito eléctrico para permitir el flujo de corriente a través el electrodo activo y a través del cuerpo.

En general, un material activable mediante energía se administra por vía tópica al área que ha de tratarse como  
30 disolución o suspensión. Las disoluciones típicas son disoluciones de base acuosa, por ejemplo, agua, que pueden contener alcoholes de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol, isopropanol, butanol. La penetración del material activable mediante energía en el infundíbulo y/o la glándula sebácea se facilita por la administración por vía iontoforética. Generalmente, el sitio del tratamiento y un músculo principal se limpian con una disolución alcohólica. Se aplica un parche dispersor sobre el músculo principal al menos a 15,25 cm (6 pulgadas) del sitio del electrodo del  
35 fármaco. Un parche del electrodo del fármaco hidratado se aplica al sitio del tratamiento limpio y se unen a los parches las pinzas conductoras adecuadas. Típicamente, la corriente de iontoforesis es de entre 0,1 a 40 mA/min, con una corriente de aproximadamente 2 a 4 mA. El periodo de tratamiento es generalmente de entre 10 y 20 min y el sitio del tratamiento puede ser de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 11 cm de diámetro. Los expertos en la técnica podrán identificar aquellos parámetros necesarios para administrar el material activable mediante energía  
40 en función de la edad, el sexo, el peso y el estado de la piel del individuo. Las concentraciones del material activable mediante energía son mayores en el infundíbulo, los conductos ecinos y las glándulas sebáceas. En consecuencia, estas estructuras son las más afectadas por el tratamiento con láser posterior. La figura 8 representa azul de metileno administrado por vía iontoforética a las glándulas sebáceas y/o el infundíbulo de un individuo.

45 Según se usa en este documento, el término "dispositivo iontoforético" se refiere generalmente a un dispositivo o aparato asistido eléctricamente adecuado para la administración transdérmica por vía iontoforética de niveles terapéuticos de un material activable mediante energía a un mamífero. Tales dispositivos iontoforéticos son bien conocidos en la técnica y también se denominan "dispositivos de suministro iontoforético" o "dispositivos de electrotransporte".

50 Los dispositivos y procedimientos para el uso de estos dispositivos en combinación con la presente invención se describen, por ejemplo, en los siguientes documentos de patente de los EE. UU.: patentes de los EE. UU. n.º 3.991.755, 4.141.359, 4.250.878, 4.395.545, 4.744.787, 4.747.819, 4.927.408, 5.080.646, 5.084.006, 5.125.894, 5.135.477, 5.135.480, 5.147.296, 5.147.297, 5.158.537, 5.162.042, 5.162.043, 5.167.616, 5.169.382, 5.169.383,  
55 5.415.628, 5.203.768, 5.207.752, 5.221.254, 5.232.438, 5.234.992, 5.240.995, 5.246.417, 5.288.389, 5.298.017, 5.310.404, 5.312.326, 5.314.502, 5.320.598, 5.322.502, 5.326.341, 5.344.394, 5.374.242, 5.380.271, 5.385.543, 5.387.189, 5.395.310, 5.403.275, 5.405.317, 5.415.628, 5.423.739, 5.443.442, 5.445.606, 5.445.609, 5.464.387, 5.466.217, 4.950.229, 5.246.418, 5.256.137, 5.284.471, 5.302.172, 5.306.235, 5.310.403, 5.320.597, 5.458.569, 5.498.235, 4.557.723, 4.713.050, 4.865.582, 4.752.285, 5.087.242, 5.236.412, 5.281.287.

Los mecanismos fototérmicos (es decir, que usan los principios de la fototermólisis selectiva) se utilizan para afectar a las estructuras diana, como tratamiento para prevenir trastornos de las glándulas sebáceas como la formación de lesiones de acné. El azul de metileno (MB) y muchos otros cromóforos sensibles a la luz son potentes fotosensibilizadores fotodinámicos y pueden usarse también como sensibilizadores fototérmicos. El máximo de absorción en el rojo del azul de metileno, a aproximadamente 660 nm, proporciona una intensa absorción para cada mecanismo. Otro colorante candidato importante es el verde de indocianina (ICG) (Cardiogreen®, Becton-Dickenson), que tiene muy poca actividad fotodinámica, pero es un excelente cromóforo fototérmico. El verde de indocianina es un ion dipolar (molécula neutra altamente polar) que tiende a unirse fuertemente a proteínas y es muy adecuado para una acción dirigida al infundíbulo por mecanismos fototérmicos. La ICG tiene un máximo de absorción próximo a 800 nm, una longitud de onda adecuada para diodos, láseres de Alejandrita y otras fuentes luminosas. Para la fototermólisis selectiva deberán suministrarse pulsos de luz roja intensa o infrarroja cercana en el dominio temporal de los ms en la región de la longitud de onda apropiada, por ejemplo, mediante un láser de colorante pulsado, matrices de diodos láser, otros láseres pulsados o de barrido o fuentes de lámparas de destellos filtradas para suministrar fluencias de  $1 \text{ J/cm}^2$  por pulso. Para los efectos fotodinámicos, serán apropiadas exposiciones de menor irradiancia media, aplicadas durante mayores tiempos de exposición, por ejemplo, aproximadamente  $10\text{-}100 \text{ mW/cm}^2$ , suministrados durante aproximadamente  $100\text{-}2.000$  segundos (fluencia total:  $1\text{-}200 \text{ J/cm}^2$ ). Para el efecto fotodinámico pueden usarse fuentes luminosas, como diodos emisores de luz, lámparas incandescentes, lámparas de arco de xenón, láseres o luz solar.

Para que se forme y retenga un tapón en el infundíbulo, debe haber un estrechamiento a lo largo del conducto de salida. A medida que el material, que incluye sebo, células o bacterias, se acumula y concentra en el tapón, las paredes del infundíbulo se dilatan hasta que la mitad o la parte inferior de dicho infundíbulo alcanzan un diámetro mayor que su salida (el poro de la superficie). Si se puede aumentar el diámetro de la salida, es más probable que se expulse el tapón y disminuya la presión dentro del folículo piloso antes de que pueda producirse una rotura. Por estas razones, las paredes de la porción superior del infundíbulo y especialmente su poro en la superficie de la piel son la principal diana para el tratamiento de trastornos de las glándulas sebáceas asistido por un material activable mediante energía, por ejemplo, el tratamiento del acné. En una manera conceptualmente similar a la "reparación superficial" de la piel mediante láser, el tamaño y la forma del infundíbulo y su poro de salida pueden ser afectados por un tratamiento fototérmico asistido por un material activable mediante energía. La dermis que rodea inmediatamente a los folículos sebáceos es principalmente responsable del mantenimiento de la forma del infundíbulo y deberá alterarse para producir un efecto permanente. Mediante el uso de pulsos en el dominio temporal de los ms, hay tiempo para la conducción térmica desde el material activable mediante energía en el infundíbulo a la pared y al colágeno dérmico inmediatamente circundante del infundíbulo. Se prefieren los mecanismos fototérmicos porque se sabe que inducen cambios permanentes en la dermis.

Se entenderá que los modelos usados a lo largo de los ejemplos son modelos aceptados y que la demostración de la eficacia de estos modelos es predictiva de su eficacia en seres humanos.

#### 40 EJEMPLIFICACIÓN

Se usaron muestras frescas *in vitro* de piel sebácea humana. A las muestras se les administraron disoluciones de colorantes y suspensiones de partículas en diferentes concentraciones y en diversos vehículos, a lo que siguió la localización del colorante por criosección y microscopía óptica. Se examinó una serie de colorantes sensibles a láser aprobados por la FDA y se encontró que el azul de metileno y varios otros entraban rápidamente en el infundíbulo. El azul de metileno procedió a teñir profunda y selectivamente las glándulas sebáceas, para lo que necesitó varias horas. Aparentemente, prácticamente cualquier colorante o suspensión puede administrarse al infundíbulo superior por flujo directo del disolvente en el poro. Un experto en la técnica puede determinar la optimización de la concentración y el disolvente para MB y ICG. El efecto de la iontoforesis de MB *in vitro* debería aumentar la velocidad de absorción al menos un orden de magnitud. Es posible el uso de medios físicos para aumentar la absorción del colorante en el infundíbulo, incluidos ultrasonidos con un desmembranador a baja intensidad y un simple aplicador de presión para abrir los poros superficiales mientras se proporciona un gradiente de presión para favorecer la absorción del colorante.

Para el colorante MB, se requiere una fuente de 660 nm, preferentemente un láser de colorante pulsado que opera con una duración de pulso de al menos 1 ms. Esencialmente, el MB no presenta ninguna absorción a longitudes de onda por encima de 690 nm, de manera que los láseres de rubí y alejandrita no son útiles. Puede llevarse a cabo una acción dirigida similar del láser *in vitro* con el uso de ICG en el infundíbulo y una suspensión de partículas C (tinta china de calidad médica) para indicar que los medios físicos suministran el suficiente cromóforo al infundíbulo.

**EXPERIMENTOS**Experimento con el uso de azul de metileno para la tinción de glándulas sebáceas en tejido *ex vivo*.

5 Un cirujano plástico proporcionó piel humana escindida recientemente en un procedimiento de estiramiento facial. La piel procedía del área periauricular y la línea el cabello anterior de una mujer de mediana edad y piel clara. Las muestras se almacenaron a 4 °C durante la noche. El día del experimento, el tejido se afeitó con una cuchilla y se desengrasó frotando la superficie con hisopos de etanol durante un minuto. Después de cortar la piel en piezas más  
10 pequeñas, el tejido se colocó en gasas empapadas con disolución salina. El azul de metileno, un colorante hidrófilo catiónico, se disolvió en agua destilada, etanol y alcohol propílico a una concentración del 5 % y se administró sobre la superficie de la piel en una capa gruesa a 31 °C. Después de una hora, el exceso de colorante se eliminó con una gasa absorbente seca, lo que dio lugar a una epidermis ligeramente teñida con acentuación de la tinción en los  
15 poros foliculares en todas las muestras. Se llevaron a cabo biopsias con perforaciones de 5 mm y las muestras se procesaron como criosecciones.

La microscopía óptica de las secciones histológicas mostró una densa tinción azul de la epidermis y de algunas glándulas sebáceas y folículos pilosos completos (figura 9). Sólo hubo una mínima tinción inespecífica de la dermis intersticial.

20 Un cirujano plástico proporcionó piel humana escindida recientemente en un procedimiento de estiramiento facial. La piel procedía del área periauricular y la línea el cabello anterior de una mujer de mediana edad y piel clara. Las muestras se almacenaron a 4 °C durante la noche. El día del experimento, el tejido se afeitó con una cuchilla y se desengrasó frotando la superficie con hisopos de etanol durante un minuto. Después de cortar la piel en piezas más  
25 pequeñas, el tejido se colocó en gasas empapadas con disolución salina. El azul de metileno, un colorante hidrófilo catiónico, se disolvió en agua destilada, etanol y alcohol propílico a una concentración del 5 % y se mezcló con una loción de base acuosa disponible comercialmente (50 ml de colorante disuelto en 500 mg de loción) y se administró sobre la superficie de la piel en una capa gruesa a 31 °C. Después de una hora, el exceso de colorante se eliminó con una gasa absorbente seca, lo que dio lugar a una epidermis ligeramente teñida con acentuación de la tinción en  
30 los poros foliculares en todas las muestras. Se llevaron a cabo biopsias con perforaciones de 5 mm y las muestras se procesaron como criosecciones.

La microscopía óptica de las secciones histológicas mostró una densa tinción azul de la epidermis y de algunas glándulas sebáceas y folículos pilosos completos (figura 10). Sólo hubo una mínima tinción inespecífica de la dermis  
35 intersticial.

El azul de metileno también se administró a las glándulas sebáceas por medio de Retina Gel® (Ortho Pharmaceuticals) como vehículo portador. Típicamente, se combinó una cantidad suficiente de azul de metileno (50 ml del colorante disuelto en 500 mg de gel) con hidroxipropilcelulosa, hidroxitolueno butilado y etanol y se administró  
40 sobre la epidermis. La penetración del colorante azul de metileno en las glándulas sebáceas de la piel humana recién escindida se valoró mediante microscopía óptica, según se describe anteriormente.

**REIVINDICACIONES**

1. Un material activable mediante energía para uso en el tratamiento de un trastorno de las glándulas sebáceas, en que
- 5 a) dicho material activable mediante energía es un cromóforo, adecuado para su administración a la abertura al infundíbulo o a una unidad pilosebácea y se activa mediante una especie de energía que penetra en las capas exteriores de la epidermis, y en que
- 10 b) dicho material activable mediante energía está compuesto de tal manera que al administrarlo por vía tópica a una sección de la piel, una cantidad suficiente de dicho material infiltra los espacios alrededor del infundíbulo y se concentra selectivamente alrededor de dicho infundíbulo o infiltra la unidad pilosebácea, y en que
- 15 c) dicho tratamiento es la administración por vía tópica de dicho material activable mediante energía a una sección de la piel afectada por un trastorno de las glándulas sebáceas y la exposición de la sección de la piel a energía pulsada caracterizada por una densidad energética no superior a  $100 \text{ J/cm}^2$ , que hace que dicho material se active fototérmicamente para tratar eficazmente un trastorno de las glándulas sebáceas con una destrucción mínima o ninguna destrucción de las estructuras epidérmicas y dérmicas normales adyacentes.
- 20 2. Material activable mediante energía de acuerdo con la reivindicación 1, en que dicha energía pulsada **se caracteriza por** una duración del pulso no inferior a 0,1 ms.
3. Material activable mediante energía de acuerdo con la reivindicación 2, en que dicha energía pulsada **se caracteriza por** una duración del pulso no superior a 100 ms.
- 25 4. Material activable mediante energía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que dicha energía pulsada **se caracteriza por** una longitud de onda de entre 600 nm y 1.200 nm.
5. Material activable mediante energía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
- 30 en que dicho material activable mediante energía comprende una suspensión de partículas con un grupo que contiene un cromóforo.
6. Material activable mediante energía de acuerdo con la reivindicación 5, en que dicho material activable mediante energía comprende partículas cromóforas.
- 35 7. Material activable mediante energía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en que dicho material activable mediante energía se conduce activamente al interior de dicho espacio tisular mediante al menos uno de entre masaje, presión, ultrasonidos o iontoforesis.
- 40 8. Material activable mediante energía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que dicho grupo que contiene un cromóforo se selecciona del grupo que consta de azul de metileno, verde de indocianina y colorantes.
9. Material activable mediante energía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
- 45 en que dicho grupo que contiene un cromóforo es un material sensible a láser.
10. Material activable mediante energía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que dicho material activable mediante energía se suspende en un vehículo farmacéutico.
- 50 11. Material activable mediante energía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que dicho material activable mediante energía está compuesto para penetrar a través de una unidad pilosebácea.
12. Material activable mediante energía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que dicho material activable mediante energía está compuesto para su suministro a un sitio en un folículo, infundíbulo o glándula sebácea en una distribución localizada, de tal manera que la activación induce
- 55 i) el agrandamiento o estrechamiento de la abertura al infundíbulo,
- ii) una disminución de la producción de sebo en la glándula sebácea o



iii) la eliminación de un tapón de un poro.

13. Material activable mediante energía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,  
5 en que dicho material activable mediante energía está compuesto para su suministro a

i) espacios en los conductos capilares en dicha piel no ocupados por pelos,

ii) espacios dentro de una glándula sebácea o

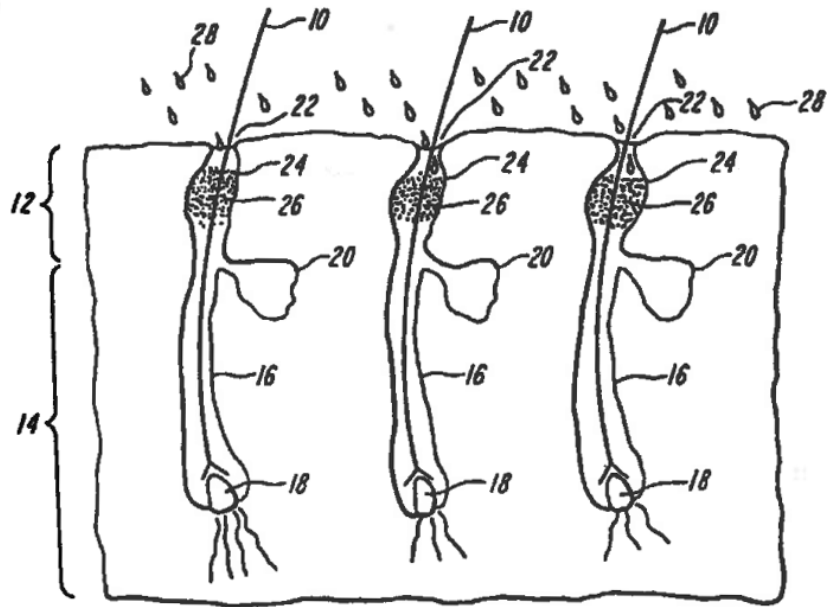
10

iii) espacios adyacentes a glándulas sebáceas.

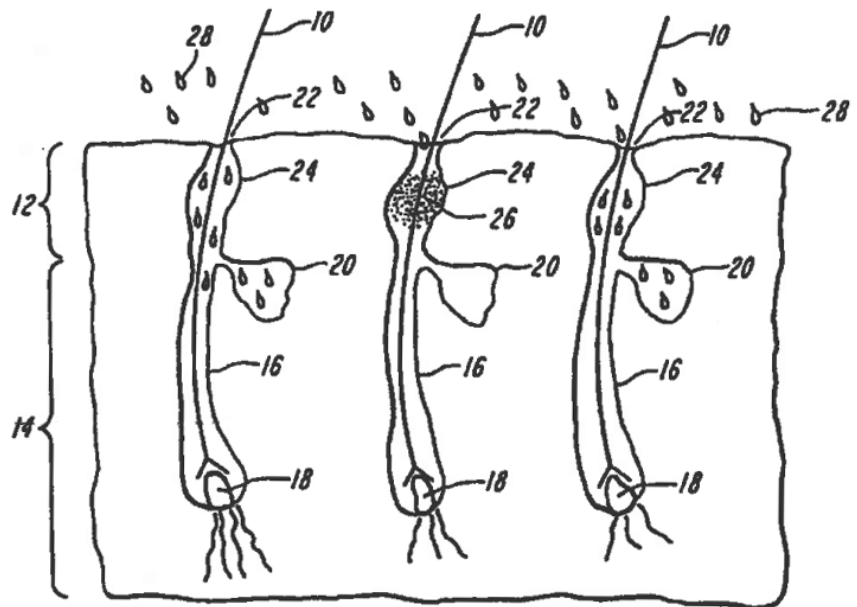
14. Material activable mediante energía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,  
en que la exposición de dicha sección de la piel a energía hace que dicho material se active fototérmicamente.

15

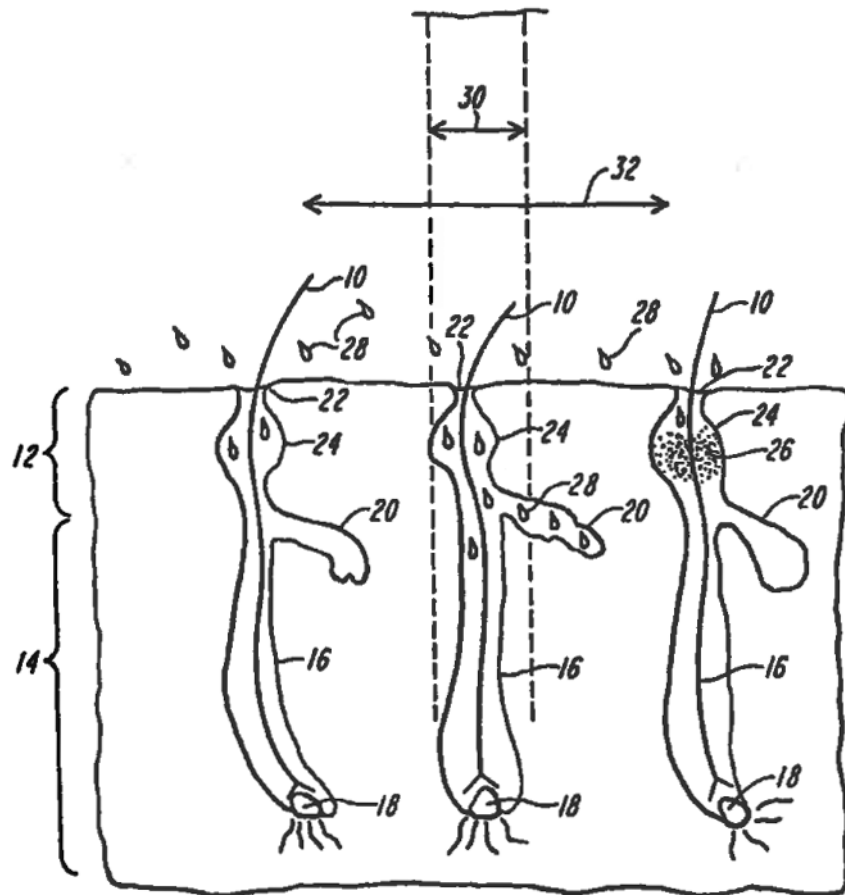
15. Material activable mediante energía de acuerdo con la reivindicación precedente, en que dicho material está combinado con un vehículo de suministro liposómico.



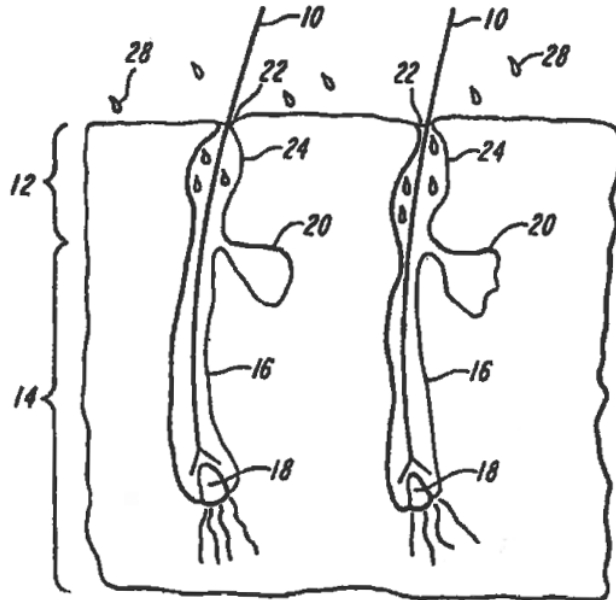
**FIG. 1**



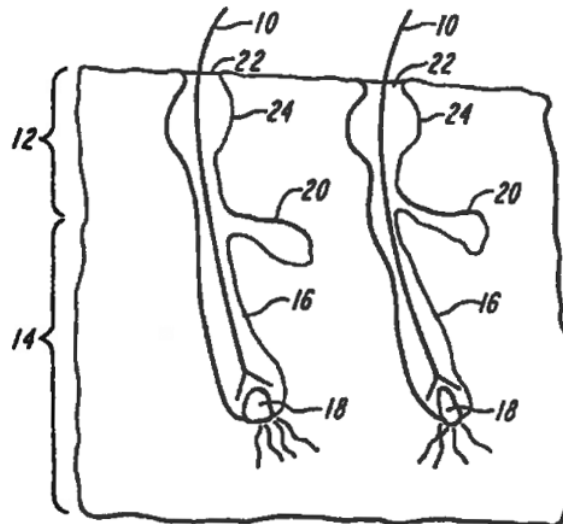
**FIG. 2**



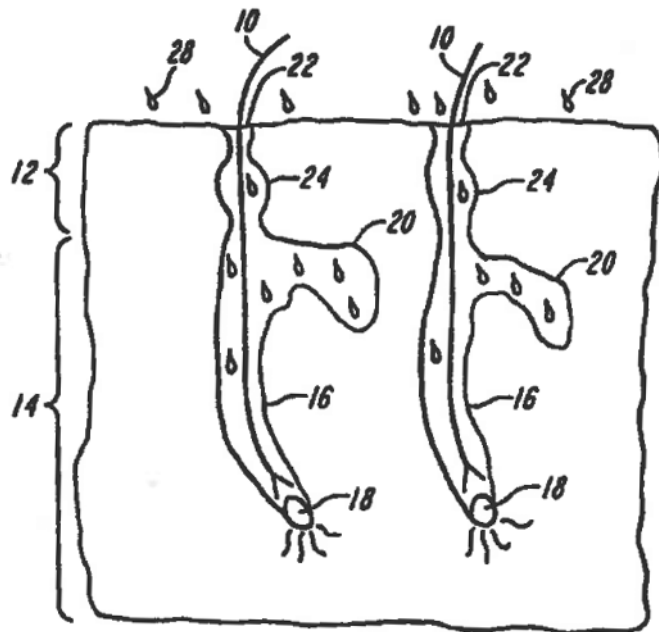
**FIG. 3**



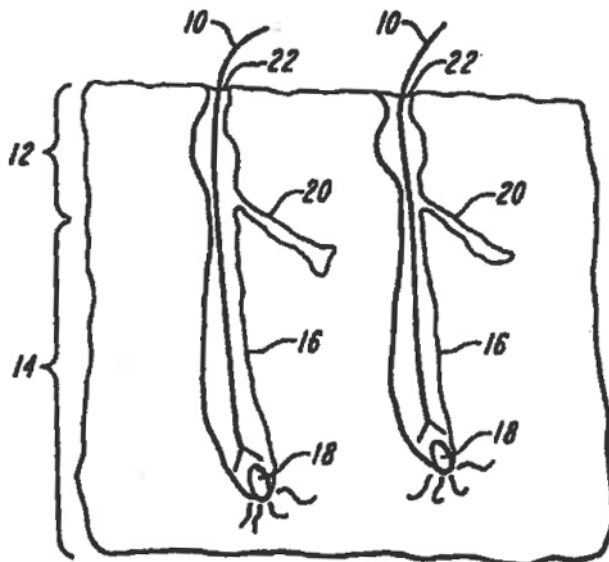
**FIG. 4A**



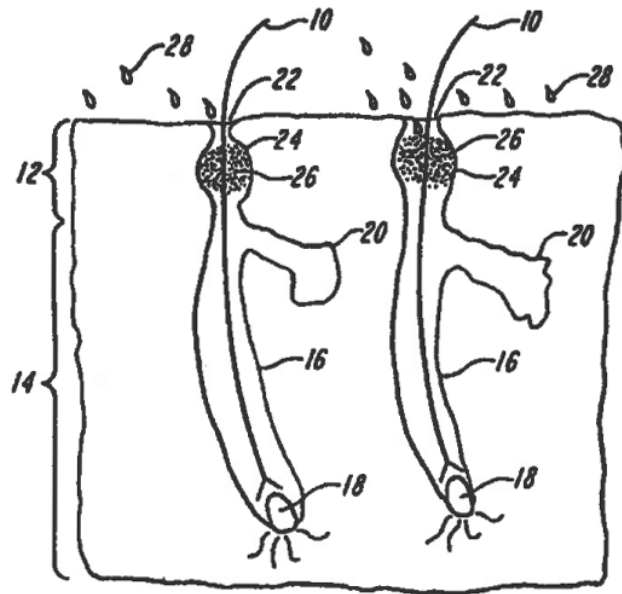
**FIG. 4B**



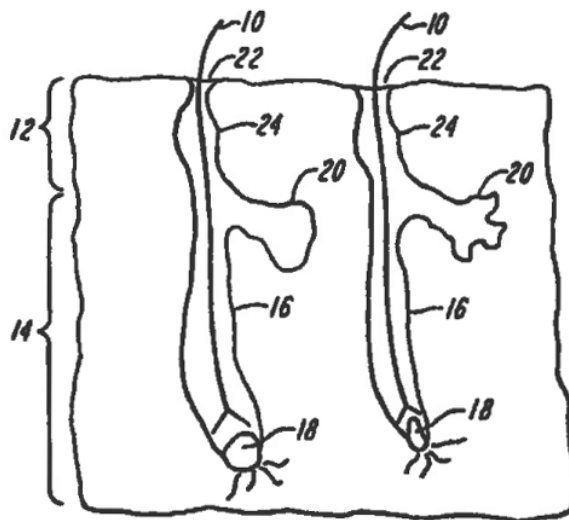
**FIG. 5A**



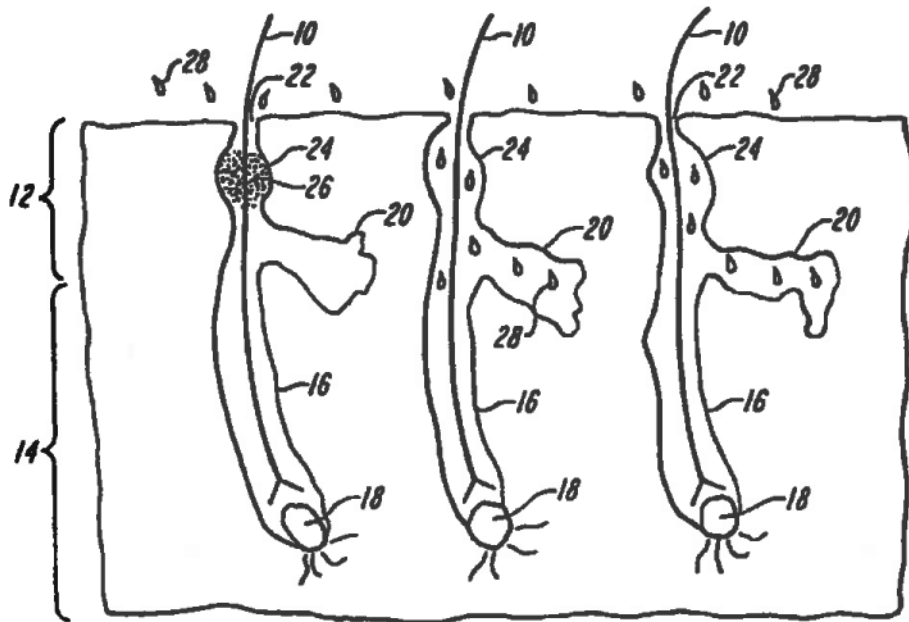
**FIG. 5B**



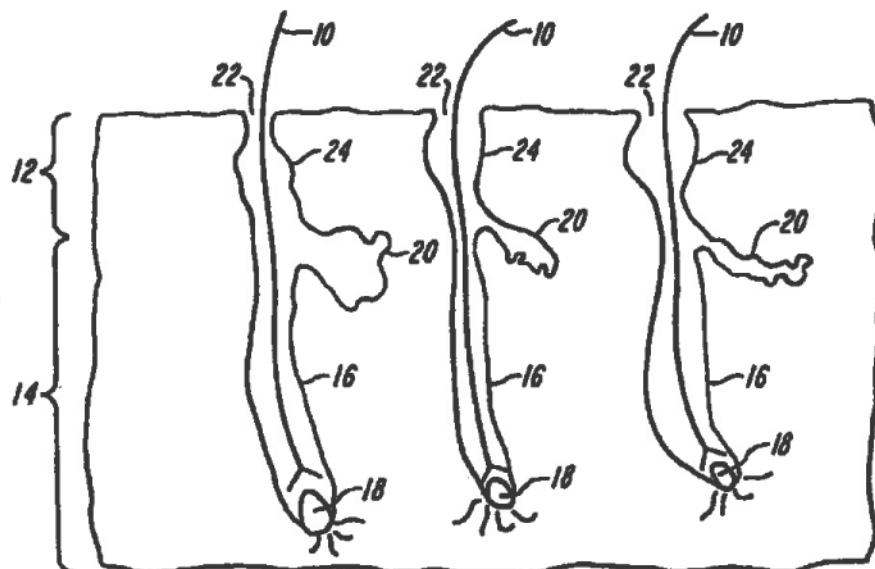
**FIG. 6A**



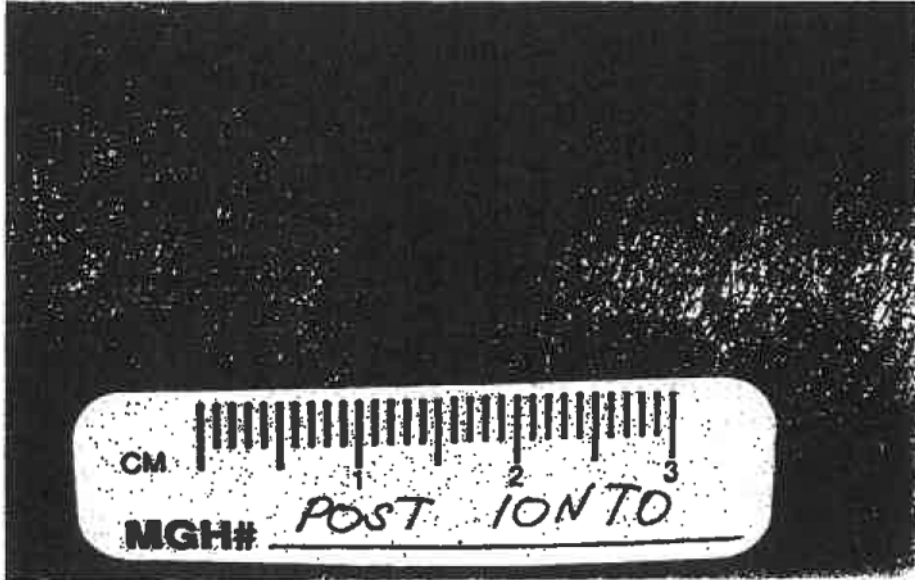
**FIG. 6B**



**FIG. 7A**



**FIG. 7B**



*FIG. 8*





***FIG. 9***



***FIG. 10***