

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 314**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7008	(2006.01)	A61K 8/22	(2006.01)
A61K 31/728	(2006.01)	A61K 8/38	(2006.01)
A61K 31/4166	(2006.01)	A61K 8/49	(2006.01)
A61K 31/352	(2006.01)	A61K 8/60	(2006.01)
A61K 31/353	(2006.01)	A61K 8/97	(2007.01)
A61K 31/403	(2006.01)	A61K 8/99	(2007.01)
A61K 33/40	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	A61P 17/10	(2006.01)
A61K 41/00	(2006.01)	A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 8/73	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009 E 16199672 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3150210**

54 Título: **Composición de rejuvenecimiento cutáneo fotoactivada oxidativa**

30 Prioridad:

07.11.2008 US 11223508 P

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

18.02.2020

73 Titular/es:

**FB DERMATOLOGY LIMITED (100.0%)
51 Bracken Road
Dublin 18, IE**

72 Inventor/es:

**PIERGALLINI, REMIGIO;
LOUPIS, NIKOLAOS y
BELLINI, FRANCESCO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 743 314 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

Composición de rejuvenecimiento cutáneo fotoactivada oxidativa

Antecedentes

(a) Campo

5 La materia descrita se refiere en general a una composición de rejuvenecimiento cutáneo para su uso en el tratamiento de una afección cutánea.

(b) Técnica anterior relacionada

10 La aplicación del rejuvenecimiento cutáneo no ablativo para recuperar, o compensar, el resultado del envejecimiento cronológico y del fotoenvejecimiento de la piel de la cara, cuello, manos y áreas expuestas del cuerpo se ha hecho extremadamente popular. Desde las exfoliaciones mecánicas y químicas originales, los médicos adoptaron rápidamente el uso del rejuvenecimiento cutáneo ablativo mediante el uso de láseres, aunque con los efectos negativos de morbilidad grave (eritema y edema) que dieron como resultado un tiempo de reposo para los pacientes. Estas desventajas contrarrestan significativamente los buenos resultados del tratamiento. Después se desarrollaron técnicas de fotorjuvenecimiento, tales como los láseres y las fuentes luz pulsada intensa (IPL) para aplicar un daño térmico en la dermis con enfriamiento, denominado rejuvenecimiento cutáneo no ablativo. Este daño térmico se localizaba en general en las capas más profundas de la piel (dermis) mientras el enfriamiento forzado ayudaba a proteger las capas superiores (y por tanto muy visibles) del daño térmico. Este rejuvenecimiento cutáneo ablativo con láser ha sido una modalidad popular para la eliminación o mejora de arrugas profundas y otros síntomas graves del envejecimiento. Los principios de la terapia ablativa se basan en la interacción de luz-tejido que aplican la cantidad óptima de daño térmico residual controlado con una ablación epidérmica precisa, por lo que provoca una respuesta de cicatrización y así se maximiza el resultado clínico mientras se minimizan los efectos secundarios y su tiempo de reposo asociado. Desafortunadamente, la formación resultante de costras, edema y eritema a largo plazo son obstáculos importantes para todos los pacientes, excepto para los más resueltos.

25 La terapia fotodinámica de la piel mediante el uso de colorantes fotoactivos, tales como Eritrosina B, Safranina O, se ha empleado para destruir bacterias, como se describió en los documentos WO 05/032459 y WO 05/021094, ambos de Albrecht et al. Los colorantes fotoactivos se emplean para destruir directamente bacterias. Las composiciones descritas en estas solicitudes de patentes carecen de oxidantes y factores de cicatrización, y no se emplean para favorecer directamente el rejuvenecimiento cutáneo. Se discuten ejemplos adicionales de técnicas fotodinámicas para el uso en la piel o el tejido en los documentos WO 2008/011707 A1, WO 99/63900 A1, Goldberg, et al. "Photodynamic Therapy in Skin Rejuvenation" en Clinics in Dermatology, 2008, vol. 28, páginas 608-613; Alster et al., "Photodynamic Therapy: Practical Cosmetic Applications", en Journal of Drugs in Dermatology, 2006, vol. 5(8), páginas 764-768, Kelly et al., "Combined Photodynamic and Photothermal Induced Injury Enhances Damage to In Vivo Model Blood Vessels" en Lasers in Surgery and Medicine, 2004, vol. 34, páginas 407-413, documentos WO 03/017824 A2, WO 01/12181 A1 y CA 2.222.027 A1.

35 Por lo tanto, existe la necesidad de acelerar y/o mejorar el rejuvenecimiento de la piel tras un tratamiento invasivo o no invasivo. La recuperación acelerada ofrece una seguridad incrementada al paciente (p.ej. una ventana reducida de infección y dolor), así como la incorporación a la tendencia de tratamientos menos agresivos y menos invasivos.

40 Por lo tanto, sería muy deseable proporcionar una composición nueva para el rejuvenecimiento de los daños cutáneos para mejorar el estado de la piel de un paciente y acelerar el proceso de cicatrización tras el establecimiento de lesiones provocadas por el envejecimiento cronológico y el fotoenvejecimiento.

Sumario

De acuerdo con la invención se describe una composición que comprende al menos un oxidante, al menos un fotoactivador capaz de activar al oxidante y al menos un factor de cicatrización elegido de ácido hialurónico, glucosamina y alantoína, para el uso en el tratamiento de una afección cutánea mediante un método que comprende
45 a) aplicar de manera tópica la composición sobre la afección cutánea de un paciente, y b) tratar dicha afección cutánea con luz actínica durante un tiempo suficiente para que dicho fotoactivador provoque la activación de dicho oxidante, en el que dicha afección cutánea se elige de acné, cicatrices de acné, rosácea, un nevo tal como nevo de Becker, nevo azul, nevo congénito, nevo pigmentado, nevo de Ota e Ito, nevo de células fusiformes pigmentadas o nevo displásico, y una lesión vascular tal como telangiectasia entramada, lentigos, hemangioma capilar, hemangioma aracniforme, marcas de nacimiento vasculares, hemangioma plano azul, hemangioma plano rojo, hemangioma plano púrpura, venas faciales rojas, venas faciales azules, venas rojas de las piernas, y venas azules de las piernas.

El oxidante es un peróxido elegido de peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida y peróxido de benzoilo y el al menos un fotoactivador comprende un colorante de xanteno.

55 La composición de rejuvenecimiento cutáneo puede comprender además al menos un agente gelificante hidrófilo.

- El agente gelificante hidrófilo se puede elegir de glucosa, almidón modificado, metil celulosa, carboximetil celulosa, propil celulosa, hidroxipropil celulosa, polímeros carbopol®, ácido algínico, alginato sódico, alginato potásico, alginato amónico, alginato cálcico, agar, carragenano, goma de algarrobo, pectina, y gelatina.
- 5 Los fotoactivadores pueden comprender además al menos uno de un colorante derivado de xanteno, un colorante azoico, una tinción biológica o un carotenoide.
- El colorante derivado de xanteno se puede elegir de un colorante de fluoreno, un colorante de fluorona, y un colorante de rodol.
- El colorante de fluoreno se puede elegir de un colorante de pironina y un colorante de rodamina.
- El colorante de pironina se puede elegir de pironina Y y pironina B.
- 10 El colorante de rodamina se puede elegir de rodamina B, rodamina G y rodamina WT.
- El colorante de fluorona se puede elegir de fluoresceína y los derivados de fluoresceína.
- El derivado de fluoresceína se puede elegir de floxina B, rosa de Bengala, y merbromina.
- El derivado de fluoresceína se puede elegir de eosina y eritrosina.
- 15 El colorante azoico se puede elegir de violeta de metilo, rojo neutro, rojo para, amaranto, carmoisina, rojo allura AC, tartrazina, naranja G, ponceau 4R, rojo de metilo, y murexida-purpurato de amonio.
- La tinción biológica se puede elegir de safranina O, fucsina básica, fucsina ácida, yoduro de 3,3' dihexilcarbocianina, ácido carmínico, y verde de indocianina.
- El carotenoide se puede elegir de crocetina, α -crocina (ácido 8,8-diapo-8,8-carotenoico), zeaxantina, licopeno, α -caroteno, β -caroteno, bixina, y fucoxantina.
- 20 El carotenoide puede estar presente en la composición en forma de una mezcla elegida de polvo de azafrán rojo, extracto de achiote y extracto de algas pardas.
- La composición de rejuvenecimiento cutáneo puede comprender además al menos un agente quelante.
- El agente quelante se puede elegir de ácido etilendiamintetraacético (EDTA) y ácido etilen glicol tetraacético (EGTA).
- 25 La composición de rejuvenecimiento cutáneo puede comprender además al menos un factor estimulante de la lipólisis.
- El factor estimulante de la lipólisis se puede elegir de cafeína y paraxantina.
- La composición para uso en el tratamiento de una afección cutánea según la presente invención puede comprender exponer la piel a luz actínica durante un periodo de alrededor de 60 segundos a alrededor de 5 minutos.
- 30 La composición para dicho uso puede comprender exponer la piel a luz actínica durante un periodo de alrededor de 60 segundos a alrededor de 5 minutos por cm^2 de área a tratar.
- La composición para dicho uso puede comprender exponer la piel a una fuente de luz actínica que está en continuo movimiento sobre el área que se está tratando.
- La composición para dicho uso puede comprender exponer la piel a luz actínica que puede ser luz visible que tiene una longitud de onda entre 400 nm y 600 nm.
- 35 Las siguientes expresiones se definen a continuación.
- La expresión "agente gelificante hidrófilo" pretende significar un material que espesa y estabiliza disoluciones, emulsiones, y suspensiones líquidas. Los agentes gelificantes hidrófilos se disuelven en líquidos y proporcionan una estructura que da al gel resultante el aspecto de materia sólida, aunque esté compuesto principalmente por un líquido. Los agentes gelificantes hidrófilos son muy similares a los espesantes.
- 40 La expresión "luz actínica" pretende significar una energía luminosa emitida desde una fuente de luz específica (lámpara, LED, o láser) y capaz de ser absorbida por la materia (p.ej. el fotoactivador definido más adelante) y producir un cambio identificable o medible cuando interacciona con él; como cambio clínicamente identificable, se puede suponer un cambio del color del fotoactivador usado (p.ej., de rojo a transparente).
- 45 El término "fotoactivador" pretende significar un compuesto químico capaz de absorber la luz actínica. El fotoactivador experimenta fácilmente una fotoexcitación, y después transfiere su energía a otras moléculas, por lo que se aumenta o acelera la dispersión de la luz, y aumenta o activa al oxidante presente en la mezcla de reacción.

El término "oxidante" pretende significar un compuesto químico que transfiere fácilmente átomos de oxígeno y oxida otros compuestos, o una sustancia que capta electrones en una reacción química redox.

La expresión "agente quelante" pretende significar un producto químico que retira iones metálicos, tales como hierro, y los mantiene en disolución.

- 5 La expresión "factor de cicatrización" pretende significar un compuesto que favorece o aumenta la cicatrización o proceso regenerativo de un tejido.

El término "lipolisis" pretende significar el proceso en el que los lípidos se descomponen en sus ácidos grasos constituyentes.

- 10 La expresión "tiempo de exposición a la luz actínica" pretende significar el tiempo que un tejido, piel o herida se expone a la luz actínica por cada aplicación de luz actínica.

La expresión "tiempo total de exposición a la luz actínica" pretende significar el tiempo acumulativo que un tejido, piel o herida se expone a la luz actínica tras varias aplicaciones de luz actínica.

- 15 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende significar una disolución de conservante, una solución salina, una solución salina isotónica (alrededor del 0,9%), o una disolución de albúmina de alrededor del 5%, suspensión, agua estéril, solución salina tamponada con fosfato, y similares. Otros agentes de tamponamiento, agentes dispersantes, y sustancias atóxicas inertes adecuadas para la administración a un paciente se pueden incluir en las composiciones de la presente invención. Las composiciones pueden ser disoluciones, suspensiones o cualquier formulación apropiada adecuada para la administración, y en general son estériles y están exentas de materia particulada indeseable. Las composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales.

- 20 El término "rejuvenecimiento" pretende significar la inversión o mitigación del proceso de envejecimiento, o cualquier otro proceso (p.ej. la abrasión provocada por una caída, quemaduras, etc.) que pueden haber dañado o provocado una acumulación de daños en macromoléculas, células, tejidos y órganos, lo que incluye la piel. El rejuvenecimiento es la reparación de cualquiera de tales daños.

- 25 El término "fotorrejuvenecimiento" pretende significar el uso de luz para la inversión o mitigación del proceso de envejecimiento, o cualquier otro proceso (p.ej. la abrasión provocada por una caída, quemaduras, etc.) que pueden haber dañado o provocado una acumulación de daños en macromoléculas, células, tejidos y órganos, lo que incluye la piel.

- 30 Las características y ventajas de la materia del presente documento serán más evidentes a la luz de la siguiente descripción detallada de las realizaciones seleccionadas, como se ilustra en las figuras adjuntas. Como se entenderá, la materia descrita y reivindicada es susceptible de modificaciones en diversos aspectos sin apartarse del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los dibujos y la descripción se deben considerar de naturaleza ilustrativa, y no restrictiva, y el alcance completo de la materia se expone en las reivindicaciones.

Descripción breve de los dibujos

- 35 La Fig. 1 ilustra que Eosina Y no afecta a la viabilidad celular. Se trataron células Hep G2 durante 24 horas con concentraciones crecientes (0,001 a 100 μ M) de Eosina Y, o se dejaron sin tratar (CTL). Se usó Estaurosporina (STS) como control positivo que induce la mortalidad celular. No se pudieron ensayar concentraciones mayores (0,5 y 1 mM) de Eosina Y, ya que el colorante interfería con el ensayo.

- 40 La Fig. 2 ilustra que Eritrosina B no afecta a la viabilidad celular. Se trataron células Hep G2 durante 24 horas con concentraciones crecientes (0,001 a 100 μ M) de Eritrosina B, o se dejaron sin tratar (CTL). Se usó Estaurosporina (STS) como control positivo que induce la mortalidad celular. No se pudieron ensayar concentraciones mayores (0,5 y 1 mM) de Eritrosina B, ya que el colorante interfería con el ensayo.

La Fig. 3 ilustra una vista transversal de piel de rata tratada o no con la composición según la presente invención junto con la exposición a luz.

- 45 **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

De acuerdo con una realización, se proporciona una composición para su uso en la piel de un paciente. Este producto acelera el rejuvenecimiento de una piel.

- 50 De acuerdo con otra realización, se proporciona una composición para su uso en un método que es una técnica fotodinámica, por lo que la composición se activa mediante la luz, lo que proporciona un efecto beneficioso a la piel y favorece el rejuvenecimiento.

La composición y el método se pueden usar para tratar los daños provocados por el envejecimiento temporal normal, así como el envejecimiento prematuro de la piel provocado por la exposición al sol. Estos daños incluyen, pero sin

limitación, el foto-envejecimiento, la hiperpigmentación, poros dilatados, irregularidades de la piel, líneas finas, decoloración de la piel oscura, daño solar, lesiones pigmentadas (p.ej. proliferaciones melanocíticas, hipermelanosis melanóticas reticulares), lesiones hiperpigmentadas (p.ej. hiperpigmentación postraumática), arrugas, flaccidez cutánea, y cicatrices.

- 5 También se puede usar para tratar una amplia diversidad de afecciones cutáneas. Estas incluyen, pero no se limitan a, acné y cicatrices de acné, rosácea. También se pueden tratar con la composición los nevos (marcas de la piel), manchas mongólicas, tales como nevo de Becker, nevo azul, nevo congénito, nevo pigmentado (lunar), nevo de Ota e Ito, nevo de células fusiformes pigmentadas, y nevo displásico.

- 10 También se pueden tratar con la composición las lesiones vasculares visibles de la piel. Estas incluyen, pero sin limitación, telangiectasia entramada, lentigos, hemangioma capilar (también denominado "manchas de De Morgan", y "hemangiomas seniles), hemangioma aracniforme (también denominado nevo aracniforme o araña vascular), lesiones vasculares tales como marcas de nacimiento vasculares, hemangioma plano azul, rojo o púrpura, venas faciales y de las piernas rojas o azules (también denominadas venas aracniformes). La composición y el método se pueden usar para ayudar en la eliminación de la mayoría de tatuajes.

- 15 La composición comprende varios principios activos seleccionados de grupos de posibles componentes. Estos diversos principios activos tienen cada uno su mecanismo de acción.

Oxidantes

- 20 La composición comprende oxidantes, en forma de un peróxido, como fuente de radicales de oxígeno. Los compuestos de peróxido son oxidantes que contienen el grupo peroxi (R-O-O-R), que es una estructura similar a una cadena que contiene dos átomos de oxígeno, los cuales están unidos entre sí, y a un radical o algún elemento. Los oxidantes adecuados para la preparación del medio activo incluyen, pero sin limitación:

- 25 El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es el material de partida para preparar peróxidos orgánicos. H_2O_2 es un agente oxidante potente, y la propiedad exclusiva del peróxido de hidrógeno es que se descompone en agua y oxígeno, y no forma ningún compuesto residual tóxico persistente. El peróxido de hidrógeno para el uso en esta composición se puede usar en un gel, por ejemplo con peróxido de hidrógeno al 6%. Un intervalo adecuado de concentración en el que se puede usar peróxido de hidrógeno en la presente composición es de alrededor del 3,5% a alrededor del 6%.

- 30 La urea-peróxido de hidrógeno (también conocido como peróxido de urea, peróxido de carbamida o percarbamida) es soluble en agua y contiene aproximadamente un 35% de peróxido de hidrógeno. El peróxido de carbamida para el uso en esta composición se puede usar en forma de un gel, por ejemplo con un 16% de peróxido de carbamida que representa un 5,6 % de peróxido de hidrógeno. Un intervalo adecuado de concentración en el que se puede usar peróxido de urea en la presente composición es de alrededor del 10% a alrededor del 16%. El peróxido de urea se descompone en urea y peróxido de hidrógeno en un modo de liberación lenta que se puede acelerar con calor o reacciones fotoquímicas. La urea liberada [carbamida, $(NH_2)CO_2$], es muy soluble en agua y es un desnaturalizante potente de proteínas. Incrementa la solubilidad de ciertas proteínas y aumenta la rehidratación de la piel y/o la mucosa.

- 35 El peróxido de benzoilo consiste en dos grupos benzoilo (ácido benzoico con el H del ácido carboxílico eliminado) unidos mediante un grupo peróxido. Se halla en los tratamientos del acné, a concentraciones que varían del 2,5% al 10%. Los grupos peróxido liberados son eficaces para destruir bacterias. El peróxido de benzoilo también estimula la renovación de la piel y la limpieza de los poros, lo que contribuye adicionalmente a disminuir el recuento bacteriano y reducir el acné. El peróxido de benzoilo se descompone en ácido benzoico y oxígeno tras el contacto con la piel, ninguno de los cuales es tóxico. Un intervalo adecuado de concentración en el que se puede usar peróxido de benzoilo en la presente composición es de alrededor del 2,5% a alrededor del 5%.

Se debería evitar la inclusión de otras formas de peróxidos (p.ej. peróxidos orgánicos o inorgánicos) debido a su toxicidad incrementada y a su reacción impredecible con la transferencia de energía fotodinámica.

- 45 Fotoactivadores:

Los fotoactivadores transfieren energía luminosa a los oxidantes. Según la invención, el al menos un fotoactivador comprende un colorante de xanteno.

- 50 Los fotoactivadores adecuados pueden ser colorantes (o tinciones) fluorescentes, aunque también se pueden incluir en la composición otros grupos de colorantes o colorantes (colorantes biológicos e histológicos, colorantes alimentarios, carotenoides). La combinación de fotoactivadores puede incrementar la foto-absorción por las moléculas combinadas de colorantes y aumentar la absorción y la selectividad de la foto-biomodulación. Esto crea múltiples posibilidades de generar nuevas mezclas de fotoactivadores fotosensibles y/o selectivos.

- 55 Una característica ventajosa de un fotoactivador es la fluorescencia incrementada. En las realizaciones de la presente invención, la reemisión de luz en el espectro verde a amarillo sería ventajosa, ya que es un intervalo de longitudes de onda muy penetrante, con una gran absorción en la sangre. Esto confiere un incremento intenso en el

flujo sanguíneo, la vasodilatación y los fenómenos angiocinéticos. Los fotoactivadores adecuados incluyen, pero sin limitación:

Derivados de xanteno:

5 Los colorantes derivados de xanteno se han usado y ensayado durante mucho tiempo en todo el mundo. Muestran una toxicidad baja y una fluorescencia incrementada. El grupo del xanteno consiste en 3 subgrupos que son: a) los fluorenos; b) fluoronas; y c) los rodolos.

10 El grupo de los fluorenos comprende las pironinas (p.ej. pironina Y y B) y las rodaminas (p.ej. rodamina B, G y WT). Dependiendo de la concentración usada, las pironinas y rodaminas pueden ser tóxicas, y su interacción con la luz puede conducir a una toxicidad incrementada. Se sabe que se dan efectos similares para el grupo de colorantes de rodol.

El grupo de fluoronas comprende el colorante fluoresceína y los derivados de la fluoresceína.

15 La fluoresceína es un fluoróforo usado habitualmente en microscopía con un máx. de absorción de 494 nm y un máx. de emisión de 521 nm. La sal disódica de fluoresceína se conoce como D&C Yellow 8. Tiene una fluorescencia muy elevada, pero se fotodegrada rápidamente. Las mezclas de fluoresceína con otros fotoactivadores tales como verde de indocianina y/o polvo de azafrán rojo conferirán una fotoabsorción incrementada a estos otros compuestos.

20 El grupo de eosinas comprende Eosina Y (tetrabromofluoresceína, rojo ácido 87, D&C Red 22) con un máx. de abs. a 514-518 nm, tiñe intensamente de rojo el citoplasma de las células, el colágeno, las fibras musculares y los eritrocitos; y Eosina B (rojo ácido 91, eosina escarlata, dibromo-dinitrofluoresceína), con las mismas características de tinción que Eosina Y. Se puede usar eosina Y, eosina B o una mezcla de ambas, debido a su sensibilidad a los espectros de luz usados: luz azul de espectro amplio, luz azul a verde y luz verde. Sus propiedades de tinción de tejidos y biopelículas y su baja toxicidad también son ventajosas. Tanto eosina Y como eosina B tiñen los eritrocitos, y así confieren a la composición de la presente invención propiedades hemostáticas (controla el flujo o detiene el flujo de sangre), e incrementan la aplicación selectiva de la luz a los tejidos blandos de la lesión o herida durante la aplicación de la composición.

25 Floxina B (2,4,5,7 tetrabromo 4,5,6,7 tetraclorofluoresceína, D&C Red 28, rojo ácido 92) es un colorante rojo derivado de fluoresceína que se usa para la desinfección y destoxicación de aguas residuales por medio de la fotooxidación. Tiene un máx. de abs. de 535-548 nm. También se usa como intermedio para producir fármacos y colorantes fotosensibles.

30 Eritrosina B (rojo ácido 51, tetrayodofluoresceína) es un colorante alimentario de fluorona de color rosa-cereza, basado en carbón, usado como tinción biológica, y como biopelícula y agente revelador de placa dental, con un máx. de abs. de 524-530 nm en disolución acuosa. Está sometido a fotodegradación. La eritrosina también se usa en ciertas realizaciones debido a su fotosensibilidad hacia los espectros de luz usados y a su capacidad de teñir biopelículas. La inclusión de eritrosina se debería favorecer cuando se usa la composición en bolsillos profundos de tejido infectado o contaminado, tales como bolsillos periodontales en la terapia periodontal.

35 El rosa de Bengala (4,5,6,7 tetracloro 2,4,5,7 tetrayodofluoresceína, rojo ácido 94) es un colorante biológico azuladorosa brillante con un máx. de absorción de 544-549 nm, que se ha usado como colorante, tinción biológica y agente auxiliar de diagnóstico. También se usa en química sintética para generar oxígeno singlete a partir de oxígeno triplete.

40 Merbromina (mercurocromo) es una sal disódica organo-mercúrica de fluoresceína con un máx. de abs. de 508 nm. Se usa como antiséptico.

Colorantes azoicos:

45 Los colorantes azoicos (o diazoicos) comparten el grupo N-N, denominado grupo azo. Se usan principalmente en química analítica o como colorantes alimentarios, y no son fluorescentes. Los colorantes azoicos adecuados incluyen: Violeta de metilo, rojo neutro, rojo para (pigmento rojo 1), amaranto (Azorrubina S), Carmoisina (azorrubina, rojo alimentario 3, rojo ácido 14), rojo allura AC (FD&C 40), tartrazina (FD&C Yellow 5), naranja G (naranja ácido 10), Ponceau 4R (rojo alimentario 7), rojo de metilo (rojo ácido 2), murexida-purpurato de amonio.

Tinciones biológicas:

Las moléculas colorantes usadas habitualmente en los protocolos de tinción de materiales biológicos también se pueden incluir como fotoactivadores. Las tinciones biológicas adecuadas incluyen:

50 Safranina (Safranina O, rojo básico 2) también es un colorante azoico, y se usa en histología y citología. Es una tinción de contraste clásica en un protocolo de tinción de Gram.

Fucsina (básica o ácida) (hidrocloruro de rosanilina) es un colorante biológico magenta que puede teñir bacterias y se ha usado como antiséptico. Tiene un máx. de abs. de 540-555 nm.

Yoduro de 3,3' dihexilcarbocianina (DiOC6) es un colorante fluorescente usado para teñir el retículo endoplásmico, las membranas de vesículas y las mitocondrias de las células. Muestra toxicidad fotodinámica; cuando se expone a luz azul, tiene una fluorescencia verde.

5 Ácido carmínico (rojo ácido 4, rojo natural 4) es una hidroxiantrapurina glucosídica roja obtenida de manera natural de la cochinilla.

El verde de indocianina (ICG) se usa como agente auxiliar de diagnóstico para la determinación del volumen sanguíneo, el gasto cardíaco, o la función hepática. ICG se une intensamente a los eritrocitos, y cuando se usa en mezcla con fluoresceína, incrementa la absorción de la luz azul a verde.

Carotenoides

10 Los colorantes carotenoides también pueden actuar como fotoactivadores.

El polvo de azafrán rojo es un compuesto que contiene carotenoides naturales. El azafrán es una especia obtenida de *crocus sativus*. Se caracteriza por un sabor amargo y un aroma similar a yodoformo o heno; esto está provocado por los compuestos picrocrocina y safranal. También contiene el colorante carotenoide crocina, que proporciona su color amarillo-rojo característico.

15 El azafrán contiene más de 150 compuestos diferentes, muchos de los cuales son carotenoides: mangicrocina, zeaxantina, licopeno, y diversos α - y β -carotenos, que muestran una buena absorción de la luz y una actividad biológica beneficiosa. Además, el azafrán puede actuar como un agente de transferencia de fotones y como un factor de cicatrización. El color del azafrán es el resultado principalmente de α -crocina (ácido 8,8 diapo-8,8-carotenoide). El polvo de azafrán rojo seco es muy sensible a los niveles fluctuantes del pH, y rápidamente se descompone químicamente en presencia de luz y agentes oxidantes. Es más resistente al calor. Los datos muestran que el azafrán tiene propiedades anticarcinógenas, inmunomoduladoras y antioxidantes. En cuanto a la absorbancia, se determina que la longitud de onda de los fotones específica de crocina es 440 nm (luz azul). Tiene un color rojo intenso, y forma cristales con un punto de fusión de 186 °C. Cuando se disuelve en agua forma una disolución naranja.

25 Crocetina es otro compuesto de azafrán que se descubrió que exhibía una acción antilipídica y estimulaba la penetración del oxígeno en diferentes tejidos. De manera más específica se observó una oxigenación incrementada de las células endoteliales de los capilares. Se observó un incremento de la oxigenación de los músculos y la corteza cerebral, y condujo a una tasa de supervivencia incrementada en animales de laboratorio con choque hemorrágico inducido o enfisema.

30 El achiote es una especia que contiene como constituyente principal (70-80%) el carotenoide bixina, que exhibe propiedades antioxidantes relevantes.

El β -caroteno también exhibió características adecuadas.

Fucoxantina es un constituyente de las algas pardas con una capacidad pronunciada de fotosensibilización de reacciones redox.

35 Factores de cicatrización:

Los factores de cicatrización comprenden compuestos que favorecen o aumentan la cicatrización o el proceso regenerativo de los tejidos en el sitio de aplicación de la composición. Durante la fotoactivación de la composición, existe un incremento de la absorción de moléculas en el sitio de tratamiento por parte de la piel o la mucosa. Se observa un aumento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento durante un periodo de tiempo prolongado. Un incremento del drenaje linfático y un posible cambio del equilibrio osmótico debido a la interacción dinámica de las cascadas de radicales libres se puede incrementar o incluso fortalecer con la inclusión de factores de cicatrización. Los factores de cicatrización adecuados incluyen, pero sin limitación:

45 Ácido hialurónico (hialuronano, hialuronato): es un glucosaminoglicano no sulfatado, distribuido de manera generalizada en todos los tejidos conectivos, epiteliales y neuronales. Es uno de los componentes principales de la matriz extracelular, y contribuye significativamente a la proliferación y migración celular. El hialuronano es un componente importante de la piel, en la que está implicado en la reparación tisular. Aunque es abundante en las matrices extracelulares, contribuye a la hidrodinámica de los tejidos, al movimiento y la proliferación de las células, y participa en un amplio número de interacciones de los receptores de la superficie celular, en particular aquellas que incluyen el receptor primario CD44. Las enzimas hialuronidasas degradan hialuronano. Existen al menos siete tipos de enzimas similares a hialuronidasas en seres humanos, varias de las cuales son inhibidores tumorales. Los productos de degradación del ácido hialurónico, los oligosacáridos y el ácido hialurónico de peso molecular muy bajo, exhiben propiedades proangiogénicas. Además, los estudios recientes muestran que los fragmentos de hialuronano, pero no el hialuronano nativo de masa molecular elevada, pueden inducir respuestas inflamatorias en los macrófagos y las células dendríticas en la lesión tisular. El ácido hialurónico es muy adecuado para las aplicaciones biológicas dirigidas a la piel. Debido a su elevada biocompatibilidad, se usa para estimular la

regeneración tisular. Los estudios actuales demostraron que el ácido hialurónico que aparece en las etapas tempranas de la cicatrización crea físicamente espacio para los leucocitos que median en la respuesta inmunitaria. Se usa en la síntesis de andamiajes biológicos para las aplicaciones de cicatrización de heridas y en el tratamiento de arrugas.

- 5 Glucosamina: es uno de los monosacáridos más abundantes en los tejidos humanos y un precursor en la síntesis biológica de proteínas glicosiladas y lípidos. Se usa habitualmente en el tratamiento de la osteoartritis. La forma habitual usada de glucosamina es su sal de sulfato. La glucosamina muestra varios efectos, que incluyen una actividad antiinflamatoria, la estimulación de la síntesis de proteoglicanos y la síntesis de enzimas proteolíticas. Un intervalo adecuado de concentración en el que se puede usar glucosamina en la presente composición es de
10 alrededor del 1% a alrededor del 3%.

Alantoína: es un diureido del ácido glioxílico. Tiene un efecto queratolítico, incrementa el contenido de agua de la matriz extracelular, aumenta la descamación de las capas superiores de células cutáneas muertas (apoptóticas), y favorece la proliferación de la piel y la cicatrización de heridas.

Además, el azafrán puede actuar como un agente de transferencia de fotones y como un factor de cicatrización.

- 15 Agentes quelantes:

Los agentes quelantes se pueden incluir para favorecer la eliminación de la capa de barrillo dentinario en bolsillos infectados cerrados y lesiones difíciles de alcanzar; actúan como secuestrante de iones metálicos y como tampón. Los agentes quelantes adecuados incluyen, pero sin limitación:

- 20 Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA): Es un aminoácido, usado para secuestrar iones metálicos di- y trivalentes. EDTA se une a los metales por medio de 4 grupos carboxilato y 2 grupos amina. EDTA forma complejos especialmente fuertes con Mn(III), Fe(III), Cu(III), Co(III). Previene la agregación de las plaquetas y la formación de coágulos de sangre. Se usa en la terapia endodóntica como agente de eliminación de la capa de barrillo dentinario durante la instrumentación. Se usa para tamponar disoluciones.

- 25 El ácido etilen glicol tetraacético (EGTA) está relacionado con el EDTA, pero con una afinidad mucho mayor hacia el calcio que hacia los iones de magnesio. Es útil para producir disoluciones tampón que imitan el medio del interior de las células vivas, y se emplea a menudo en odontología, de manera más específica en endodoncia, en la eliminación de la capa de barrillo dentinario.

Factores estimulantes de la lipólisis:

- 30 Se pueden incluir factores estimulantes de la lipólisis para el uso de la composición en aplicaciones cosméticas, tales como el tratamiento de arrugas.

La cafeína y el derivado metabólico de la cafeína, paraxantina, pueden incrementar el proceso de la lipólisis para liberar glicerol y ácidos grasos al torrente sanguíneo.

Agentes gelificantes hidrófilos

- 35 La composición de rejuvenecimiento cutáneo también puede contener uno o más agentes gelificantes hidrófilos. El agente gelificante hidrófilo aumenta la consistencia de la composición y contribuye a facilitar la aplicación de la composición en la piel o el área herida. Además, cuando se usa con peróxido de hidrógeno (H₂O₂), puede contribuir a la liberación lenta de H₂O₂, y proporciona una reacción más inmediata porque se puede usar directamente H₂O₂ puro. El agente gelificante hidrófilo adecuado incluye, pero sin limitación, glucosa, almidón modificado, metil
40 celulosa, carboximetil celulosa, propil celulosa, hidroxipropil celulosa, polímeros carbopol®, ácido alginico, alginato sódico, alginato potásico, alginato amónico, alginato cálcico, agar, carragenano, goma de algarrobo, pectina, y gelatina.

Uso de la composición

- 45 La inclusión de compuestos fotosensibles adecuados y la activación con una fuente de luz de una longitud de onda adecuada, conduce a la aceleración del proceso de descomposición de la fuente de peróxido (el oxidante) y las otras reacciones que tienen lugar, por medio de un fenómeno fotodinámico. Los colorantes incluidos se iluminan mediante fotones de una cierta longitud de onda y se excitan hasta un estado de energía superior. Cuando los electrones excitados del fotoactivador vuelven a un estado de energía inferior, emiten fotones con un nivel de energía inferior, por lo que se provoca la emisión de luz de una longitud de onda más larga (desplazamiento de Stokes). En el medio
50 adecuado, mucha de esta transferencia de energía se transfiere al oxígeno o al peróxido de hidrógeno reactivo y provoca la formación de radicales de oxígeno, tales como el oxígeno singlete.

Se cree que el oxígeno singlete y otras especies reactivas de oxígeno generadas mediante la activación de la composición funcionan de una manera hormética. Es decir, se provoca un efecto beneficioso para la salud mediante la exposición baja a estímulos normalmente tóxicos (p.ej. oxígeno reactivo), estimulando y modulando las rutas de respuesta al estrés en las células de los tejidos seleccionados como objetivo. La respuesta endógena a los radicales

libres generados de manera exógena (especies de oxígeno reactivo) se modula con una capacidad de defensa incrementada contra los radicales libres exógenos, e induce la aceleración de la cicatrización y los procesos regenerativos. Además, la activación de la composición producirá además un efecto antibacteriano. La sensibilidad extrema de las bacterias a la exposición a radicales libres hace de la composición de la presente invención una composición bactericida *de facto*.

El posible mecanismo de acción debería ser un fenómeno de señalización redox fortalecido que dé como resultado un proceso de transducción de señales acentuado en el que las células conviertan un tipo de señal en otro; los "segundos mensajeros" activados inducen una "cascada de señales" que comienza con un estímulo relativamente pequeño que genera una gran respuesta por medio de una amplificación monitorizada biológicamente de tales señales. Estos mecanismos complejos actúan posiblemente implicando fenómenos angiogénicos por medio de la activación de factores de crecimiento.

Este método se podría describir como una forma de terapia fotodinámica. Sin embargo, a diferencia de otras técnicas fotodinámicas, en las que los fotoactivadores se incorporan en la estructura del tejido, en el presente método, el material fotoactivo está en contacto simple con el tejido y actúa cuando se activa mediante la luz, como un "dispositivo fotodinámico" que interacciona químicamente con el tejido. Además, la luz actínica penetra en el tejido, y la luz que es emitida por el fotoactivador (luz de una longitud de onda más larga) también es absorbida por el tejido.

Se puede usar cualquier fuente de luz actínica. Puede ser adecuado cualquier tipo de lámpara halógena, LED o lámpara de arco voltaico, o láser. La característica principal de las fuentes adecuadas de luz actínica será que emiten luz de una longitud de onda (o longitudes de onda) adecuadas para activar el o los fotoactivadores presentes en la composición. En una realización, se usa un láser de argón. En otra realización, se usa un láser de titanil fosfato de potasio (KTP) (p.ej. un láser GreenLight™). En otra realización, un dispositivo de fotocurado LED es la fuente de luz actínica. En otra realización, la fuente de luz actínica es una fuente de luz visible que tiene una longitud de onda entre 400 y 600 nm. Además, la fuente de luz actínica debería tener una densidad de potencia adecuada. La densidad de potencia adecuada para las fuentes de luz sin colimación (LED, lámparas halógenas o de arco voltaico) están en el intervalo de alrededor de 900 mW/cm² a alrededor de 2000 mW/cm². La densidad de potencia adecuada para las fuentes de luz láser está en el intervalo de alrededor de 0,5 mW/cm² a alrededor de 0,8 mW/cm².

La duración de la exposición a la luz actínica dependerá de la superficie del área tratada, y del tipo de lesión, traumatismo o herida que se va a tratar. La fotoactivación de la composición puede tener lugar en segundos o incluso en fracciones de segundo, pero un periodo prolongado de exposición es beneficioso para aprovechar el efecto sinérgico de la luz absorbida, reflejada y reemitida en la composición de la presente invención y su interacción con el tejido a tratar. En una realización, el tiempo de exposición a la luz actínica del tejido, piel o herida en la que se ha aplicado la composición de rejuvenecimiento cutáneo es un periodo de entre 60 segundos y 5 minutos. En otra realización, el tiempo de exposición a la luz actínica del tejido, piel o herida en la que se ha aplicado la composición de rejuvenecimiento cutáneo es un periodo de entre 60 segundos y 5 minutos por cm² del área a tratar, de forma que el tiempo total de exposición de 10 cm² sería de entre 10 minutos y 50 minutos. En otra realización, la fuente de luz actínica está en continuo movimiento sobre el área tratada durante el tiempo adecuado de exposición. En otra realización, se llevan a cabo múltiples aplicaciones de la composición de rejuvenecimiento cutáneo y de la luz actínica. En ciertas realizaciones, el tejido, piel o herida se expone a la luz actínica al menos dos, tres, cuatro, cinco o seis veces. En ciertas realizaciones, se da una aplicación nueva de la composición de rejuvenecimiento cutáneo antes de la exposición a la luz actínica.

Ejemplos

EJEMPLO I

Se preparó una composición de rejuvenecimiento cutáneo ejemplar mezclando los siguientes componentes:

Oxidante	Fotoactivadores	Factor(es) de cicatrización
Peróxido de carbamida (16%)	Eritrosina B (0,5%) Eosina B (0,25%) Polvo de azafrán rojo (0,25%)	Sulfato de glucosamina (3%) Ácido hialurónico (3%)

El oxidante (4 mL) y los factores de cicatrización (1,5 mL) se mezclaron y después se combinaron con los fotoactivadores (1 mL). La composición resultante se aplicó en la piel de un paciente, y se activó con luz actínica proporcionada mediante un dispositivo de fotocurado LED (luz azul). La composición se retiró tras el tratamiento.

EJEMPLO II

Se preparó una segunda composición de rejuvenecimiento cutáneo ejemplar mezclando los siguientes componentes:

Oxidante	Fotoactivadores	Factor(es) de cicatrización
Peróxido de carbamida (16%)	Fluoresceína Verde de indocianina Polvo de azafrán rojo (0,25%)	Sulfato de glucosamina (3%) Ácido hialurónico (3%)

5 El oxidante (4 mL) y los factores de cicatrización (1,5 mL) se mezclaron y después se combinaron con los fotoactivadores (1 mL). La composición resultante se aplicó en la piel de un paciente, y se activó con luz actínica proporcionada mediante un dispositivo de fotocurado LED (luz azul). La composición se retiró tras el tratamiento.

10 Esta segunda composición ejemplar usa el colorante fluoresceína como fotoactivador para otros colorantes (verde de indocianina y polvo de azafrán rojo) presentes en la composición. La adición de una pequeña cantidad de fluoresceína a la disolución de verde de indocianina y de polvo de azafrán rojo provocó la reemisión de luz a longitudes de onda que activaron los otros compuestos colorantes y mejoraron el tratamiento incrementando los criterios clínicos establecidos de absorción/reemisión.

15 El verde de indocianina se une bien a la hemoglobina y ayuda en la absorción selectiva de energía por los tejidos, y también ayuda en la selección como objetivo de estos tejidos con las cascadas generadas de radicales libres. Además, esta mezcla de fotoactivadores es capaz de hacer fluorescente al azafrán rojo, lo que de nuevo mejora los fenómenos fotodinámicos y bioestimulantes.

EJEMPLO III

20 Se estudió la toxicidad de los fotoactivadores Eosina Y y Eritrosina B midiendo la citotoxicidad de estos compuestos sobre las células humanas. Se trataron células Hep G2 de carcinoma hepatocelular humano con una morfología epitelial durante 24 horas con concentraciones crecientes (0,001 a 100 µM) de Eosina Y o Eritrosina B, y se determinó la supervivencia celular. Las concentraciones crecientes de Eosina Y (Fig. 1) o Eritrosina B (Fig. 2) no afectaron a la viabilidad celular en comparación con las células sin tratar. Se usó estaurosporina (STS) como control positivo para inducir la mortalidad celular, y provocó un efecto dependiente de la dosis (Figs. 1 y 2). Se obtuvieron resultados similares midiendo la muerte celular mediante la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH). Por lo tanto, 25 ni Eosina Y ni Eritrosina B provocaron una mortalidad celular incrementada.

EJEMPLO IV

Rejuvenecimiento cutáneo en un modelo animal

30 Varios estudios de la tecnología fotodinámica (PDT) han mostrado los efectos estimuladores de PDT sobre tipos celulares, especialmente la formación del precursor de colágeno y de las enzimas asociadas al desarrollo celular. La presente invención ofrece medios de rejuvenecimiento cutáneo que se pueden usar para tratar grandes áreas superficiales sin efectos adversos significativos.

35 Se llevó a cabo un estudio en ratas Wistar para determinar el efecto de la composición de la presente invención en presencia de luz en un modelo cutáneo animal, mediante el uso de un modelo de colgajo de piel. Mediante el uso de una plantilla de 3 cm por 9 cm (3x9) de plexiglás, se trazó un colgajo sobre la piel dorsal con un marcador quirúrgico, tomando como límites los ángulos inferiores de las escápulas y los huesos superiores de la pelvis. Se cortó un colgajo de patrón aleatorio puro con base craneal mediante el uso de técnicas estériles y se elevó a través de la fascia profunda, que incluye la fascia superficial, el panículo carnoso, el tejido subcutáneo y la piel. Para minimizar la contracción de la piel y simular la piel humana, se retiró una capa subcutánea de 0,5 cm del panículo carnoso desde los bordes de la herida. Durante una hora, se colocó una barrera impermeable (p.ej. una lámina de silicona) entre el colgajo y su sitio donante para eliminar la posibilidad de apoyo del lecho de la herida. Después se retiró la lámina, el colgajo volvió a su posición original y los bordes del colgajo se cerraron quirúrgicamente mediante el uso de sutura de nailon 4/0 de una manera discontinua. Inmediatamente tras el cierre del colgajo, se revistió el pedículo del colgajo con 13,5 g de formulación de gel (0,5 g/cm²) y se irradiaron. Los controles no recibieron tratamiento. Se tuvo cuidado de distribuir uniformemente la pomada a lo largo de todo el colgajo. La formulación de gel se preparó el mismo día 40 del experimento. Para el grupo de Gel + Luz, los animales se trataron con la formulación de gel y el colgajo se irradió durante 3 minutos con una lámpara LED. 45

Con respecto a la Fig. 3, los resultados muestran un grosor dérmico incrementado y la formación de colágeno nuevo en la piel tratada con la composición de la presente invención frente a la piel sin tratar. Este resultado apoya el papel de la composición de la presente invención en la estimulación de mejores resultados en el proceso de

rejuvenecimiento cutáneo.

Las realizaciones y ejemplos presentados en la presente memoria son ilustrativos de la naturaleza general de la materia reivindicada, y no son limitantes. Los expertos en la técnica entenderán cómo se pueden modificar fácilmente estas realizaciones y/o adaptarlas para las diversas aplicaciones y de diversas maneras sin apartarse del alcance de la materia reivindicada.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende al menos un oxidante, al menos un fotoactivador capaz de activar al oxidante y al menos un factor de cicatrización, para el uso en el tratamiento de una afección cutánea mediante un método que comprende:
- 5 a) aplicar de manera tópica la composición sobre la afección cutánea de un paciente, y
- b) tratar dicha afección cutánea con luz actínica durante un tiempo suficiente para que dicho fotoactivador provoque la activación de dicho oxidante,
- 10 donde la afección cutánea se elige de acné, cicatrices de acné, rosácea, un nevo tal como nevo de Becker, nevo azul, nevo congénito, nevo pigmentado, nevo de Ota e Ito, nevo de células fusiformes pigmentadas y nevo displásico, y una lesión vascular seleccionada entre telangiectasia entramada, lentigos, hemangioma capilar, hemangioma aracniforme, marcas de nacimiento vasculares, hemangioma plano azul, hemangioma plano rojo, hemangioma plano púrpura, venas faciales rojas, venas faciales azules, venas rojas de las piernas, y venas azules de las piernas;
- donde el al menos un oxidante es peróxido;
- 15 donde el al menos un fotoactivador comprende un colorante de xanteno; y
- donde el al menos un factor de cicatrización se elige de ácido hialurónico, glucosamina y alantoína.
2. La composición para el uso según la reivindicación 1, en la que el peróxido se selecciona del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno del 3,5% al 6% de la composición total, peróxido de carbamida del 10% al 16% de la composición total y peróxido de benzoilo del 2,5% al 5% de la composición total.
- 20 3. La composición para el uso según la reivindicación 1 o 2, que comprende además al menos un agente gelificante hidrófilo seleccionado de glucosa, almidón modificado, metil celulosa, carboximetil celulosa, propil celulosa, hidroxipropil celulosa, polímeros carbopol(RTM), ácido algínico, alginato sódico, alginato potásico, alginato amónico, alginato cálcico, agar, carragenano, goma de algarrobo, pectina, y gelatina.
4. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el fotoactivador comprende además al menos uno de un colorante derivado de xanteno, un colorante azoico, una tinción biológica o un carotenoide.
- 25 5. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el fotoactivador comprende además floxina B, eosina B, rosa de Bengala, fluoresceína, eritrosina B, rodamina B, rodamina G, rodamina WT, una mezcla de polvo de azafrán rojo, extracto de achiote y extracto de algas pardas, safranina O, fucsina básica, fucsina ácida, yoduro de 3,3' dihexilcarbocianina, ácido carmínico, verde de indocianina, crocetina, α-crocina (ácido 8,8-diapo-8,8-carotenoico), zeaxantina, licopeno, α-caroteno, β-caroteno, bixina, fucoxantina, violeta de metilo, rojo neutro, rojo para, amaranto, carmoisina, rojo allura AC, tartrazina, naranja G, ponceau 4R, rojo de metilo, murexida-purpurato de amonio, pironina Y y pironina B.
- 30 6. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición comprende además al menos un agente quelante seleccionado de ácido etilendiamintetraacético (EDTA) y ácido etilen glicol tetraacético (EGTA).
- 35 7. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición comprende además al menos un factor estimulante de la lipólisis seleccionado de cafeína y paraxantina.
8. La composición para el uso según las reivindicaciones 1 a 7, en la que el tiempo de dicho tratamiento es de aproximadamente 60 segundos a aproximadamente 5 minutos.
- 40 9. La composición para el uso según la reivindicación 8, en la que el tiempo de dicho tratamiento es de aproximadamente 60 segundos a aproximadamente 5 minutos por cm² de área a tratar.
10. La composición para el uso según la reivindicación 9, en la que dicha luz actínica es luz visible que tiene una longitud de onda entre aproximadamente 400 nm y aproximadamente 600 nm.

45

Fig. 1

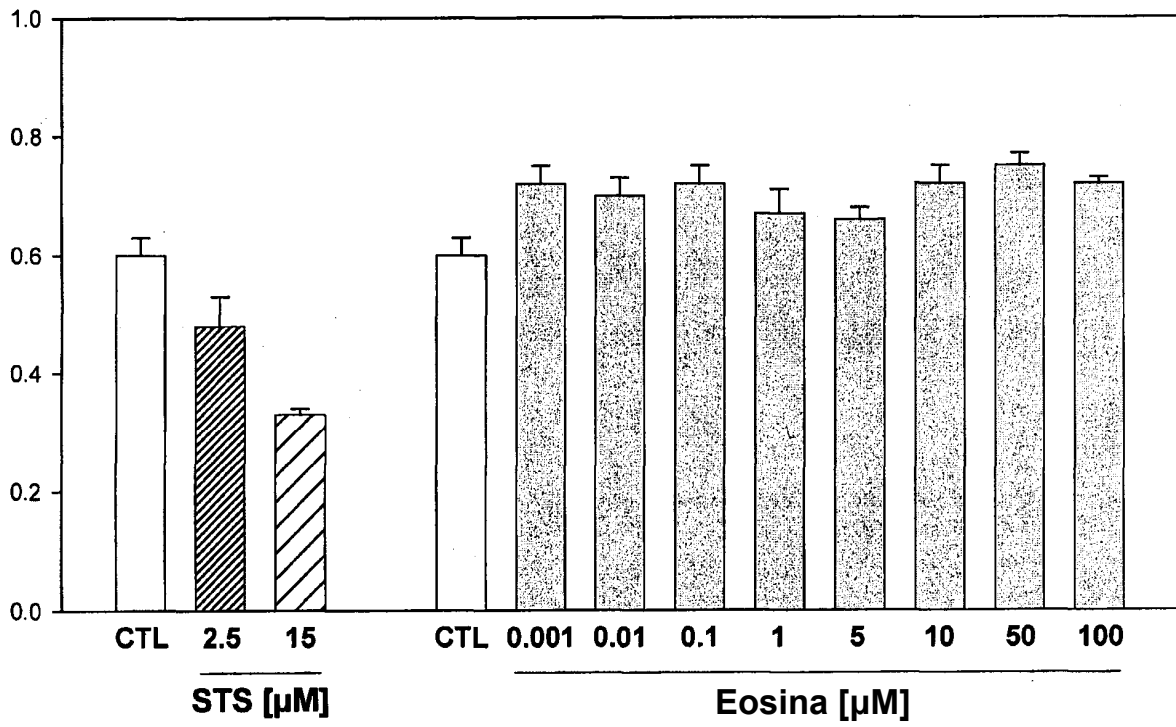


Fig. 2

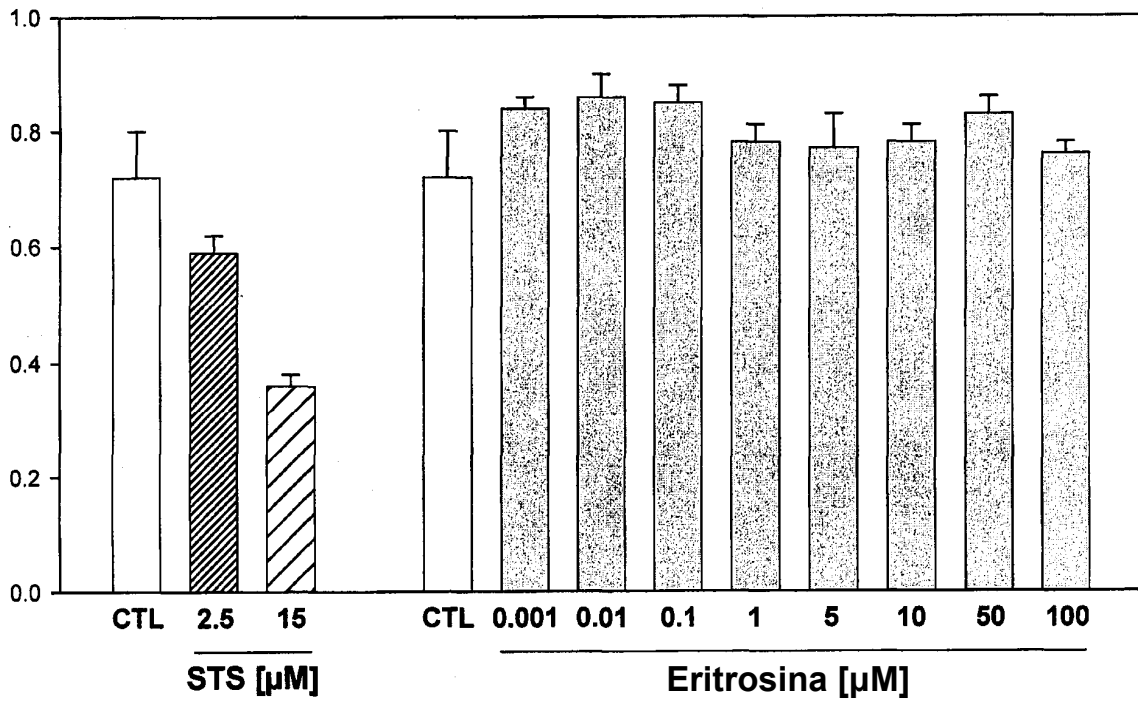


Fig. 3

