

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 753**

51 Int. Cl.:

**A61Q 17/04** (2006.01)  
**A61K 8/44** (2006.01)  
**A61K 8/67** (2006.01)  
**A61K 31/197** (2006.01)  
**A61P 17/10** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61K 31/593** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2018 E 20176944 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024 EP 3725374**

54 Título: **Composición de filtro solar**

30 Prioridad:

**06.02.2017 NO 20170179**

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

**10.10.2024**

73 Titular/es:

**3SKIN AS (100.0%)  
Kapellveien 39b  
0487 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**SOLER, ANA;  
WARLOE, TROND y  
PENG, QIAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 981 753 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 filtro solar

5 Antecedentes de la invención:

La piel forma el órgano más grande del cuerpo humano. La piel consta de 3 capas, a saber, la epidermis, la dermis y la piel subcutánea. La epidermis es la capa epitelial superior de la piel. Actúa como una barrera física, evitando la pérdida de agua del cuerpo y evitando la entrada de sustancias y organismos al cuerpo.

10 La epidermis consta de epitelio escamoso estratificado, es decir, consta de capas de células aplanadas. La piel, el cabello y las uñas están queratinizados, lo que significa que tienen una superficie hidrófuga endurecida y muerta hecha de la proteína queratina. La epidermis comprende tres tipos principales de células, a saber, queratinocitos (células de la piel), melanocitos (células productoras de pigmento) y células de Langerhans (células inmunitarias). La célula de Merkel es una cuarta célula epidérmica menos prevalente.

15 Los queratinocitos maduran y se diferencian con la acumulación de queratina a medida que se mueven hacia afuera. Forman cuatro o cinco estratos distintos, que son (i) el estrato córneo (capa córnea) con células duras muertas y secas, (ii) el estrato granuloso (capa granular) con células que contienen gránulos basófilos y separadas hacia afuera del estrato córneo por el delgado stratum lucidum, (iii) el Stratum spinulosum (capa de células espinosas) en el que las células se aplanan cada vez más a medida que se mueven hacia arriba y (iv) el Stratum basale (capa basal) con células regenerativas columnares (altas).

20 La membrana basal es una estructura especializada que se encuentra entre la epidermis y la dermis.

25 La dermis es el tejido conectivo fibroso o la capa de soporte de la piel. Las fibras principales son fibras de colágeno y elastina que están entrelazadas. El subcutis es la capa de grasa inmediatamente debajo de la dermis y la epidermis. El subcutis se compone principalmente de células grasas (adipocitos), nervios y vasos sanguíneos. Se crean nuevas células epiteliales de piel en la capa inferior de la piel, el estrato granuloso. Con el tiempo, las células migran a la superficie de la piel y se vuelven más ácidas. Durante su viaje de 30 días, mueren y se saturan de queratina. La queratina y los lípidos asociados son importantes porque protegen la piel de los elementos externos.

30 Muchos factores pueden contribuir al deterioro de la apariencia cosmética de la piel, incluidas enfermedades, lesiones, factores ambientales, edad, niveles hormonales, medicamentos, materiales aplicados o ingeridos externamente, afecciones genéticas o una combinación de estos y otros factores. El deterioro del aspecto cosmético de la piel relacionado con la edad es un factor universal. Este deterioro puede verse en irregularidades o anomalías en la piel que pueden aparecer como, por ejemplo, arrugas y líneas finas, adelgazamiento de la piel, piel seca, pigmentación alterada, como decoloración o hiperpigmentación de la piel, y/o pérdida de firmeza y elasticidad, es decir, mayor laxitud (flacidez).

35 El fotoenvejecimiento, también conocido como dermatoheliosis, es un término utilizado para los cambios característicos inducidos por la exposición crónica a los rayos UVA y UVB.

40 Muchas composiciones cosméticas se comercializan como capaces de reducir los signos visibles del envejecimiento. La eficacia de los cosméticos antienvjecimiento depende en parte del ingrediente activo o los ingredientes allí contenidos. Los ingredientes comúnmente utilizados en cosméticos antienvjecimiento incluyen antioxidantes, exfoliantes, agentes humectantes, proteínas y péptidos, enzimas y cofactores.

45 Sin embargo, sigue existiendo un deseo continuo entre los consumidores y los fabricantes de cosméticos de mejorar aún más los productos para el cuidado de la piel, aumentando y mejorando los beneficios que pueden obtenerse mediante la aplicación de una composición.

Exposición del estado de la técnica

55 A continuación, se analiza la técnica anterior que proporciona información de antecedentes y/o explica algunos de los supuestos mecanismos por los cuales las composiciones de las presentes composiciones pueden ejercer sus efectos. Debe apreciarse que esta técnica anterior fue identificada por los inventores con una mente inventiva, o identificada en una búsqueda realizada con conocimiento de la invención. Por lo tanto, esta exposición no debe tomarse como un reconocimiento de que cualquiera o todos estos asuntos forman parte de la base del estado de la técnica o eran de conocimiento general común en el campo relevante para la presente divulgación tal como existía antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud. Además, la técnica anterior fue analizada por los inventores con una mente inventiva, por lo que esta exposición no refleja cómo una persona sin imaginación puede analizar la técnica anterior.

65 La terapia fotodinámica (TFD) para pacientes con cáncer se ha convertido en una nueva modalidad de tratamiento clínico importante en los últimos 25 años. La TFD implica la administración de un fotosensibilizador o profármaco

fotosensibilizador de localización de tumores y la posterior activación del fotosensibilizador por la luz.

Normalmente, el ácido 5-aminolevulínico (ALA) se administra como profármaco, que es metabolizado para promover la acumulación de protoporfirina IX fluorescente (PpIX). PpIX es un fotosensibilizador eficaz.

La TFD puede usarse para tratar cánceres de piel, en cuyo caso la administración es típicamente tópica. Por lo general, se aplica una crema que contiene ALA en la región de la piel relevante. Esta capa de crema puede cubrirse durante un período de oclusión, y la región de la piel se expone posteriormente a la luz, provocando fotodaño inducido por oxígeno singlete en la región. La cantidad de ALA en la crema suele ser del 5 al 20 % en peso. Por ejemplo, el conocido Levulan™ Kerastick™ (de DUSA Pharmaceuticals, Inc., 25 Upton Drive, Wilmington, MA 01887) contiene aproximadamente 20 % en peso de ALA. El conocido gel Ameluz™ (de Biofrontera de Hemmelrather Weg 201, D-51377 Leverkusen, Alemania) contiene aproximadamente un 10 % en peso de ALA.

La fuente de luz utilizada en la mayoría de los casos es un láser, normalmente con una longitud de onda de aproximadamente 630 nm.

La TFD es un tratamiento médico que puede tener efectos secundarios desagradables, que pueden incluir, por ejemplo, enrojecimiento y/o sensación de pinchazo o ardor. Por lo general, durante aproximadamente 2 días después de que se haya aplicado el ALA, el paciente debe tener cuidado de no exponer las áreas tratadas a la luz. Por ejemplo, la información del paciente que proporciona en relación con Levulan™ Kerastick™ advierte que los pacientes deben evitar la exposición de los sitios de tratamiento fotosensible a la luz solar o luz interior brillante durante al menos 40 horas después de la aplicación de Levulan™ Kerastick™. También establece que la exposición puede dar lugar a una sensación de pinchazo y/o ardor y puede causar eritema o edema de las lesiones. Advierte que los filtros solares no protegerán contra las reacciones de fotosensibilidad causadas por la luz visible.

Así, la terapia fotodinámica (TFD) se basa en un fotosensibilizador activado por luz que incluye porfirinas, que es inducido por ácido 5-aminolevulínico (ALA). Como se ilustra en la Figura 8, en el primer paso de la ruta biosintética del hemo, el ALA se forma a partir de glicina y CoA de succinilo. Mediante una serie de pasos, el ALA se convierte finalmente en protoporfirina IX. El último paso de la ruta de biosíntesis del hemo es la incorporación de hierro en la protoporfirina IX (PpIX, un potente fotosensibilizador) y tiene lugar en las mitocondrias bajo la acción de la enzima limitante de la velocidad, ferroquelatasa. Al agregar ALA exógeno, el equilibrio de la ruta puede alterarse y, por lo tanto, las diversas porfirinas naturales (PpIX en particular) pueden acumularse debido a la capacidad limitada y/o la baja actividad de la ferroquelatasa.

La desaminasa de porfobilinógeno es otra enzima de la vía de síntesis del hemo. Su actividad es mayor en células proliferativas; mientras que la de la ferroquelatasa es menor, por lo que las porfirinas se acumulan con un alto grado de selectividad en estas células (Peng Q. *et al.*, Cancer, 1997; 79:2282-308. Peng Q. *et al.*, Photochem Photobiol, 1997; 65:235-51). Esta modalidad establecida se usa convencionalmente para tratar ciertas enfermedades de la piel y también afecciones de la piel significativamente fotodañadas. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la PDT actúa, entre otras cosas, a través de especies citotóxicas de oxígeno reactivo (ROS).

Un efecto de TFD depende de la dosis de TFD, que a su vez está determinada por las cantidades de un fotosensibilizador y dosis de luz. Generalmente, una dosis alta de PDT genera un alto nivel de ROS para eliminar las células/tejidos enfermos; mientras que una dosis baja de TFD parece producir un nivel bajo de ROS que, según un estudio *in vitro*, parece estimular la proliferación celular (Blázquez-Castro A, *et al.*, Photochem Photobiol Sci. 2014; 13:1234-40,

Un estudio de Pan Q, *et al.*, Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2011; 52:1723-34 sugiere que sugieren que el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a niveles bajos promueve la adhesión celular, la migración y la cicatrización de heridas en las células o tejidos de la córnea. Day RM., *et al.*, Dose Response. 2006; 3:425-42 también consideró el efecto del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> exógeno. Peplow PV, *et al.*, Photomedicine and Laser Surgery. 2012; 30:118-48 informó que la TFD mejoró los resultados de curación en varios modelos animales de heridas, pero principalmente tuvo un efecto inhibitorio sobre las células *in vitro*.

Los ungüentos o composiciones de protección solar convencionales se basan en el efecto de bloqueo de los rayos UV de diversos compuestos ("Eficacia fotoprotectora y fotoestabilidad de quince productos de protección solar que tienen la misma etiqueta SPF sometidos a la luz solar natural". Hojerová J. *et al.*, Int. J. Pharm. 2011), y tales compuestos se combinan consecuentemente con vehículos para crear composiciones de protección solar que se aplicarán sobre la piel como una capa protectora para evitar quemaduras solares y otros efectos dañinos en las células de la piel por la radiación UV del sol, entre otras cosas, en la condición de las células de la piel. Sin embargo, si se someten a una radiación ultravioleta prolongada, las células de la piel pueden transformarse en estados de enfermedad tales como queratosis actínica, displasia, cánceres de piel no melanoma y cáncer de melanoma.

La patente de Estados Unidos n.º 5.520,905 propuso una preparación cosmética o dermatológica que comprende ácido 5-aminolevulínico (ALA) como ingrediente activo para ser utilizado, entre otros, como composición de filtro solar. La única composición probada fue un gel de acrilato simple que comprende 5 % de ALA.

Otra técnica anterior relacionada con la adición de ALA y PpIX y Vit. D que también se ocupa principalmente de la acción terapéutica fotodinámica de tales combinaciones se enumera a continuación.

5 Maytin, Edward V.; Anand, Sanjay; Atanaskova, Natasha; Wilson, Clara; Dept. of Dermatology, Lerner Res. Inst., Cleveland Clinic, Cleveland, OH, 44915, USA; "Vitamin D as a potential enhancer of aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer"; Proceedings of SPIE (2010), 7551 (Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XIX).

10 Chen, Xiaofeng; Wang, Chunlei; Teng, Lei; Liu, Yaohua; Chen, Xin; Yang, Guang; Wang, Ligang; Liu, Huailei; Liu, Ziyi; Zhang, Dongzhi; Zhang, Yongxiang; Guan, Hongpeng; Li, Xianfeng; Fu, Changyu; Zhao, Boxian; Yin, Fei; Zhao, Shinguang; Dept. of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Peop. Republ. Of China; "Calcitriol enhances 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence and the effect of photodynamic therapy in human glioma"; Acta Oncologica (2014), 53(3), 405-413.

15 Anand, Sanjay; Hasan, Tayyaba; Edward V, Department of Biological Engineering (Lerner Research Institute) Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; American Association for Cancer Research, "Mechanism of Differentiation - Enhanced Photodynamic Therapy for Cancer: Upregulation of Coproporphyrinogen Oxidase by C/EBP Transcription Factors", Molecular Cancer Therapeutics (2013), 12(8), 1638-1650,

20 Vallinayagam, Ramakrishnan; Weber, Joanne; Neier, Reinhard; Institut de Chimie, Université de Neuchâtel, CH-2009, Switzerland; American Chemical Society; "Novel bioconjugates of aminolevulinic acid with vitamins. Organic Letters (2008), 10(20), 4453-4455.

25 Se conoce la mejora de la producción de PpIX en las células de la piel mediante la introducción simultánea de vitamina D y ALA en las células de la epidermis (Nobuyuki *et al.*: "Vitamin D Enhances ALA-Induced Protoporphyrin IX Production and Photodynamic Cell Death in 3-D Organotypic Cultures of Keratinocytes", J. of Invest. Dermatology (2007) 127, 925-934). Sin embargo, este efecto se sugirió en la muerte de células fototóxicas en la terapia fotodinámica mejorada con vitamina D y no como una forma de crear una composición transdérmica que bloquee el sol, y podría interpretarse como un alejamiento de la inclusión de ALA y Vit. D3 en combinación con la piel en una composición para ser añadida a la piel y posteriormente sometida a radiación.

Divulgación de la invención

35 La presente invención proporciona composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de daños cutáneos por radiación ultravioleta, y kits, tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento o la prevención de daños cutáneos por radiación ultravioleta, comprendiendo dicha composición:

40 (a) ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o una sal de adición de ácido del mismo;  
(b) vitamina D3 (Vit. D3); y  
(c) un agente protector UVA y/o UVB.

45 en donde dicho 5-ALA o sal de adición de ácido del mismo está presente en una cantidad del 0,1 al 2,0 % en peso de la composición, y en donde dicha vitamina D3 está presente en una cantidad del 0,0001 al 0,005 % en peso de la composición.

50 Las composiciones para su uso proporcionadas en el presente documento son activas contra el daño cutáneo por radiación ultravioleta (radiación UV) y sequedad, envejecimiento, formación de tejido cicatricial e imperfecciones; mientras bloquea simultáneamente la radiación UV (ultravioleta) dañina de los rayos solares y suministra Vit. D3 a la piel.

55 Por "derivado de ALA" descrito en el presente documento se entiende un precursor de porfirina. Un precursor de porfirina es cualquier compuesto que cuando se añade exógenamente a un sujeto conduce a la acumulación de porfirinas, preferiblemente PpIX. El precursor de porfirina preferiblemente tiene una estructura y funcionalidad similar a ALA. Puede seleccionarse preferiblemente entre una sal de ALA, un éster de ALA o una sal de éster de ALA. El éster puede ser cualquier éster dermatológico y/o farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el éster metílico o éster hexílico. Los ésteres y sales de ALA adecuados son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por la publicación WO2002010120, WO199101727, WO199628412 y WO 2005092838. La sal puede ser cualquier sal dermatológica y/o farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, la sal de clorhidrato, la sal de ácido sulfónico o la sal derivada de ácido sulfónico, preferiblemente la sal de clorhidrato. Por tanto, se selecciona preferiblemente entre ALA-HCl, éster metílico de ALA HCl y éster hexílico de ALA HCl.

65 El término "ALA" se usa aquí para referirse al ácido 5-aminolevulínico, a menos que se indique lo contrario; también se usa como una abreviatura conveniente para una sal del ácido 5-aminolevulínico. El ALA se usará típicamente en forma de sal, por lo que debe entenderse que la sal, particularmente la sal clorhidrato de ALA, es particularmente

preferida. Cuando se desea explícitamente hacer referencia a ácido 5-aminolevulínico, sin incluir una sal del mismo, se utiliza el término "forma de ácido libre de ALA" o "ALA libre".

5 El ALA está presente en una cantidad del 0,1 al 2,0 por ciento en peso (% en peso) de la composición, o de 0,1 al 1,0 % en peso.

10 Por tanto, el ALA puede estar presente en una cantidad de al menos 0,1 % en peso, de al menos 0,11 % en peso, al menos 0,12 % en peso, al menos 0,13 % en peso, al menos 0,14 % en peso, al menos 0,15 % en peso, al menos 0,16 % en peso, al menos 0,17 % en peso, al menos 0,18 % en peso, al menos 0,19 % en peso, al menos 0,2 % en peso, al menos 0,25 % en peso, al menos 0,3 % en peso, al menos 0,4 % en peso, al menos 0,5 % en peso, al menos 0,6 % en peso, al menos 0,7 % en peso, al menos 0,8 % en peso, al menos 0,9 % en peso o al menos 1,0 % en peso y/o no más de 2,0 % en peso, o no más de 1,5 % en peso.

15 Visto alternativamente, puede estar presente en una cantidad de 2,0 % en peso, aproximadamente 1,5 % en peso, aproximadamente 1,0 % en peso, aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 0,8 % en peso, aproximadamente 0,7 % en peso, aproximadamente 0,6 % en peso, aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 0,4 % en peso, aproximadamente 0,3 % en peso, aproximadamente 0,2 % en peso, o aproximadamente 0,1 % en peso.

20 Por "dosis baja" se entiende no más del 2 % en peso, no más del 1 % en peso o no más del 0,5 % en peso. Por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de 0,1 a 1,0 % en peso, 0,1-0,5, 0,1-0,4, 0,1-0,3 o 0,1-0,2 % en peso.

25 Sin pretender imponer ninguna teoría, los inventores creen que cuando la piel se expone a la luz solar, una dosis baja de ALA puede estimular la proliferación/regeneración de uno o más tipos de células cutáneas, lo que puede dar como resultado una mejora cosmética.

30 Por "dosis media" se entiende en este documento no más del 2,0 % en peso, y preferiblemente más del 0,1 % en peso, más del 0,2 % en peso, más del 0,3 % en peso, más del 0,4 % en peso, más del 0,5 % en peso, más del 0,6 % en peso, más del 0,7 % en peso, más del 0,8 % en peso, más del 0,9 % en peso, más del 1,0 % en peso, más del 1,2 % en peso, más del 1,5 % en peso, más del 1,8 % en peso o más del 1,9 % en peso. Por ejemplo, puede estar presente en una cantidad del 1 al 2 % en peso.

35 Sin pretender imponer ninguna teoría, los inventores creen que, cuando la piel se expone a la luz solar, una dosis media de ALA puede inhibir, dañar y/o matar uno o más tipos de células cutáneas que proliferan y/o se inflaman de forma anormal.

40 Los pasajes anteriores se refieren a la cantidad de ALA en la composición. Debe apreciarse que si el ALA está presente como una sal, que será preferiblemente el caso, la cantidad de ALA libre presente en la composición será menor. Por ejemplo, 100 mg de clorhidrato de ácido aminolevulínico equivalen a 78 mg de ALA libre. El % en peso indicado aquí es preferiblemente el % en peso de la sal clorhidrato de ALA. Si se usa una sal diferente de ALA, entonces debe estar presente en una cantidad que proporcione una cantidad correspondiente de ALA libre.

45 Como se mencionó anteriormente, para la TDF, el ALA está presente típicamente en una cantidad de 5-20 % en peso, por lo que este intervalo, en la técnica anterior, se considera terapéutico. Una composición que comprende una cantidad más pequeña de una porfirina, un análogo de porfirina y/o un precursor de una porfirina o un análogo de porfirina tal como ALA puede denominarse, por lo tanto, "subterapéutica". "Subterapéutico" se usa en el presente documento para referirse a una cantidad de no más del 2,0 % en peso, preferiblemente menos del 1,5 o menos del 1 % en peso. Por tanto, el término "subterapéutico" se utiliza en este documento para indicar que la cantidad es insuficiente para ser utilizada eficazmente en la TFD convencional. Como resultará evidente a partir de la descripción de este documento, los presentes inventores han determinado que, sin embargo, una cantidad de ALA de no más del 2 % en peso puede ser eficaz en el tratamiento de ciertas afecciones tales como la queratosis actínica. Por tanto, sorprendentemente se ha determinado que una cantidad "subterapéutica" de ALA, en algunas realizaciones, puede ser terapéuticamente eficaz. También se ha determinado sorprendentemente que una cantidad subterapéutica de ALA, en algunas realizaciones, puede ser cosméticamente eficaz; por ejemplo, puede ser eficaz para tratar o prevenir el envejecimiento de la piel.

El colecalfiferol también se conoce como vitamina D3.

60 La vitamina D3 (Vit. D3) puede estar presente en una cantidad de 0,0001 a 0,005 % en peso (% en peso) de la composición. Preferiblemente, la cantidad es de al menos 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009 o 0,001 y/o no más de 0,005, 0,004, 0,003 o 0,002 % en peso. Por ejemplo, la Vit. D3 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0001-0,0005 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,0001-0,0002 % en peso.

65 El agente protector UVA y/o UVB puede ser cualquier agente que proporcione protección a la piel contra los UVA y/o UVB cuando se aplica tópicamente sobre la piel. Preferiblemente, la composición puede comprender 2 agentes más

de este tipo, por ejemplo, una mezcla de al menos 3, 4, 5 o 6 de tales agentes, que comprende preferiblemente al menos un agente protector UVA y al menos un agente protector UVB.

5 El agente puede ser un agente protector de UV de amplio espectro que protege contra los rayos UVA y UVB. Por ejemplo, puede ser un absorbente de UV de amplio espectro con dos picos de absorción, uno a UVB (por ejemplo, 303 nm) y otro a UVA (por ejemplo, 344 nm), como drometrizol trisiloxano (INCI), un derivado de benzotriazol lipofílico.

10 El agente puede ser, por ejemplo, un agente que absorbe UVA y/o UVB. Alternativamente y/o además, el agente puede ser un agente que refleje los rayos UVA y/o UVB. El agente protector UVA y/o UVB es preferiblemente un agente orgánico, en lugar de uno inorgánico. Preferiblemente, la composición comprende poco o ningún agente protector inorgánico UVA y/o UVB.

15 Un agente protector UVA y/o UVB puede seleccionarse, por ejemplo, de a) ácidos p-aminobenzoicos, sus ésteres y derivados (por ejemplo, p-dimetilaminobenzoato de 2etilhexilo); b) ésteres de metoxicinamato (por ejemplo, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, p-metoxicinamato de 2-etoxietilo o a,p-di-(p-metoxicinamoil)-a'-(2etilhexanoil)-glicerina; c) benzofenonas (por ejemplo, oxibenzona o dioxibenzona); d) dibenzoilmetanos, tales como 4-(terc-butil)-4'-metoxidibenzoilmetano; e) ácido 2-fenilbencimidazol-5 sulfónico y sus sales; f) alquil-ss, ss-difenilacrilatos, por ejemplo alquil α-ciano-ss, ss-difenilacrilatos tales como octocrileno; g) triazinas, tales como 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2-etil-hexil-1-oxi)-1,3,5 triazina; h) derivados de alcanfor, tales como alcanfor de metilbencilideno; i) salicilatos, tales como salicilato de etilhexilo, homosalato o salicilato de octilo; j) mezclas de los mismos. Otros agentes protectores UVA y/o UVB preferidos incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en dietilhexilbutamido triazona, bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, benzoato de dietilamino hidroxibenzoil hexilo, butil-metoxidibenzoilmetano, metilen-bis-benzotriazoiltetrametilfenol, polisilicona-15, drometrizol trisiloxano, octil triazona, bemotrizinol, ecamsule y mezclas de los mismos. Por ejemplo, se prefiere una combinación de butil metoxidibenzoilmetano (avobenzona), octocrileno, drometrizol trisiloxano, octil triazona, bemotrizinol, y/o ecamsule.

20

25

30 El agente protector UVA y/o UVB, o combinaciones de los mismos, puede estar presente en una cantidad suficiente para hacer que la composición sea eficaz como composición de filtro solar. El agente o combinación de agentes puede estar presente en una cantidad de 0,1 a 50 % en peso de la composición, por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 4 o 5 % en peso y preferiblemente no más del 50, 40, 30, 25, 20, 18, 15, 12 o 10 % en peso. Por ejemplo, la composición puede comprender aproximadamente 1-10 agentes protectores UVA y/o UVB diferentes, cada uno de los cuales puede estar presente independientemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 10 % en peso.

35 Por ejemplo, la composición puede comprender butil metoxidibenzoilmetano al 5,0 % p/p, octocrileno al 4,5 % p/p, drometrizol trisiloxano al 4,0 % p/p, octil triazona al 2,5 % p/p, bemotrizinol al 2,0 % p/p y/o ecamsule 1,5 % p/p.

Por tanto, la composición para su uso proporcionada en este documento puede ser una composición de filtro solar. También puede ser una composición farmacéutica.

40 La composición se puede formular opcionalmente combinando (a) ALA o una sal de adición de ácido del mismo como se define en el presente documento; (b) la vit D3 como se ha definido en el presente documento; y (c) una composición de filtro solar convencional. La composición de filtro solar convencional puede seleccionarse de cualquier composición de filtro solar adecuada. Los ejemplos adecuados incluyen los mencionados en otras partes de este documento, La Roche-Posay Anthelios xl, Actinica Galderma 50+ y Cosmica 50.

45

50 Por "composición de filtro solar" se entiende una composición que comprende una cantidad suficiente de uno o más agentes protectores UVA y/o UVB para proteger la piel humana de los efectos nocivos de la exposición al sol, particularmente los rayos UVA y/o UVB, cuando se aplica correctamente a dicha piel humana. Es bien conocido que la duración de la protección varía dependiendo, entre otras cosas, del tipo y concentración de los agentes protectores UVA y/o UVB presentes en la composición de filtro solar. Por tanto, la composición de filtro solar puede tener, por ejemplo, un factor de protección solar (SPF) de al menos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 100. Alternativamente y/o, además, puede tener una clasificación UVA de al menos una, 2, 3, 4 o 5 estrellas. Se prefiere un SPF de al menos 15, 30 o 50 y una clasificación UVA de al menos 4 o 5.

55 Como se analiza más adelante, la composición proporcionada para su uso en el presente documento puede ser una composición transdérmica y/o puede estar incluida, por ejemplo, en un vehículo o sistema de vehículo transdérmico.

60 Con la edad cronológica y/o la exposición a factores ambientales adversos, la apariencia visual, las propiedades físicas y las funciones fisiológicas de la piel cambian; así, los signos del envejecimiento cutáneo comienzan a desarrollarse y progresar. La piel también puede tener áreas de sequedad, cicatrices y/o imperfecciones como resultado de daños menores en la epidermis y/o dermis.

65 La invención proporciona la composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención del daño cutáneo por radiación ultravioleta y uno o más de los signos de envejecimiento, sequedad, cicatrices y/o imperfecciones de la piel. Estos pueden denominarse afecciones cosméticas que afectan la apariencia cosmética de la piel.

Por "tratamiento y/o prevención del envejecimiento cutáneo" se entiende el tratamiento y/o prevención de uno o más signos del envejecimiento cutáneo.

5 Por tanto, se pueden reducir o eliminar uno o más signos de envejecimiento de la piel (que opcionalmente pueden ser el envejecimiento de la piel inducido por el sol) y/o se puede reducir o eliminar el desarrollo o progresión de uno o más signos de envejecimiento de la piel.

10 Los signos del envejecimiento de la piel pueden seleccionarse entre una o más líneas finas, arrugas, reducción de la elasticidad de la piel, adelgazamiento de la piel (es decir, reducción de la densidad de la piel), reducción de la firmeza de la piel, reducción de la uniformidad del color (tono), aumento de la rugosidad de la textura de la superficie y/o aumento de la pigmentación moteada.

15 Por "tratamiento y/o prevención de la sequedad cutánea" se entiende que se pueden reducir o eliminar uno o más signos de sequedad cutánea, y/o se puede reducir o eliminar el desarrollo o progresión de uno o más signos de sequedad cutánea. Los signos de sequedad de la piel pueden seleccionarse entre una sensación de tirantez, descamación, piel escamosa, grietas y/o enrojecimiento de la piel. Preferiblemente se reduce o se elimina la sequedad de la piel; es decir que el contenido de humedad de la piel aumenta o se restaura a un nivel normal.

20 Por "tratamiento y/o prevención de cicatrices y/o imperfecciones de la piel" se entiende que uno o más signos de cicatrices y/o imperfecciones de la piel pueden reducirse o eliminarse, y/o el desarrollo o progresión de uno o más signos de cicatrización. y/o las imperfecciones pueden reducirse o eliminarse.

25 Los signos de cicatrices y/o imperfecciones de la piel pueden seleccionarse entre cicatrices queloides o cicatrices hipertróficas, cada una de las cuales se caracteriza típicamente por tejido elevado; cicatriz de contractura caracterizada típicamente por piel tirante; cicatrices picadas; y/o cicatrices estriadas.

El cambio puede producirse a nivel de la dermis, de la epidermis o de ambas.

30 Preferiblemente, la composición para su uso tiene el propósito y/o efecto de aumentar la elasticidad de la piel y/o aumentar la densidad de la piel, lo más preferiblemente ambos. El aumento puede ser a nivel de la dermis, la epidermis o ambos.

La presente invención también abarca un kit que comprende:

35 (a) ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o una sal de adición de ácido del mismo;  
(b) vitamina D3; y  
(c) un agente protector UVA y/o UVB,

40 en donde dicho kit comprende un recipiente con una composición que comprende dicho 5-ALA o sal de adición de ácido del mismo en una cantidad del 0,1 al 2,0 % en peso de la composición, y un recipiente separado con una composición que comprende dicha vitamina D3 presente en una cantidad del 0,0001 al 0,005 % en peso de la composición.

45 El kit puede incluir un recipiente con una solución del ALA o de una sal de adición de ácido del mismo como se define en el presente documento incluido en un vehículo o sistema de vehículo, incluyendo también dicho kit un recipiente separado con la Vit. D3 como se define en el presente documento incluido el mismo o comparable vehículo o sistema de vehículo, en donde la administración de una cantidad de la composición de cada recipiente puede llevarse a cabo para obtener los efectos divulgados anteriormente. En tal realización el kit debe contener preferiblemente instrucciones de aplicación y uso en forma mecánica (prospecto) o electrónica.

50 Por tanto, también se proporciona un kit que comprende o consiste en (i) ALA o una sal de adición de ácido del mismo como se define en el presente documento; (ii) vitamina D3 como se define en el presente documento; y (iii) un agente protector UVA y/o UVB como se define en el presente documento; y opcionalmente instrucciones de uso del kit.

55 Por "farmacéuticamente aceptable" o "dermatológicamente aceptable" se entiende que el compuesto, la sal u otro ingrediente deben ser adecuados para aplicaciones y composiciones cosméticas y/o farmacéuticas. El ingrediente también debe ser compatible con otros ingredientes de la composición, así como fisiológicamente aceptable para el receptor.

60 Como se hace referencia en el presente documento, "cosmético" se refiere a un tratamiento que no cura, trata o previene una enfermedad o trastorno médico, sino que sirve como un producto de cuidado de la piel para modificar o mejorar el aspecto de la piel, por ejemplo, el color, la textura, la elasticidad, la densidad o el contenido de humedad de la piel.

65 El término "transdérmico" se usa a veces en la técnica para referirse a composiciones que penetran en la piel de manera que alcanzan la circulación sistémica. Sin embargo, en el contexto de la presente invención, el término

"transdérmico" se usa para dar a entender que la composición penetra en la piel, sin implicar o necesitar el alcance de la circulación sistémica. Por "transdérmico" se entiende aquí que la composición penetra y puede ejercer sus efectos dentro de al menos la epidermis, pero preferiblemente también la dermis. Por tanto, se puede conseguir un efecto epidérmico y/o dérmico local. Preferiblemente, la composición transdérmica puede penetrar la membrana basal. No se requiere la penetración dentro y/o más allá de la hipodermis.

El "sujeto" al que se pueden aplicar o administrar las composiciones puede ser cualquier sujeto que tenga epidermis, particularmente un mamífero. El mamífero puede seleccionarse, por ejemplo, de un primate, animal doméstico, ganado y/o animal de laboratorio, en particular seres humanos, ratones, ratas, conejos, cobayas, gatos, perros, monos, cerdos, vacas, cabras, ovejas y/o caballos. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

Opcionalmente, el sujeto no tiene cáncer de piel. Opcionalmente, el sujeto no tiene cáncer (de ningún tipo). Opcionalmente, el sujeto no padece porfiria. En formas de realización en las que la composición se usa para tratar y/o prevenir los signos del envejecimiento de la piel, el sujeto opcionalmente no padece queratosis actínica y/o ninguna de las afecciones displásicas mencionadas en otra parte del presente documento.

La composición es para su uso en el tratamiento y/o la prevención del daño cutáneo por radiación UV, y el sujeto puede ser un sujeto del que se sospecha que padece dicha afección cutánea, un sujeto del que se sospecha que tiene riesgo de desarrollar dicha afección cutánea, un sujeto que ha sido diagnosticado con tal afección de la piel, un sujeto que ha sido diagnosticado con riesgo de desarrollar tal afección de piel, un sujeto que sufre de tal afección de piel, o un sujeto que previamente ha padecido tal afección de piel.

El sujeto puede tener piel envejecida, con imperfecciones y/o con cicatrices. "Piel envejecida" se refiere a la piel que muestra uno o más signos o síntomas de envejecimiento, es decir, la aparición de arrugas, líneas finas, hiperpigmentación, laxitud (flacidez), piel seca, descamación o pérdida de agua transepidérmica (TEWL). En particular, la "piel envejecida" se determina en relación con la piel óptima normal, es decir, piel sana, hidratada, normalmente pigmentada y no envejecida. A este respecto, la piel envejecida no necesita estar relacionada con la edad del sujeto y puede envejecer prematuramente, por ejemplo, por exposición crónica a la luz solar (foto-daño). Por tanto, los parámetros relativos para la "piel óptima normal" pueden determinarse como las medidas promedio de los signos de envejecimiento anteriores de varios sujetos de la misma edad o de edad similar al sujeto en cuestión, por ejemplo, sujetos que no han recibido exposición crónica a la luz solar. Alternativamente, los parámetros relativos para la "piel óptima normal" pueden tomarse como medidas de sujetos que son más jóvenes que el sujeto en cuestión. En otras palabras, las composiciones pueden usarse para tratar o prevenir el daño cutáneo por radiación ultravioleta y restaurar la apariencia juvenil de la piel, en relación con la piel del sujeto a una edad más temprana.

Las composiciones pueden ser para su uso en el tratamiento o la prevención del daño cutáneo por radiación ultravioleta y la reducción y/o eliminación de los signos de envejecimiento, sequedad, cicatrices y/o imperfecciones. Por "reducir" se entiende que hay una disminución en uno o en los signos relevantes en la piel tratada durante/después del tratamiento en comparación con antes del tratamiento/una etapa anterior del tratamiento, o en comparación con el tratamiento con un control o sin tratamiento. La disminución puede ser cualitativa y/o cuantitativa.

Como se muestra en los ejemplos, los inventores han demostrado que las composiciones para su uso proporcionadas en este documento son eficaces en los tratamientos descritos en este documento. La efectividad de las composiciones/tratamientos puede evaluarse examinando el área de piel relevante antes, durante y/o después del tratamiento, y/o comparándolo con un control.

Por tanto, la piel durante o después del tratamiento puede compararse con (i) la piel antes del tratamiento; (ii) piel en una etapa temprana del tratamiento; (iii) un área de control de la piel sin tratar; y/o (iv) un área de piel tratada con un control. La comparación puede ser con la piel del mismo sujeto o de un sujeto diferente. Por "piel en una etapa temprana del tratamiento" se entiende un punto de tiempo más temprano. Por ejemplo, la piel después de 3 semanas de tratamiento puede compararse con la piel después de 1 semana de tratamiento, en cuyo escenario 3 semanas es un punto de tiempo posterior y 1 semana es un punto de tiempo más temprano.

Por ejemplo, un área de piel tratada con una composición para su uso proporcionada en este documento se puede comparar con un área de piel tratada con una composición de control. La piel tratada con una composición de control puede ser piel de un sujeto diferente, pero preferiblemente es piel del mismo sujeto. Las composiciones de control adecuadas incluyen cualquier composición de filtro solar convencional que no comprenda ALA y vitamina D3 en las cantidades indicadas en este documento.

La evaluación puede ser o incluir, por ejemplo, una evaluación visual del sujeto y/o de una fotografía adecuada del sujeto. La evaluación puede ser realizado, por ejemplo, por un médico experto, como un dermatólogo. La evaluación puede ser, o incluir, una autoevaluación; por ejemplo, el sujeto puede informar sobre la sensación y/o apariencia de su piel, por ejemplo, respondiendo un cuestionario y/o manteniendo un registro regular.

Puede emplearse ultrasonido para medir el grosor y/o la elasticidad de la piel, particularmente en las áreas bilaterales de la sien. Un dispositivo de ultrasonido adecuado es uno de Derma Lab, Skin Lab Combo, Cortex Technology, 9560

Hadsund, Dinamarca.

Se puede evaluar un efecto fotodinámico usando espectrofotometría, por ejemplo, como se discutió en relación con los Ejemplos y Figuras. Sin embargo, se cree que la espectrofotometría puede mostrar principalmente una alta fluorescencia cuando se produce un efecto fotodinámico antiproliferativo o de destrucción de células, por lo que la espectrofotometría puede no ser adecuada para evaluar un efecto fotodinámico en un escenario de tratamiento cosmético.

La clasificación clínica de QA se puede realizar de acuerdo con la clasificación de Olsen de 1991.

La "administración" de la composición para su uso proporcionada en este documento será típicamente una aplicación tópica de la aplicación a la piel del sujeto. La aplicación de la composición a la piel de un sujeto puede realizarse de acuerdo con los protocolos estándar de aplicación de filtros solares. Por tanto, la composición debe aplicarse tópicamente sobre la piel. Preferiblemente, se puede aplicar como una capa fina, por ejemplo, un espesor de 0,1-5 mm, preferiblemente alrededor de 1-2 mm. Preferiblemente, debe aplicarse de manera uniforme. Puede aplicarse en la piel de todo el cuerpo, aunque debe evitarse cualquier aplicación sobre o cerca de las membranas mucosas, como los ojos, las fosas nasales, la boca y los genitales. Alternativamente, se puede aplicar a una o más áreas de piel seleccionadas. Por ejemplo, se puede aplicar preferiblemente a cualquier área de la piel que esté expuesta a la luz, preferiblemente a la luz solar, y/o estará expuesta a dicha luz dentro de las próximas 24, 12, 10, 5, 2 o 1 horas, o 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 o 1 minutos.

Las áreas de piel ejemplares a las que se puede aplicar la composición incluyen una o más de la cara, la cabeza (si no está cubierta por cabello), el cuello, los hombros, el escote, las manos, los brazos, los pies, las piernas y el torso. Se prefieren particularmente la cara, el cuello y/o las manos. La aplicación puede ser en una o más áreas de la piel que muestran signos de, o tienen riesgo de desarrollar, líneas finas y/o arrugas, elasticidad reducida, adelgazamiento, sequedad, decoloración, hiperpigmentación, cicatrices, imperfecciones y/o laxitud. La composición puede aplicarse, por ejemplo, exclusivamente a dicha zona de la piel, o preferentemente a dicha zona de la piel.

La aplicación puede realizarse a intervalos regulares o estar determinada por la exposición real o potencial a la luz solar. Por ejemplo, puede ser diario, dos veces al día o tres veces al día.

Convenientemente, la aplicación no necesita ser realizada por un profesional médico. Puede ser realizado por una persona no entrenada, por ejemplo, por el sujeto.

Sin desear limitarse a ninguna teoría, los inventores creen que la cantidad de porfirinas inducidas por ALA depende de la tasa de proliferación de las células. Dado que la tasa de proliferación de queratinocitos displásicos en las afecciones cutáneas fotodañadas es alta, la aplicación tópica de ALA puede inducir a los queratinocitos displásicos a producir una gran cantidad de porfirinas inducidas por ALA y, posteriormente, un efecto fotodinámico elevado en la eliminación de los queratinocitos displásicos. Por otro lado, la tasa de proliferación de células madre en reposo y los queratinocitos normales/regresivos son relativamente bajos y estas células producen una cantidad baja de porfirinas inducidas por ALA y, por lo tanto, un efecto fotodinámico bajo en la estimulación de la proliferación celular para inducir la regeneración de la piel (rejuvenecimiento).

La composición para su uso de la presente invención comprende vitamina D3 como se define en el presente documento. La vitamina D3 (Vit D3) es una hormona esencial para la salud normal de hueso y cardiovascular. El calcitriol (1,25 dihidroxid3) es la forma activa de la hormona. Hay informes de que el calcitriol es un potente inductor de protoporfirina IX (PpIX) en queratinocitos cutáneos cultivados en cultivos organotípicos; y que Vit D3 tiene la capacidad de mejorar los niveles de PpIX en tumores de piel in vivo. (Maytin EV. *et al.*, Proceedings of SPIE, 2010; 7551, Chen X. *et al.*, Acta Oncologica, 2014; 53:405-13. Anand S. *et al.*, Molecular Cancer Therapeutics, 2013; 12:1638-50). Un filtro solar en general reduce la radiación ultravioleta dañina de los rayos solares, pero también reduce la síntesis de la vitamina D3 natural (Vit. D3) en la piel porque la síntesis de la Vit. D3 requiere radiación UV. Mediante adición externa de Vit. D3 a la piel en forma de composición aplicada tópicamente, Vit. D3 se asimila fácilmente a través de la piel para estimular la proliferación de células madre en reposo y queratinocitos normales en la piel. Sin desear limitarse a ninguna teoría, los presentes inventores postularon que las células madre proliferativas mediadas por Vit.D3 y los queratinocitos normales junto con los fibroblastos pueden absorber ALA de forma selectiva para hacer que las porfirinas induzcan un efecto fotodinámico bajo.

Como se mencionó anteriormente, una dosis subterapéutica (baja) de ALA (por ejemplo, menos del 2 % en peso) que produce un efecto fotodinámico junto con Vit. D3 pueden inducir ambos, sorprendentemente, la proliferación celular de una manera al menos aditiva o incluso sinérgica.

Por tanto, se considera una ventaja si Vit. D3 podría transmitirse a través de la piel para aliviar esta creación de reducción y deficiencia potencial de Vit. D3 mediante el uso de composiciones de filtro solar convencionales. A este respecto, sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que las composiciones para su uso proporcionadas en el presente documento proporcionan vitamina D3 a la piel (epidermis y/o dermis).

- También se sabe que los filtros solares transdérmicos con filtros UVA/UVB y también dosis terapéuticas de ALA pueden destruir algunas células cutáneas dañadas por el sol (queratinocitos) cuando se exponen a la luz solar que contiene luz roja y azul (el denominado tratamiento fotodinámico de luz diurna). Además, la producción natural de Vit. D3 en la piel cuando se expone a la luz solar, se inhibirá mediante la adición de sustancias que bloquean los rayos UV a través de un filtro solar transdérmico. Por tanto, se considera una ventaja que Vit. D3 pueda transmitirse a través de la piel para aliviar esta creación de reducción y deficiencia potencial de Vit. D3 mediante el uso de composiciones de filtro solar convencionales. Aunque la composición de filtro solar para su uso según la presente invención bloquea los rayos UVA y UVB, no bloquea la luz que activa porfirinas para los efectos fotodinámicos.
- Tal combinación para su uso de acuerdo con la presente invención utiliza los diferentes grados de síntesis de porfirina inducida por ALA en diversas afecciones de la piel (células displásicas proliferativas versus células madre en reposo y queratinocitos normales) para generar simultáneamente efectos sorprendentemente aditivos/sinérgicos en (1) la reducción de las afecciones de la piel fotodañada, (2) la inducción del rejuvenecimiento de la piel, además de (3) suplemento de Vit. D3 (o sus análogos/derivados) para la reducción/deficiencia de Vit. D3 inducida por el filtro solar.
- Como se mencionó anteriormente, la composición proporcionada para su uso aquí puede estar contenida en un vehículo transdérmico o composición portadora o sistema portador. Tal vehículo o composición portadora puede comprender vehículo(s) convencional(es) de naturaleza lipofílica o de emulsiones que incluyen vehículos de naturaleza hidrofílica combinados con bases lipofílicas en un sistema de micelas. Los ejemplos de tales sistemas incluyen diversas formulaciones de cremas bioadhesivas anhidras que pueden prepararse, por ejemplo, con éter metilvinílico-anhídrido maleico y poli(etilenglicol) o glicerol. Dichas composiciones también pueden solidificarse con poli(ácido acrílico) para formar algún tipo de gel u otra forma de administración conveniente (véase antes) según sea deseable. Las formulaciones también pueden crearse en formas de realización particulares como nanoemulsiones y nanopartículas que incluyen dendrímeros de ALA. Además, o alternativamente, se puede usar una técnica física para dispersar polvo de ALA en una pomada emulsionante. Tal técnica física puede ser sonicación y/o agitación vigorosa, opcionalmente junto con adyuvantes y/o emulsionantes fisiológicamente aceptables.
- Otra consideración a tener en cuenta es el efecto o efectos posibles e impredecibles que los constituyentes/ingredientes de una composición que comprende dos o más sustancias pueden tener entre sí. Dichos efectos pueden surgir por las sustancias que actúan o reaccionan entre sí o por los demás ingredientes de la combinación (por ejemplo, excipientes y/o vehículos) que tienen efectos perjudiciales inesperados en los tejidos a los que se añaden las sustancias, aunque cada una de las sustancias en la combinación por separado no proporciona tales efectos. Dichos efectos también pueden surgir durante el almacenamiento a largo plazo de combinaciones, ya que los ingredientes de dicha combinación pueden ser atacados y/o cambiados por factores externos, por ejemplo, a través de la acción de la luz ultravioleta, especies reactivas de oxígeno transportadas por el aire circundante, microorganismos que descomponen o cambian de otro modo las especies reactivas de las combinaciones, etc.
- La permeabilidad de la piel está asociada con su impermeabilidad general al agua. Cuando se forman composiciones de acción transdérmica, normalmente se desea formarlas sobre una base de lípidos. En esta consideración entra el deseo o la necesidad de incluir compuestos hidrófilos en una base lipófila o viceversa. Sin embargo, existen sistemas para superar este problema, por ejemplo, formando emulsiones (aceite en agua o agua en aceite), micelas (por ejemplo, mediante la acción de ultrasonido en composiciones de aceite en agua o agua en aceite o mediante agitación rápida y/o vigorosa de las mezclas pertinentes), utilizando vehículos para los compuestos relevantes cuando dichos vehículos tengan una mejor solubilidad en el sistema relevante o combinaciones de tales procedimientos. Dichos procedimientos también pueden incluir la adición de tensioactivos o detergentes a tales sistemas, que de nuevo adolecen de las limitaciones de los intraefectos o interefectos mencionados anteriormente. Sin embargo, es importante que la inclusión de tensioactivos, detergentes, vehículos, etc., no ejerza ningún efecto perjudicial, o muy poco, sobre los principios activos (ALA, Vit. D3) de la composición (véase antes en el presente documento).
- Las posibles formas de administración en las que pueden existir las composiciones para su uso según la presente también son lociones, pomadas, cremas, geles, ungüentos, barras, espráis, películas, aerosoles, gotas, espumas y/o mousse, formas de administración tópica, soluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones, por ejemplo, dispersiones de vesículas no iónicas, leches, parches y cualquier otra forma cosmética convencional en la técnica.
- Los procedimientos para hacer composiciones transdérmicas tales como pomadas, lociones, lubricantes, tinturas, cremas, lociones, aceites, pomadas, espumas, espumas, etc. se conocen como procedimientos estándar.
- Los ungüentos, geles y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también contienen uno o más agentes emulsionantes, dispersantes, de suspensión, espesantes o colorantes. Las gotas y las soluciones se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprenda uno o más agentes dispersantes, solubilizantes o de suspensión. Los aerosoles se administran convenientemente a partir de paquetes presurizados, con el uso de un propulsor adecuado.
- La composición para su uso proporcionada en el presente documento puede comprender opcionalmente una o más agentes acondicionadores de la piel, conservantes, potenciadores de la penetración cutánea, espesantes, agentes

modificadores de la viscosidad, agentes gelificantes, agentes secuestrantes, agentes ajustadores del pH, ceras, agentes secantes, agentes antipruriginosos, agentes antiespumantes, reguladores de pH, agentes neutralizantes, agentes colorantes, agentes decolorantes, agentes emulsionantes, estabilizadores de emulsión, odorantes, antioxidantes, diluyentes, vehículos y/o propulsores.

Preferiblemente, la composición para su uso no contiene un agente anestésico, tal como un agente seleccionado de lignocaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína, tetracaína, procaína, cocaína y/o clorprocaína. Más preferiblemente, no contiene ningún agente seleccionado de este grupo, del modo más preferible no contiene ningún agente anestésico.

Dado que las sustancias activas que están presentes en las composiciones para su uso según la invención podrían ser administradas por personas no expertas, la cantidad de composición por administración debe observarse o controlarse. Esto se podría hacer incluyendo un folleto informativo o instrucciones de administración junto con el recipiente con la composición relevante indicando la cantidad aconsejable y/o el número de veces que debe realizarse una administración. Por tanto, la composición puede incluirse en un recipiente, paquete o dosificador junto con instrucciones para la administración. Otro medio para asegurar que se administre la cantidad recomendada y/o aconsejable de la composición para su uso según la invención es presentar la composición en un recipiente con un dosificador medido, por ejemplo, con una bomba que entrega una cierta cantidad de composición por acción de bombeo. Esto puede combinarse con información sobre el número de veces que se realizará la acción de bombeo. Dicha información también puede presentar alternativas al lugar del cuerpo en el que se aplicará la composición correspondiente.

Una recomendación típica es aplicar 2 miligramos de filtro solar por cada centímetro cuadrado de piel ( $2 \text{ mg/cm}^2$ ), por lo que el dosificador medido puede configurarse para dosificar una cantidad adecuada. Por ejemplo, idealmente se deberían aplicar aproximadamente 1-5 mg o ml de la composición en el área de la cara y el cuello, de modo que el dosificador medido pueda configurarse para dosificar, por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5 mg o ml de la composición por acción.

En una realización, la presente invención se refiere a un kit que incluye recipientes separados de una composición de ALA en el intervalo de concentración especificado anteriormente y un recipiente que incluye la composición de VitD3 en el intervalo de concentración especificado anteriormente, comprendiendo el kit también un agente protector UVA y/o UVB. Cada una de las composiciones puede guardarse en un recipiente provisto de una bomba dosificadora. La composición de cada recipiente puede estar presente en forma de crema. El dosificador del envase/botella de la crema de Vit. D3 se puede ajustar para administrar  $250 \mu\text{g}$  de Vit. D3 con cada acción de bombeo, también llamada cantidad necesaria de la sustancia, cuando se aplica tópicamente, para sustituir una hora de producción dérmica de Vit. D por piel expuesta al sol. Eso representa 0,025 % en 1 ml (g). Si se supone que un adulto medio (80 kg de peso corporal) utiliza diariamente 10 ml (g) de una composición de filtro solar para su uso según la presente invención, esta cantidad de Vit. D debe diluirse hasta 10 g y luego la concentración debe ser 0,0025 % (p/p). No debería ser necesaria una sustitución total. Por otro lado, si el filtro solar se aplica solo en el rostro (1 g) la cantidad de Vit. D dentro del 0,0025 % de la crema representa solo alrededor de 1/10 de la "necesidad diaria". Cabe señalar que un exceso de Vit. D en la piel no se absorbe necesariamente a través de la dermis, pero puede provocar irritación de la piel. Además, 15 minutos de exposición al sol pueden ser suficientes para cubrir la necesidad diaria de Vit. D.

Normalmente, a las áreas de la piel sujetas a una exposición continua a los rayos solares (por ejemplo, la cara) se podría aplicar más filtro solar que a las áreas de la piel cubiertas por la ropa. Además, la ubicación geográfica del usuario, así como el pronóstico del tiempo meteorológico, podrían tenerse en cuenta al administrar la composición. En una forma de realización, es concebible que sea posible combinar el uso de la composición con una aplicación de información electrónica que se proporciona junto con la adquisición del recipiente con la composición para su uso según la invención. Una aplicación de este tipo podría, en una alternativa, proporcionar información relativa a la aplicación de la composición a niños y adultos, así como información sobre la dosis/cantidad recomendada de la composición en relación con el estado de la piel sobre la que se va a aplicar, por ejemplo, piel clara en lugar de piel coloreada, sin daños en lugar de piel dañada, etc. Una aplicación electrónica de este tipo podría, en una forma de realización, por ejemplo, estar vinculada a la previsión meteorológica local en la zona geográfica pertinente.

Tras la aplicación de tal combinación a la piel como una capa delgada, la transpiración del cuerpo puede emulsionarse en la pomada para disolver el ALA. Uno de los principales propósitos del uso de tales formulaciones es estabilizar el ALA durante un período de hasta 6 meses. En consecuencia, tales formulaciones mejorarán la estabilidad en almacenamiento y la vida útil de los productos relevantes.

En la divulgación, cuando se dan números específicos correspondientes a concentraciones, cantidades, volúmenes, etc., dichos números deben interpretarse dentro de las reglas de desviación estándar o al menos con un error de medición de  $\pm 10 \%$  del número especificado. Como ejemplo, si se especifica un peso de 1,00 g, el error sería 0,1 g. Además (a menos que se indique lo contrario) todos los números porcentuales se refieren a porcentajes en peso calculados sobre el peso final de la composición, es decir, la suma en peso de los ingredientes de la composición.

El efecto de las composiciones para su uso según la invención sobre la piel se ilustra por medio de los resultados

presentados en las siguientes figuras, en donde:

la Figura 1 muestra el pico de longitud de onda en nm de los ingredientes en una composición de acuerdo con la presente invención que incluye ALA al 2 % (como la sal de clorhidrato) (3 horas después de la aplicación en la piel humana) o PpIX de 10 µM (correspondiente a 0,56 % en mg (w/v) PpIX) medido como la intensidad de fluorescencia relativa máxima frente a un intervalo de longitudes de onda que abarca 580 - 740 nm. Las mediciones se realizaron en composiciones separadas que incluían: I) PpIX de 10 µM (solución acuosa con TWEEN 20 al 0,1 % (p/p)); II) 2 % (p/p) de ALA (aplicación de 3 h sobre piel humana) y III) como control de autofluorescencia de piel humana sin aplicación de ALA. La Figura 1 muestra un pico en un intervalo de longitud de onda de 620-650 nm, con un pico máximo claro a 635 nm, y la longitud de onda se selecciona para realizar medidas en las pruebas posteriores;

las Figuras 2 a 7 muestran las intensidades de fluorescencia de PpIX en función del tiempo después de la aplicación facial tópica de ALA a diversas concentraciones (como se indica) en 6 voluntarios (Figuras 2, 3, 7) y 2 voluntarios (Figuras 4-6) de ambos sexos (masculino/femenino). Los círculos rellenos indican las medidas en las áreas de piel fotodañadas; mientras que los círculos vacíos son áreas normales de la piel; por lo tanto,

la Figura 2, es decir la Figura 2A y la Figura 2B muestran las intensidades de fluorescencia de PpIX en función del tiempo después de la aplicación facial tópica de ALA al 2 % en 6 voluntarios diferentes, donde los círculos rellenos indican las mediciones en las áreas de piel fotodañadas; mientras que los círculos vacíos son áreas normales de la piel;

la Figura 3, es decir la Figura 3A y la Figura 3B muestran las intensidades de fluorescencia de PpIX en función del tiempo después de la aplicación facial tópica de ALA al 0,5 % en 6 voluntarios diferentes, donde los círculos rellenos indican las mediciones en las áreas de piel fotodañadas; mientras que los círculos vacíos son áreas normales de la piel;

la Figura 4 muestra las intensidades de fluorescencia de PpIX en función del tiempo después de la aplicación facial tópica de ALA al 0,4 % en 2 voluntarios diferentes, donde los círculos rellenos indican las mediciones en las áreas de piel fotodañadas; mientras que los círculos vacíos son áreas normales de la piel;

la Figura 5 muestra las intensidades de fluorescencia de PpIX en función del tiempo después de la aplicación facial tópica de ALA al 0,3 % en 2 voluntarios diferentes, donde los círculos rellenos indican las mediciones en las áreas de piel fotodañadas; mientras que los círculos vacíos son áreas normales de la piel;

la Figura 6 muestra las intensidades de fluorescencia de PpIX en función del tiempo después de la aplicación facial tópica de ALA al 0,2 % en 2 voluntarios diferentes, donde los círculos llenos indican las mediciones en las áreas de piel fotodañadas; mientras que los círculos vacíos son áreas normales de la piel;

la Figura 7, es decir la Figura 7A y la Figura 7B muestran las intensidades de fluorescencia de PpIX en función del tiempo después de la aplicación facial tópica de ALA al 0,12 % en 6 voluntarios diferentes, donde los círculos rellenos indican las mediciones en las áreas de piel fotodañadas; mientras que los círculos vacíos son áreas normales de la piel;

y la Figura 8 muestra información sobre la vía del hemo.

**Ejemplos:**

En todos los ejemplos, se utilizó ALA en forma de sal de clorhidrato (ALA-HCl) y el % en peso indicado es el % en peso de ALA-HCl, en lugar del % en peso de ALA libre.

Ejemplo 1.

El ejemplo se refiere a una composición de filtro solar según la presente invención que comprende ALA en una concentración del 0,12 % (p/p) (calculada sobre la base del peso total de la composición). El ALA junto con Vit. D3 se incluyó en una composición de vehículo de éter metilvinílico-anhídrido maleico y poli(etilenglicol) incluidos en una solución acuosa con 0,1 % (p/p) de TWEEN 20, (La Roche-Posay Anthelios xl)

Ejemplo 2.

Este ejemplo se refiere a una composición como la composición del Ejemplo 1, pero con una concentración de ALA del 0,2 % (p/p).

Ejemplo 3.

Este ejemplo se refiere a una composición como la composición del Ejemplo 1, pero con una concentración de ALA del 0,3 % (p/p).

Ejemplo 4.

Este ejemplo se refiere a una composición como la composición del Ejemplo 1, pero con una concentración de ALA del 0,4 % (p/p).

5 Ejemplo 5.

Este ejemplo se refiere a una composición como la composición del Ejemplo 1, pero con una concentración de ALA del 0,5 % (p/p).

10 Ejemplo 6.

Este ejemplo se refiere a una composición como la composición del Ejemplo 1, pero con una concentración de ALA del 2,0 % (p/p).

15 En las composiciones relacionadas con los Ejemplos 1 - 6, la Vit. D3 estaba presente a una concentración fija de 250 µg/g. Los ingredientes activos se incluyeron en una composición portadora (La Roche-Posay Anthelios xl). El ejemplo 6 se realizó de la misma manera que el Ejemplo 1.

20 Estos estudios relacionados con los Ejemplos 1 - 6 tenían como objetivo encontrar una concentración de ALA óptimo para generar efectos fotodinámicos subterapéuticos mediados por PpIX sin reacciones fototóxicas agudas. Las cremas portadoras que contienen ALA y Vit. D3 se aplicaron tópicamente a la piel del rostro humano durante 3 horas, durante las cuales las señales fluorescentes de ALA-PpIX se detectaron claramente mediante espectrofotometría como se describe en relación con la Figura 1. A continuación, la piel de la cara se expuso al sol durante un tiempo de 120 minutos. Los resultados en los 6 voluntarios evaluados muestran una clara mejora de las condiciones de la piel, como  
25 una mayor flexibilidad de la piel tratada, una menor formación de tejido cicatricial de la piel tratada en los lugares donde se habían aplicado las composiciones, según lo evaluado visualmente por expertos médicos en 1, 4 y 8 semanas después.

30 Ejemplo 7.

Este ejemplo se relaciona con los resultados que se muestran en la Figura 2 con respecto a una prueba realizada con la composición de filtro solar convencional La Roche – Posay Anthelios x1 que incluye los ingredientes ALA al 2 % (p/p) aplicado a la piel del rostro de 6 voluntarios durante 3 horas, durante las cuales las señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas de piel fotodañadas de todos los 6 voluntarios fueron claramente detectadas por  
35 espectrofotometría. También se detectaron algunas señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas normales de la piel.

Ejemplo 8

40 Este ejemplo está relacionado con los resultados presentados en la Figura 3 y se relaciona con una prueba realizada con el filtro solar La Roche-Posay Anthelios xl que incluye el ingrediente ALA/PpIX al 0,5 % (p/p) aplicado a la piel facial de 6 voluntarios durante 3 horas, durante las cuales las señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas de piel fotodañadas de 3 voluntarios fueron claramente detectadas por espectrofotometría. También se detectaron algunas  
45 señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas normales de la piel.

Ejemplo 9.

Este ejemplo relacionado con los resultados que se muestran en la Figura 4, se refiere a una prueba realizada con el filtro solar La Roche-Posay Anthelios xl que incluye el ingrediente ALA/PpIX al 0,4 % (p/p) aplicado a la piel del rostro de 2 voluntarios durante 3 horas, durante las cuales las señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas de piel  
50 fotodañadas de los dos voluntarios fueron claramente detectadas por espectrofotometría. También se detectaron algunas señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas normales de la piel.

Ejemplo 10.

55 Este ejemplo se relaciona con los resultados que se muestran en la Figura 5 y se relaciona con una prueba realizada con el filtro solar La Roche-Posay Anthelios xl que incluye el ingrediente 0,3 % (p/p) ALA/PpIX aplicado a la piel facial de 2 voluntarios durante 3 horas, durante las cuales las señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas de piel fotodañadas de los dos voluntarios fueron claramente detectadas por espectrofotometría. También se detectaron  
60 algunas señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas normales de la piel.

Ejemplo 11.

65 Este ejemplo se relaciona con los resultados que se muestran en la Figura 6 y se relaciona con una prueba realizada con el filtro solar La Roche-Posay Anthelios xl que incluye el ingrediente ALA/PpIX al 0,2 % (p/p) aplicado a la piel del rostro de 2 voluntarios durante 3 horas, durante las cuales las señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas de piel

fotodañadas de uno de los dos voluntarios fueron claramente detectadas por espectrofotometría. También se detectaron algunas señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas normales de la piel.

5 Ejemplo 12.

Este ejemplo se relaciona con los resultados que se muestran en la Figura 7 y se relaciona con una prueba realizada con el filtro solar La Roche-Posay Anthelios xl que incluye el ingrediente ALA/PpIX al 0,12 % (p/p) aplicado a la piel facial de 6 voluntarios durante 3 horas, durante las cuales no se detectaron señales fluorescentes de ALA-PpIX en las áreas de piel fotodañadas y también se detectaron áreas de piel normales de todos los voluntarios por espectrofotometría.

10 Ejemplo 13

15 Comparación de la mejora de la piel entre el ácido 5-aminolevulínico solo y el ácido 5-aminolevulínico más vitamina D3 (colecalfiferol) en un producto de filtro solar después de la exposición a la luz del día.

Objetivo del estudio: el objetivo del estudio fue investigar el efecto en la piel humana de concentraciones bajas ("subterapéuticas") de ALA solo o en combinación con vitamina D3 en un producto de filtro solar comercial.

20 Diseño del estudio:

Productos

- 25 (a) un producto de filtro solar comercial FPS-50 (La Roche-Posay Anthelios xl) suplementado con ALA (0,2 % en peso)  
(b) un producto de filtro solar comercial FPS-50 (La Roche-Posay Anthelios xl) suplementado con ALA (0,2 % en peso) más vitamina D3 (colecalfiferol) (0,0001 % en peso)  
(c) un producto de filtro solar comercial FPS-50 (La Roche-Posay Anthelios xl, Actinica Galderma 50+ o Cosmica 50) sin modificaciones.

30 Selección de sujetos

Todos los sujetos firmaron un acuerdo de consentimiento informado antes de que comenzara el estudio.

35 Aprobaciones éticas

El Comité Regional de Ética y la Autoridad Nacional de Medicina consideraron el estudio como un estudio no farmacéutico debido a las bajas concentraciones de los principios activos.

40 Aplicación de composiciones

45 La aplicación tópica de las composiciones a cada lado de la cara se realizó diariamente durante 6-12 semanas seguido de exposición a la luz del día. Todos los sujetos registraron la frecuencia del uso de las cremas y la exposición a la luz del día y solo se incluyeron en este estudio los sujetos que usaban las cremas y la luz del día al menos 5 días a la semana.

Examen

50 Se realizó una encuesta y los sujetos informaron diariamente los efectos subjetivos y objetivos y los efectos secundarios en la piel de su rostro durante la primera semana y luego semanalmente. Ninguno de los sujetos informó efectos secundarios.

Ejemplo 13 A

55 Se evaluó el efecto de la composición sobre la queratosis actínica (QA). La QA es una lesión eritematosa de la piel con escamas finas o gruesas. Se realizaron evaluaciones clínicas y fotográficas de QA antes y después del uso diario de las cremas durante 6-12 semanas.

60 Clasificación clínica del eritema (E): Grado 0: sin eritema; Grado 1: rosa; Grado 2: enrojecimiento moderado; Grado 3: enrojecimiento intenso.

Clasificación clínica de QA según la clasificación de Olsen 1991 (T)<sup>1,2</sup>:

Grado 0: sin queratosis actínica; Grado 1: lesiones únicas o pocas, mejor palpadas que vistas; Grado 2: lesiones moderadamente gruesas (hiperqueratósicas), fáciles de palpar y ver; Grado 3: lesiones hiperqueratósicas gruesas.

65 La evaluación clínica fue realizada de forma independiente por dos dermatólogos experimentados, uno mediante el

examen clínico de los sujetos; mientras que el otro (cegado) solo en fotografías. Su evaluación está representada en la Tabla 1.

Además, se empleó un dispositivo de ultrasonido especializado (Derma Lab, Skin Lab Combo, Cortex Technology, 9560 Hadsund, Dinamarca) para medir el grosor, la intensidad y la elasticidad en las áreas bilaterales de la piel de la sien.

**Resultados y conclusiones:**

10

**Tabla 1. Evaluación clínica de la mejora de la piel**

Nota: T = grado de grosor (Olsen) 1-3; E = grado de eritema 1-3

n.º de sujeto de prueba	Lado derecho ALA al 0,2 %		Lado izquierdo ALA al 0,2 % + vitD3	
	Antes	Después	Antes	Después
n.º 1	E 2 T 2	E 1,5 T 2	E 2,5 T 2	E 1 T 1
n.º 2	E 2,5 T 2	E 2 T 2	E 1,5 T 1	E 0 T 0
n.º 3	E 0 T 0	E 0 T 0	E 1,5 T 2	E 1 T 1
n.º 4	E 2 T 2	E 1 T 2	E 1 T 2	E 1 T 1

Conclusión: ALA más vitamina D3 fue superior en comparación con ALA solo en cuanto a la reducción del eritema y el grosor de la QA.

15

Ejemplo 13B

El efecto de las composiciones sobre factores cosméticos, tales como el grosor de la piel y la elasticidad, fue evaluado por el equipo Dermalab. La Visco Elasticidad (VE) representa un parámetro donde se tienen en cuenta tanto la fase de elevación como la fase de retracción.

20

VE = módulo de Young/R normalizado donde R normalizado = R/260 ms VE con la unidad MPa (Mega Pascal) se puede medir con el dispositivo de ultrasonido Derma Lab. Una reducción de VE representa un aumento de la elasticidad de la piel.

25

**Tabla 2. Mediciones ecográficas de la elasticidad de la piel antes y después del uso de la crema y presentadas como diferencia en porcentaje**

n.º de sujeto de prueba	Grosor de la dermis		Elasticidad (VE)	
	Lado derecho	Lado izquierdo	Lado derecho	Lado izquierdo
	ALA al 0,2 %	ALA al 0,2 % + vit D3	ALA al 0,2 %	ALA al 0,2 % + vit D3
n.º 1	-5 %	+18 %	-44 %	-64 %
n.º 2	-21 %	+25 %	+16 %	-45 %
n.º 3	+8 %	+23 %	0 %	-62 %
n.º 4	+6 %	+19 %	-17 %	-17 %

Conclusión: La composición ALA + vitamina D3 es superior en comparación con ALA solo en cuanto al aumento del grosor de la dermis, así como al aumento de la elasticidad de la piel (indicado por una VE negativa).

30

Referencias:

1. Primary Care Dermatology Society (PCDS) guidelines 2012
2. De Berker D *et al.* British Journal of Dermatology 2007; 158: 222-230

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en el tratamiento o la prevención de daños cutáneos por radiación ultravioleta, comprendiendo dicha composición:
- 5 (a) ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o una sal de adición de ácido del mismo;  
(b) vitamina D3; y  
(c) un agente protector UVA y/o UVB,
- 10 en donde dicho 5-ALA o sal de adición de ácido del mismo está presente en una cantidad del 0,1 al 2,0 % en peso de la composición, y en donde dicha vitamina D3 está presente en una cantidad del 0,0001 al 0,005 % en peso de la composición.
- 15 2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición es para su uso en el tratamiento o la prevención de daños cutáneos por radiación ultravioleta y uno o más signos de envejecimiento de la piel, sequedad, cicatrices y/o imperfecciones.
- 20 3. La composición para su uso según la reivindicación 2, en donde el uno o más signos de envejecimiento de la piel se seleccionan del grupo que consiste en líneas finas, arrugas, reducción de la elasticidad, reducción de la densidad, reducción de la firmeza, reducción de la uniformidad del color, aumento de la rugosidad de la textura de la superficie, decoloración, hiperpigmentación y/o aumento de la pigmentación moteada.
- 25 4. La composición para su uso según la reivindicación 2, en donde el uno o más signos de sequedad cutánea se seleccionan del grupo que consiste en una sensación de tirantez, descamación, piel escamosa, grietas y/o enrojecimiento de la piel.
- 30 5. La composición para su uso según la reivindicación 2, en donde las cicatrices o imperfecciones de la piel comprenden una cicatriz queloide, una cicatriz hipertrófica, una cicatriz de contractura, una cicatriz picada o y/o una cicatriz estriada.
- 35 6. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho 5-ALA o una sal de adición de ácido del mismo está presente en una cantidad del 0,1 al 1,0 % en peso de la composición.
- 40 7. La composición para su uso según la reivindicación 6, en donde dicho 5-ALA o una sal de adición de ácido del mismo está presente en una cantidad del 0,1 al 0,5 % en peso de la composición.
- 45 8. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho 5-ALA o una sal de adición de ácido del mismo está presente en una cantidad del 1 al 2 % en peso de la composición.
- 50 9. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha sal de adición de ácido 5-ALA es la sal de clorhidrato del ácido 5-aminolevulínico (ALA-HCl).
- 55 10. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicha composición comprende uno o más agentes acondicionadores de la piel, conservantes, mejoradores de la penetración cutánea, espesantes, agentes modificadores de la viscosidad, agentes gelificantes, agentes secuestrantes, agentes ajustadores del pH, ceras, agentes secantes, agentes antipruriginosos, agentes antiespumantes, reguladores de pH, agentes neutralizantes, agentes colorantes, agentes decolorantes, agentes emulsionantes, estabilizadores de emulsión, odorantes, antioxidantes, diluyentes, vehículos y/o propulsores.
- 60 11. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la composición se presenta en forma de loción, pomada, crema, gel, ungüento, barra, espray, película, aerosol, gotas, espuma, mousse, solución, emulsión, suspensión, dispersión, leche o parche.
- 65 12. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición es una composición de filtro solar.
13. Un kit que comprende:
- (a) ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o una sal de adición de ácido del mismo;  
(b) vitamina D3; y  
(c) un agente protector UVA y/o UVB,
- en donde dicho kit comprende un recipiente con una composición que comprende dicho 5-ALA o sal de adición de ácido del mismo en una cantidad del 0,1 al 2,0 % en peso de la composición, y un recipiente separado con una composición que comprende dicha vitamina D3 presente en una cantidad del 0,0001 al 0,005 % en peso de la composición.

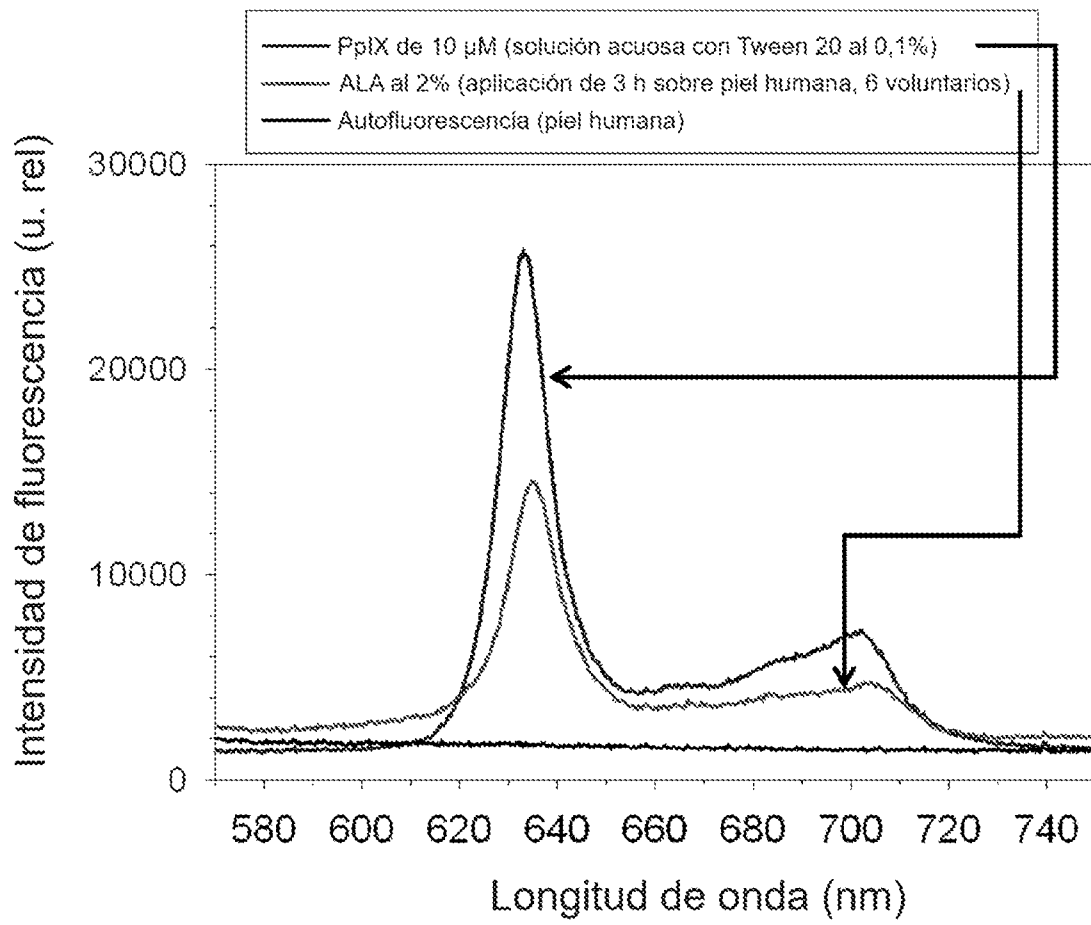
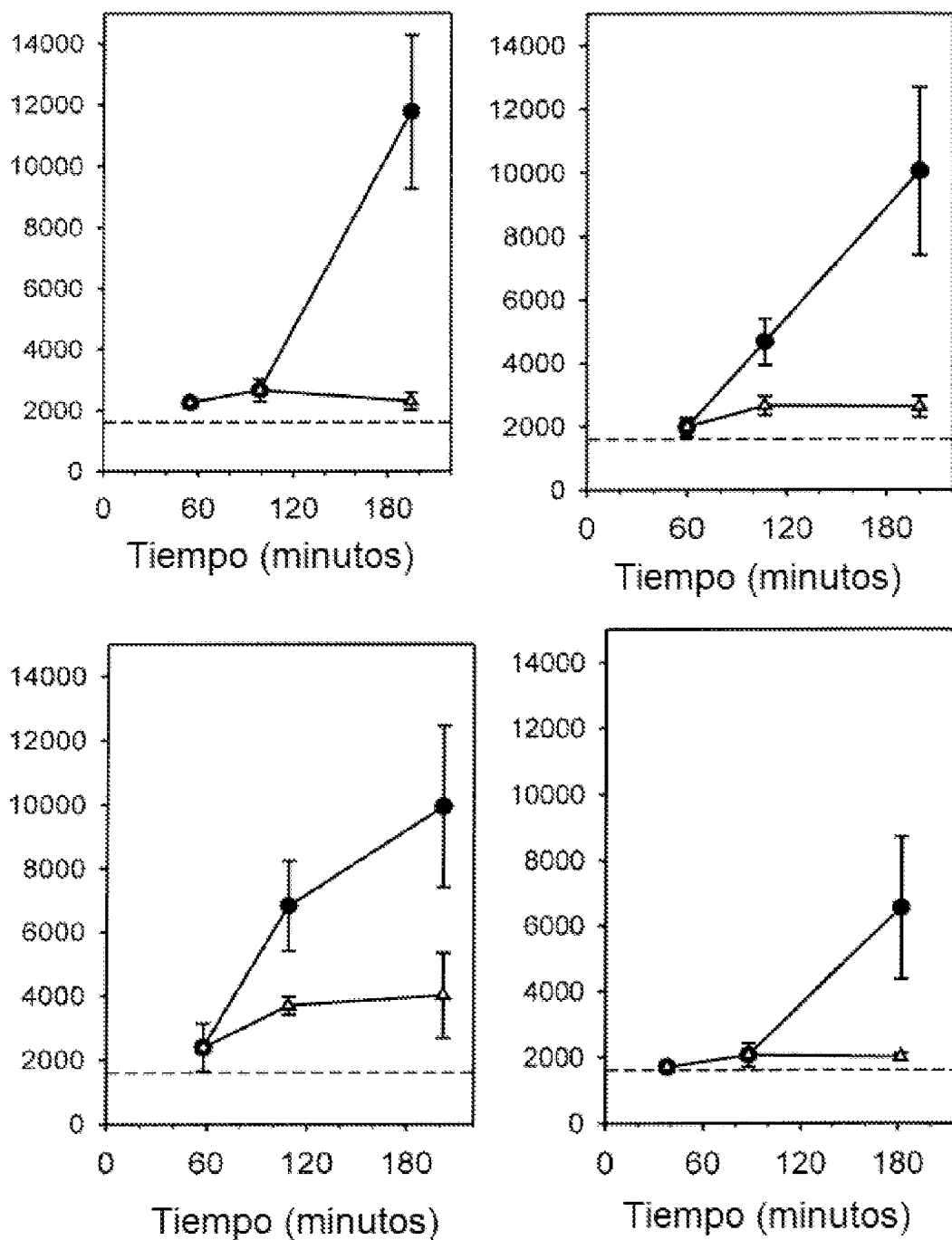
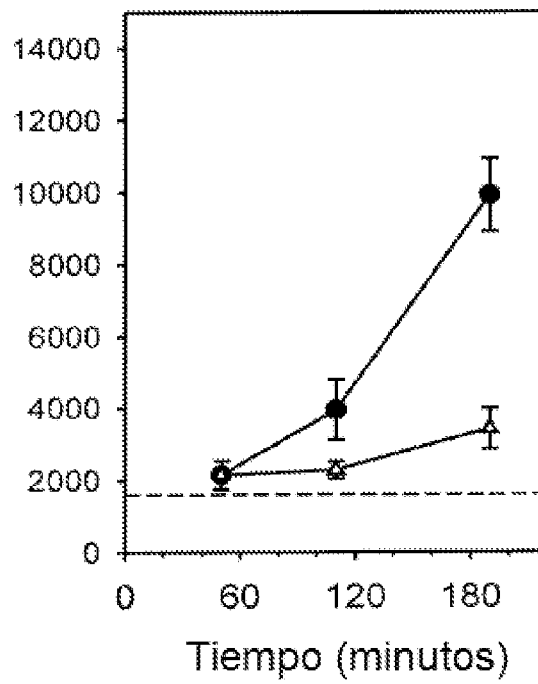
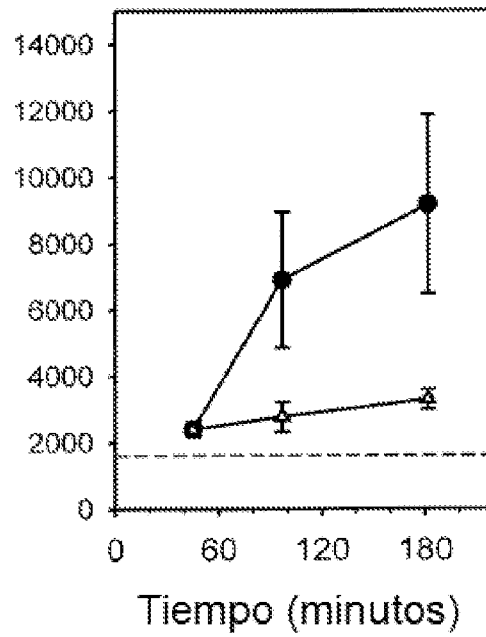


Fig. 1



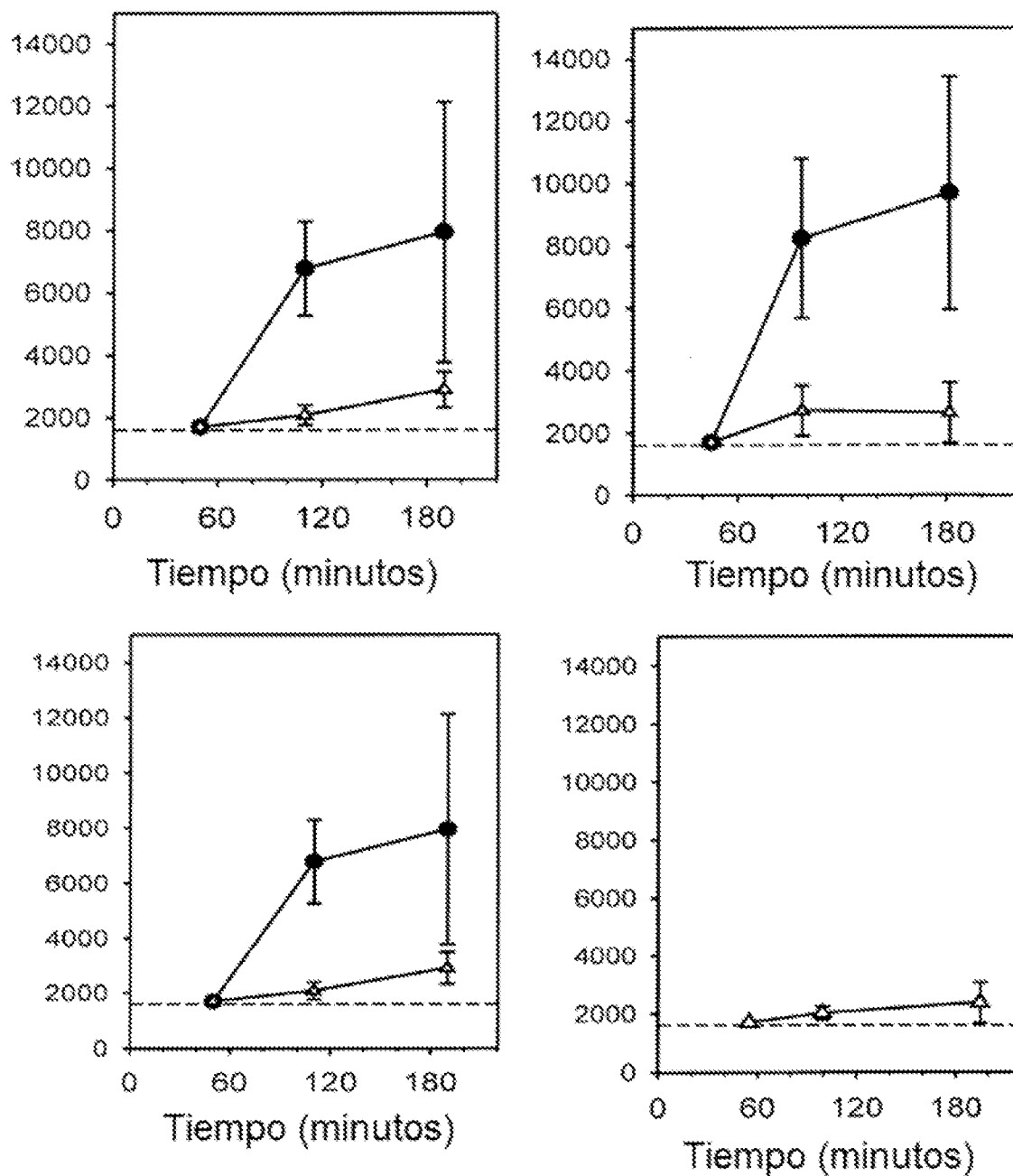
ALA al 2%; ejes Y = intensidad de fluorescencia de PpIX (unidades rel.)

Fig. 2A



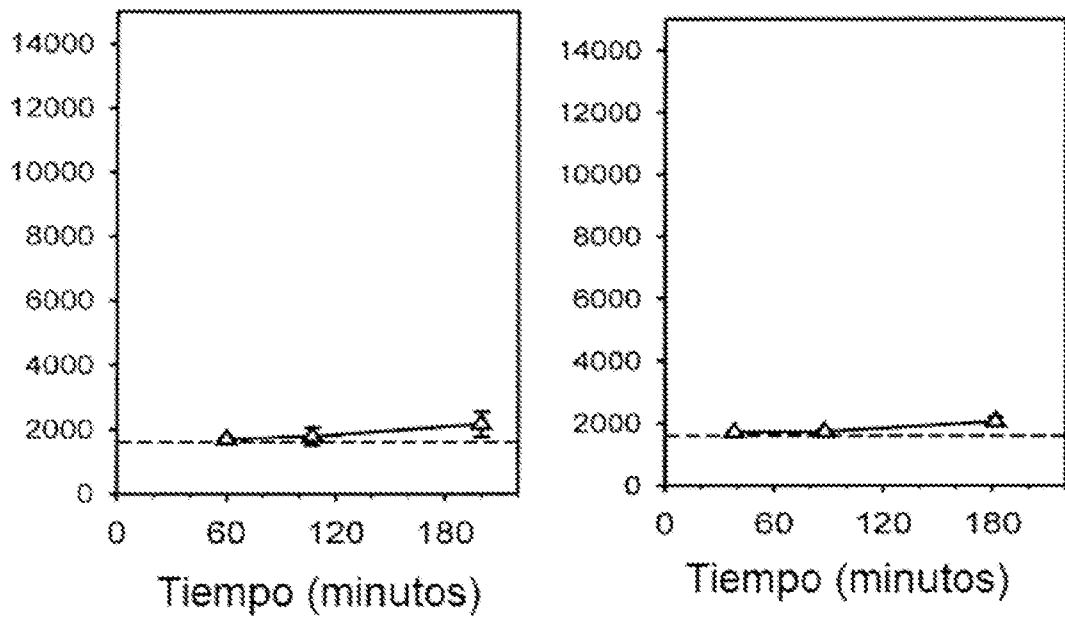
ALA al 2%; ejes  $\bar{Y}$  = intensidad de fluorescencia de PpIX (unidades rel.)

Fig 2B



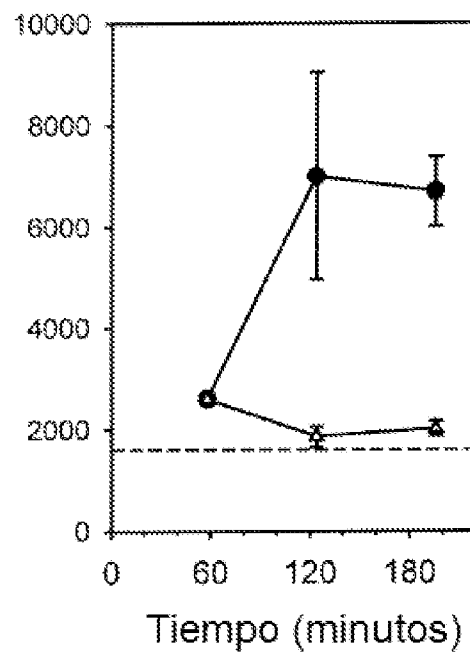
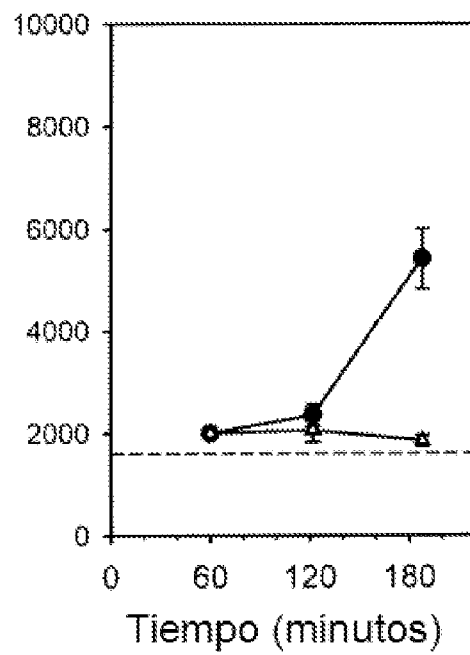
ALA al 0,5%; ejes Y = intensidad de fluorescencia de PpIX (unidades rel.)

Fig. 3A



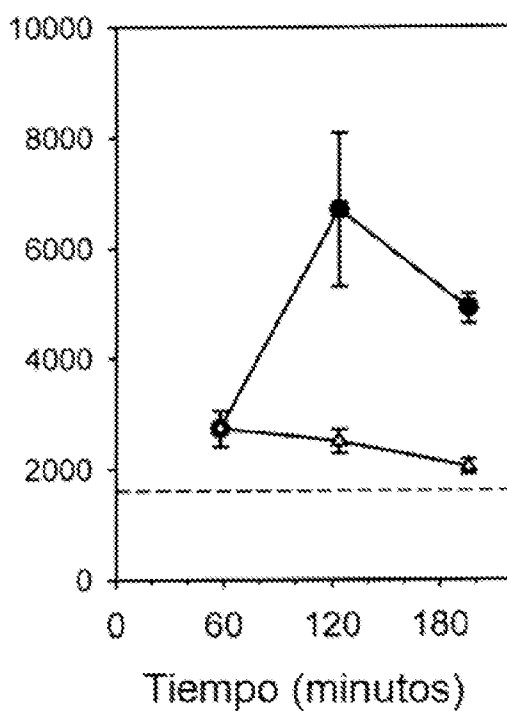
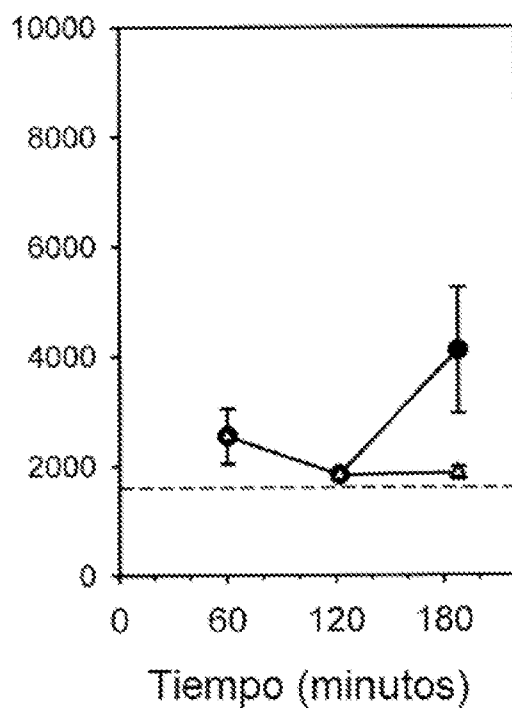
ALA al 0,5%; ejes Y = intensidad de fluorescencia de PpIX (unidades rel.)

Fig. 3B



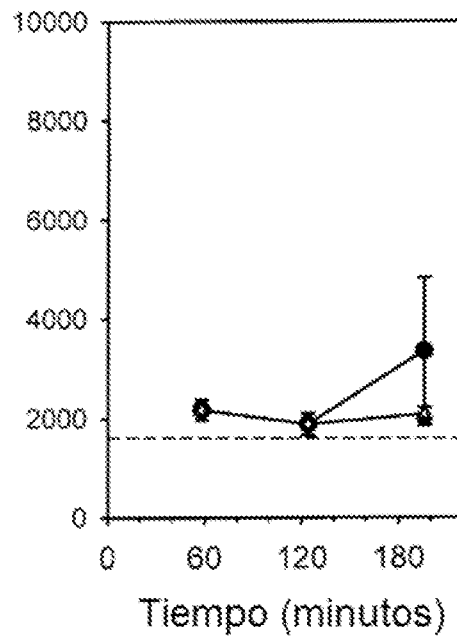
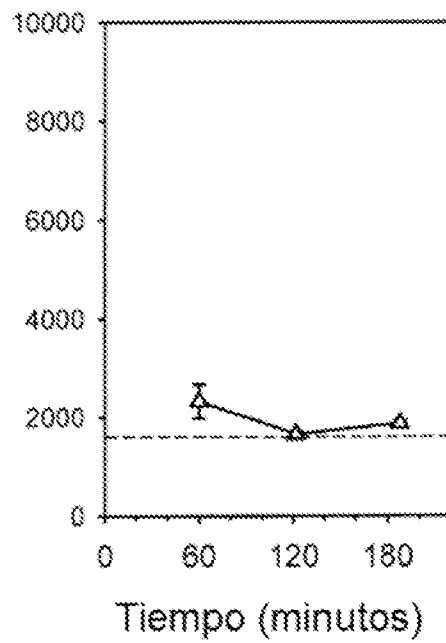
ALA al 0,4%; ejes Y = intensidad de fluorescencia de PpIX (unidades rel.)

Fig. 4



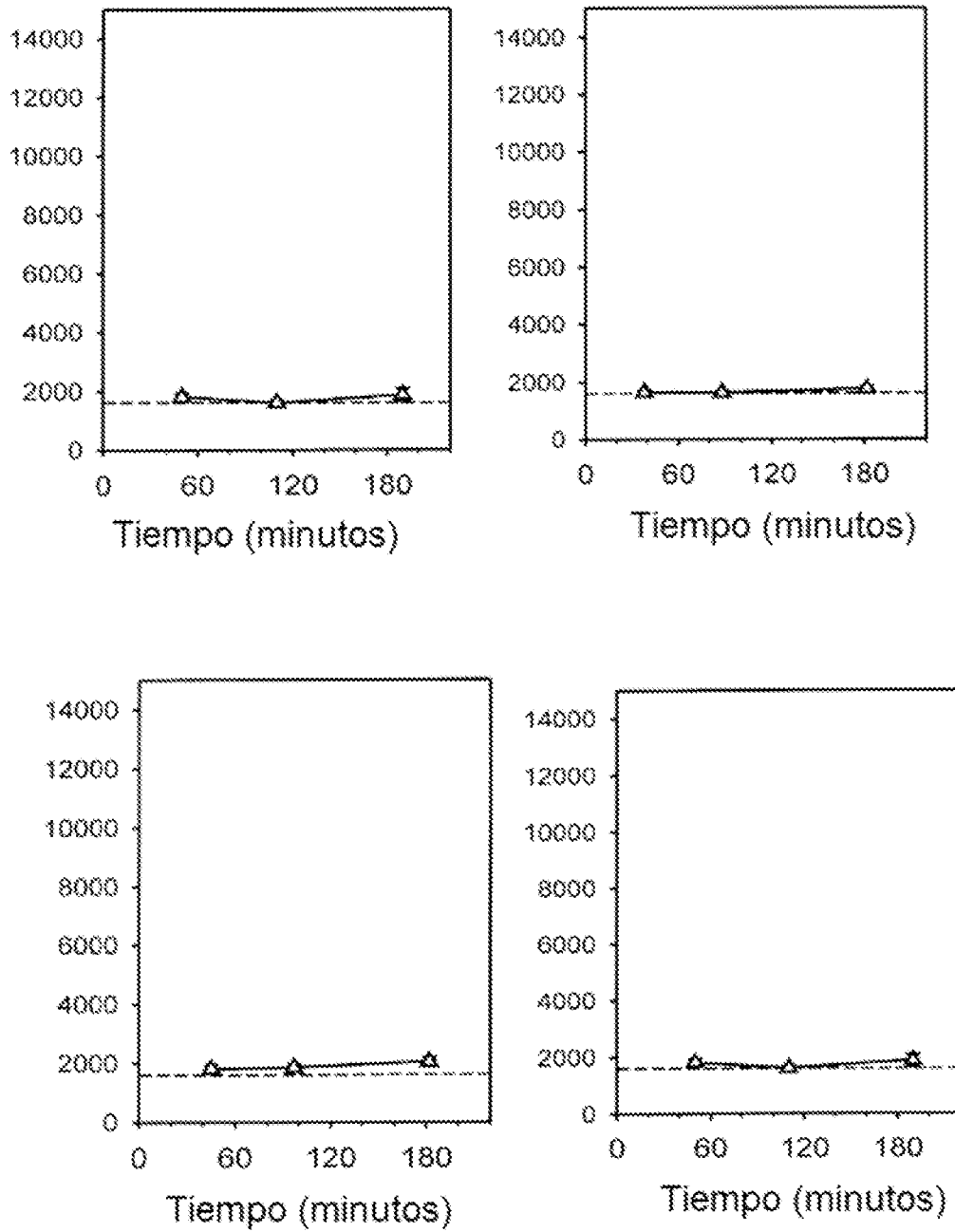
ALA al 0,3%; ejes Y = intensidad de fluorescencia de PpIX (unidades rel.)

Fig. 5



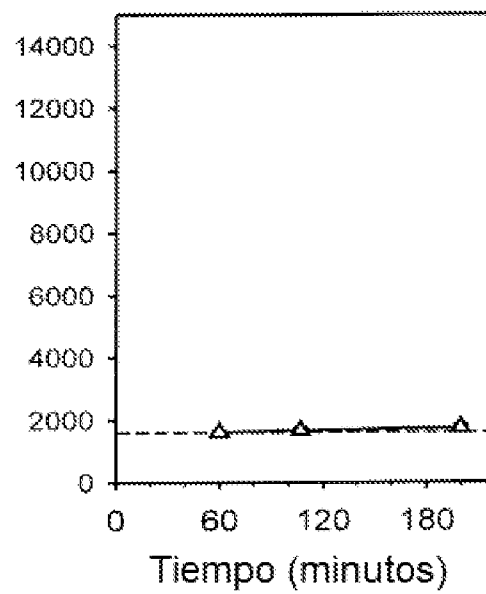
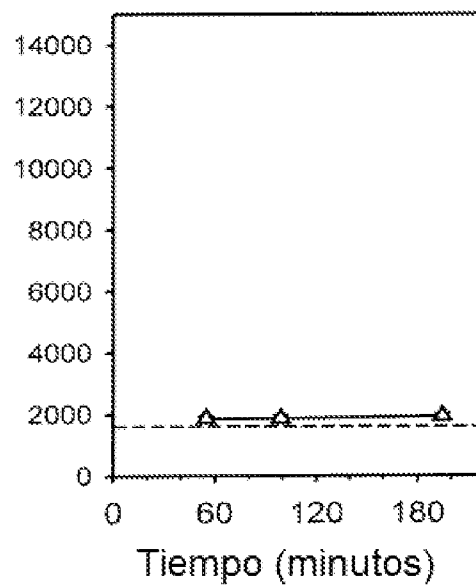
ALA al 0,2% : ejes Y = intensidad de fluorescencia de PpIX (unidades rel.)

Fig. 6



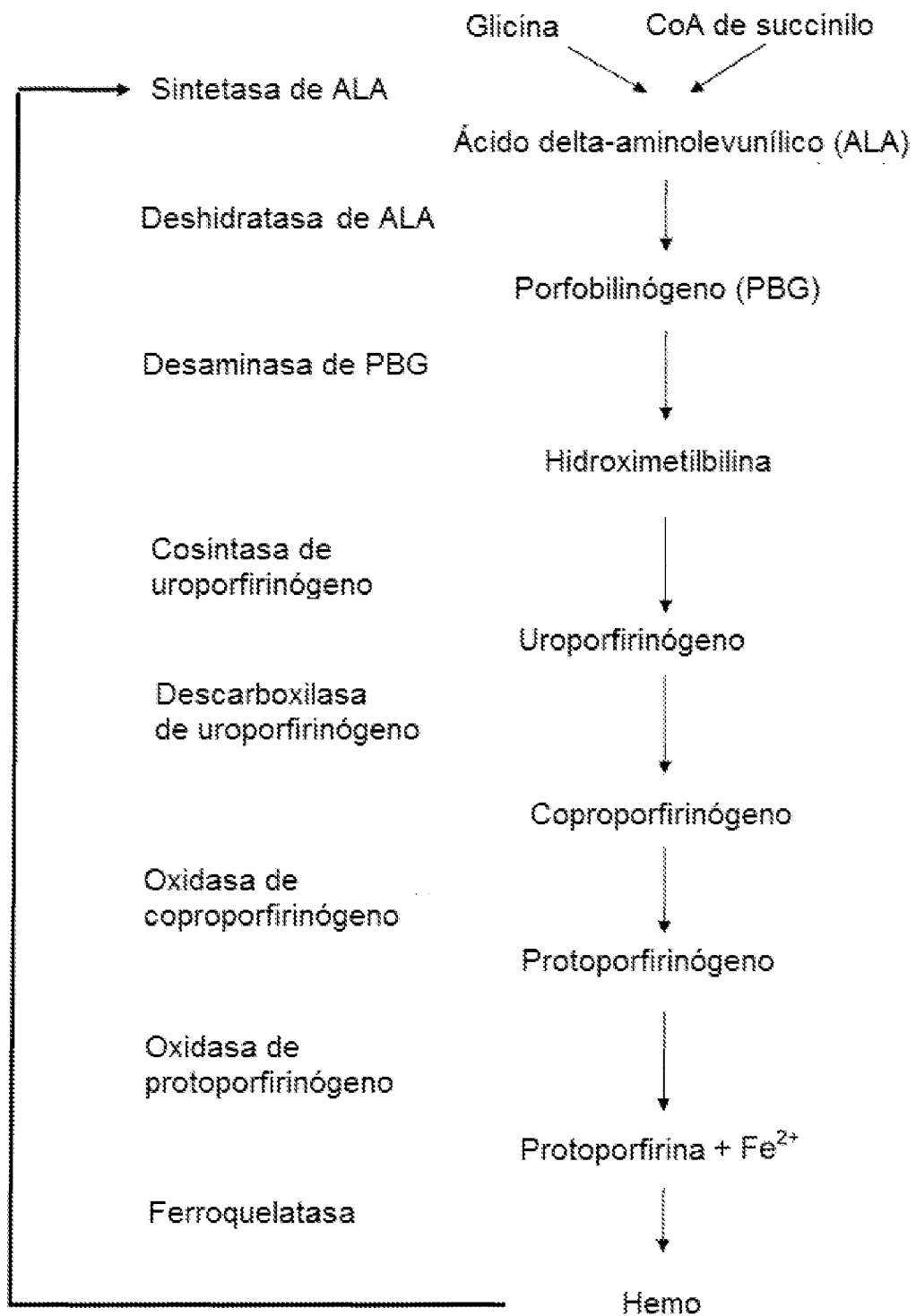
ALA al 0,12% ; ejes Y = intensidad de fluorescencia de PpIX (unidades rel.)

Fig. 7A



ALA al 0,12%; ejes Y = intensidad de fluorescencia de PpIX (unidades rel.)

Fig. 7B



*Inhibición de retroalimentación*

Fig.8