



No. 12-164395-00000-0000

Fecha: 2012-09-21 16:37:54

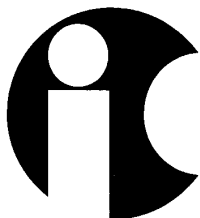
Tra. 11 PATENTE I/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 203



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO Composiciones Cosméticas

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE Photocure Asa.

DOMICILIO Oslo, Noruega.

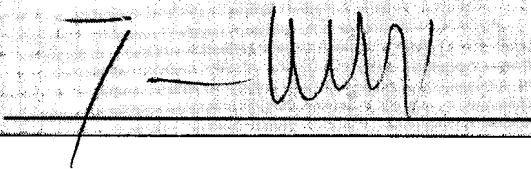
74. APODERADO Juan Carlos Uribe

22. BOGOTÁ, D.C., Septiembre 21/12

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-164395- -00000-0000 Fecha: 2012-09-21 16:37:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 203
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/ EP2011/053036	Fecha 01/03/2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/107478 A1	Fecha 09/09/2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES COSMÉTICAS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 8/06, A61Q 19/02, A61K 8/37, A61Q 19/08, A61K 8/44			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. PHOTOCURE ASA			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN HOFFSVEIN 4, NO-0275, OSLO, NORUEGA		No. TELÉFONO	
CIUDAD OSLO, NORUEGA		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O	
PAÍS DE RESIDENCIA NORUEGA		LUGAR DE CONSTITUCIÓN NORUEGA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ALABATA		ENRIQUE	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. HELLAND		ODDVEIG SELLOAEG	NORUEGA
3. JENTOFT		ANJA J.	NORUEGA
4. JOHNSEN		STIG OVE	NORUEGA
5. GODAL		ASLAK	NORUEGA
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CALIFORNIA	TORRANCE	REYNOLDS DRIVE APT C, TORRANCE, CA 90503
2. NORUEGA	OSLO	OSLO	KVERNFARET 18, NO-0383 OSLO
3. NORUEGA	OSLO	OSLO	LINDEALLEEN 16C, NO-0487 OSLO
4. NORUEGA	OSLO	OSLO	HUSEBYBAKKEN 19H, NO-0379 OSLO
5. NORUEGA	OSLO	OSLO	GAUSTADVEIEN 77 N-0372 OSLO
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
URIBE RESTREPO		JUAN CARLOS	C.C. 79.159.313 T.P. 54.493
DIRECCIÓN CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o. BOGOTA, D.C., COLOMBIA		No. TELÉFONO 6019660	
CIUDAD BOGOTÁ. D.C. COLOMBIA		CORREO ELECTRÓNICO tum@tumnet.com	
PAÍS COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		US	61/309,313	1 DE MARZO DE 2010
2. EUROPA		EP	10250363.8	1 DE MARZO DE 2010
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 15		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del invento al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		

- | | |
|--|---|
| | <p>16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.</p> <p>17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.</p> |
|--|---|

4

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT



1	(12) Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	NUMERO DE RADICACIÓN
☐ Patente de invención		

Brilliance in photodynamic technology



General Authorisation

We

Photocure ASA
Hoffsveien 4
0275 Oslo
Norway

do hereby authorise

Insa Flechsler
Director IP and Legal
Photocure ASA
Hoffsveien 4
0275 Oslo
Norway

to represent us in all proceedings before the Norwegian Patent Office and to act on our behalf in matters related to Photocure's patent applications and patents, supplementary protection certificates, designs, utility models and trademarks ("Photocure IP"), including but not limited to the filing, prosecution, grant, registration, opposition, appeal, maintenance and abandonment of such Photocure IP.

A general authorisation to represent us in all proceedings established by the European Patent Convention and by the Patent Cooperation Treaty has been given to Insa Flechsler on 23 January 2009 (General Authorization No. 544650.5)

Oslo, 20 January 2012

Kjetil Hestdal, President and CEO
Photocure ASA

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995, expedida por el Ministerio de Justicia de certificado notarial sobre que lleva la Apostilla No. 100681 de 13 de febrero de 2012 de Noruega, correspondiente a una autorización otorgada por la sociedad PHOTOCURE ASA., domiciliada Oslo, Noruega.

Autorización General

Nosotros

Photocure ASA
Hoffsveien 4
0275 Oslo
Noruega

Por medio del presente autorizamos a

Insa Flechsler
Director de Propiedad Industrial y Legal
Photocure ASA
Hoffsveien 4
0275 Oslo
Noruega

Para representarnos en todos los procedimientos ante la Oficina de Patentes Noruega y para actuar a nombre nuestro en asuntos relacionados con las solicitudes de patente y patentes de Photocure, los certificados de protección suplementaria, los diseños, los modelos de utilidad y las marcas ("Propiedad Industrial de Photocure"), incluyendo pero no limitado a la presentación, tramitación, otorgamiento, registro, oposición, apelación, mantenimiento y abandono de dicha Propiedad Industrial de Photocure.

Una autorización general para representarnos en todos los procedimientos establecidos por la Convención de Patentes Europea y por el Tratado de Cooperación de Patentes ha sido otorgada a Insa Flechsler el 23 de enero de 2009 (Autorización General No. 544650.5).

Oslo, 20 de enero de 2012

Firmado por Kjetil Hestdal, Presidente y Director Ejecutivo
Photocure ASA

Por medio del presente certifico que este documento está firmado por Kjetil Hestdal y que él está autorizado para firmar solo según poder a nombre de Photocure ASA, sociedad con número 967598593, de acuerdo con el Certificado de Registro del Registro de Sociedades de Negocios en Bronnoysund, fechado el 2 de febrero de 2012.

La firma es certificada con base en la firma depositada en nuestro registro de firmantes.
Oslo Byfogdembete, 13 de febrero de 2012

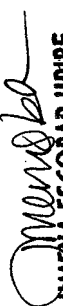
Firmado por Erik Mehus Sjurse, notario
Sello oficial notarial

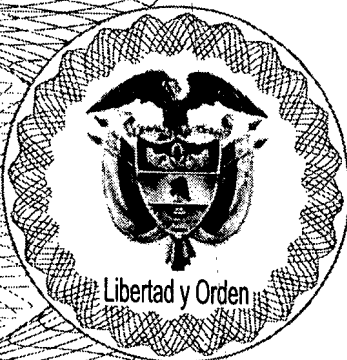
APOSTILLA
(Convención de la Hay de 5 de octubre de 1961)

1. País: Noriega
2. Este documento público ha sido firmado por Erik Mehus Sjurse
3. actuando en su capacidad de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de notario público en Oslo

CERTIFICADO

5. en Oslo
6. el 13 de febrero de 2012
7. por el Gobernador de los condados de Oslo og Akershus
8. No. **100681**
9. Sello/estampilla: Gobernador de los condados de Oslo og Akershus
10. Firma: Firmado por Toril Prynmo


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0269 Min. Justicia 1995



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **ESCOBAR URIBE JIMENA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **3/21/2012 12:46:47 PM**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMDV124647157**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **100681**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **2**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100125209201258

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones



Organization number: 967 598 593

Type of company: Public limited company

Date of incorporation: 1993-08-27

Registered in the
Register of Business
Enterprises: 1993-10-15

Name: PHOTOCURE ASA

Business address: Hoffsvæien 4
0275 OSLO

Municipality: 0301 OSLO

Country: Norway

Telephone number: + 47 22 06 22 10

E-mail address: info@photocure.no

Share capital NOK: 10,696,650.50

General manager/
managing director: Kjetil Hestdal

Board of directors:
Chairman of the board: Åse Aulie Michelet
Aspehaugveien 25
0376 OSLO

Board member(s): Jon Hindar
Eva Steiness
Mats Gunnar Pettersson
Ingrid Beichmann Wiik
Xavier Denis Yon

Signature: The chairman of the board and one
board member jointly, or three
board members jointly.

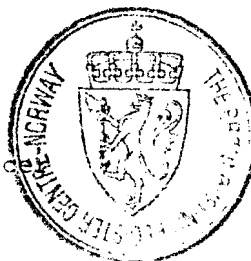
Power of procuration: The general manager alone.

Auditor: Certified auditing company
Organization number 935 174 627
KPMG AS
Sørkedalsveien 6
0369 OSLO

The Brønnøysund Register Centre

The Register of Business Enterprises,
2012-02-02

Kjersti Refseth
Kjersti Refseth
Higher Executive Officer



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995, expedida por el Ministerio de Justicia de certificado notarial sobre que lleva la Apostilla No. **100680** de 13 de febrero de 2012 de **Noruega**, correspondiente a un certificado de registro en relación con la sociedad **PHOTOCURE ASA.**, domiciliada Oslo, Noruega.

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

El Centro de Registro de Bronnoysund **Certificado de Registro**

Número de la organización: 967 598 593
 Tipo de compañía: Sociedad limitada pública
 Fecha de constitución: 1993-08-27
 Registrada en el Registro
 De Sociedades de Negocios: 1993-10-15
 Nombre: PHOTOCURE ASA
 Dirección de negocios: Hoffsvæien 4
 0275 Oslo
 Municipalidad: 0301 Oslo
 País: Noruega
 Número de teléfono: + 47 22 06 22 10
 Dirección de correo electrónico: info@photocure.no
 Capital social (Nok): 10.696.650.50
 Gerente general/director general: Kjetil Hestdal
 Junta Directiva:
 Presidente de la junta: Ase Aulie Michelet
 Asperhaugveien 25
 0376 Oslo
 Miembros de la junta: Jon Hindar
 Eva Steiness
 Mats Gunnar Pettersson
 Ingrid Beichmann Wiik
 Xavier Denis Yon
 Firma: El presidente de la junta y un miembro
 de la junta en conjunto, o tres miembros
 de la junta en conjunto.
 Poder para actuar: El gerente general solo.
 Auditor: Compañía de auditoría certificada
 Número de organización 935 174 627
 KPMG AS
 Sorkedalsveien 6
 0369 Oslo

El Centro de Registro de Bronnoysund
 El Registrador de Sociedades de Negocios
 2012-02-02

Firmado por Kersti Refseth
 Funcionario Ejecutivo Superior
 Sello del Centro de Registro de Bronnoysund - Noruega

El certificado de registro contiene información relacionada con una sociedad de negocios en particular registrada en el Registro de Sociedades de Negocios, identificada por su número de organización.

La información contenida en el certificado únicamente pertenecerá a asuntos registrados en el Registro de Sociedades de Negocios a la fecha de la impresión.

Los asuntos para los cuales se requiera una notificación y para los que no se haya dado una notificación, y que sean contrarios a lo que se ha registrado, no podrán interponerse ante terceros a menos que dicho tercero estuviera al tanto de hubiera debido estar al tanto de los asuntos, ver la Ley Noruega de Registro de Sociedades de Negocios §10.1.

Cualquier persona tiene el derecho de acceder a la información registrada en el Registro de Sociedades de Negocios. Esto no se aplica a números de identidad personal (noruegos).

Certificado como copia verdadera.

Oslo byfogdembete, 13 de febrero de 2012

Firmado por Erik Mehus Sjurse, notario

Sello oficial notarial

APOSTILLA

(Convención de la Hay de 5 de octubre de 1961)

1. País: Noriega
2. Este documento público ha sido firmado por Erik Mehus Sjurse
3. actuando en su capacidad de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de notario público en Oslo

CERTIFICADO

5. en Oslo
6. el 13 de febrero de 2012
7. por el Gobernador de los condados de Oslo og Akershus
8. No. **100680**
9. Sello/estampilla: Gobernador de los condados de Oslo og Akershus
10. Firma: Firmado por Toril Prynmo



REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **ESCOBAR URIBE JIMENA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **3/21/2012 12:46:34 PM**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMDV124634828**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **100680**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **2**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100125209201258

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Dr. Insa Flechsler
Director IP and Legal

in representation of Photocure ASA

domiciled in Hoffsvæien 4
0275 Oslo
Norway

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 and **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciled at Calle 93 B No. 12-48 P. 4, Bogotá, D.C., Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property and intellectual matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second or third alternate representative is to replace the first or second one, or when the second or third is to replace the principal one. In such cases, the principal representative, shall state his intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia,

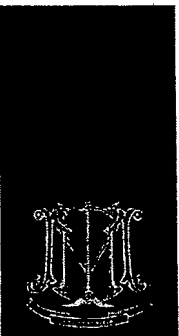
REPRESENTACIÓN Y
PODER

Yo (nosotros), abajo suscrito(s)
Dr. Insa Flechsler

en representación de Photocure ASA

domiciliado(s) en Hoffsvæien 4
0275 Oslo
Norvega

por el presente nombro (nombramos) a **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 y **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciliados en la Calle 93 B No. 12-48 P. 4, Bogotá, D.C., Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1ro. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo y tercer representantes suplentes hayan de reemplazar al primero, al segundo o al principal. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, o tercer suplente en su caso, o todos ellos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia,



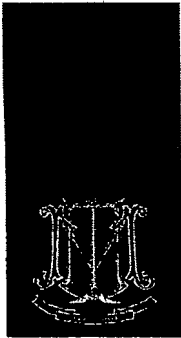
TRIANA, URIBE & MICHELSEN

or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in ceases of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second or third alternate in their turn cases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second or third alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, I (we) grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) intellectual property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before national and/or international arbitration tribunals in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, layout-designs of integrated circuits, utility models and industrial designs; the registration of marks and trade slogans; the deposit of commercial names and trade emblems; the obtainment of the declaration and authorization of denominations of origin; renewal, payment of the annuity fees, assignment, license, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of commercialization agreements and licenses of use of the above rights; b) Protection of trade secrets; c) Obtainment of plant variety protection; d) Obtainment of functioning licenses, health registrations and sale licenses and any other petition before the sanitary or administrative authorities; e) Protection to the consumers and actions against restrictive commercial practices and competence promotion;

o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo o tercer suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero o segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad intelectual y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento nacionales y/o internacionales en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, de los esquemas de trazado de circuitos integrados, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas y de lemas comerciales; el depósito de nombres comerciales y enseñas; la obtención de la declaración y de la autorización de denominaciones de origen; su renovación, pago de anualidades de mantenimiento, traspaso, licencia, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de acuerdos de comercialización y de licencias de uso de esos derechos; b) Protección de secretos empresariales c) Obtención de la protección para variedades vegetales; d) Obtención y tramitación de todo lo relacionado con licencias de funcionamiento, registros sanitarios, licencias de venta y cualquier otra petición ante las autoridades sanitarias o administrativas; e) Protección del consumidor y



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

f) Obtainment of copyright registrations for any type of artistic, literary, scientific, musical, video, films, video games, choreography works, software or any other production in the artistic, scientific or literary fields capable of being reproduced or expressed by any means known now or in the future; Registration of agreements related with the execution or transfer of intellectual property rights; Obtention of reduced postal tariff; g) Registration of domain names; their renewal, assignment, change of name, change of domicile, cancellation and any other acts related with their management. h) Actions of repossession, of opposition, cancellation, nullity, infringement of rights, custom procedures, writ of mandamus, unfair competition, granting of licenses; and in general the civil, constitutional, criminal and administrative suits relating to all those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney; compromise, execute license agreements, assignment agreements, file extraordinary remedies such as nullification and/or revision and/or supplication of court decisions, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, assign, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

acciones por prácticas comerciales restrictivas y promoción de la competencia;

f) Obtención del registro de derechos de autor para cualquier tipo de obra artística, literaria, científica, musical, videográfica, cinematográfica, coreográficas, o cualquier otra producción, en el campo artístico, científico, o literario capaz de ser reproducido o expresado por cualquier medio conocido ahora o por conocer en el futuro; Registro de contratos relacionados con la ejecución o transferencia de derechos intelectuales; Obtención de tarifa postal reducida; g) Registro de nombres de dominio, su renovación, traspaso, cambio de nombre, cambio de domicilio, cancelación y demás actos relacionados con su administración. h) Las acciones reivindicatorias, de oposición, de cancelación, de nulidad, de infracción de derechos, de medidas cautelares, de medidas en frontera, de tutela, de competencia desleal, de concesión de licencias y en general los procesos civiles, constitucionales, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con todos estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, suscribir contratos de licencia, contratos de cesión, presentar recursos extraordinarios de casación y/o revisión y/o suplica, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, ceder, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Given and Signed this/Dado y firmado hoy 29 January 2012

in/en Oslo

Signature/Firma [Signature]



Certifico a efectos notariales que Insa Flechsler ha firmado el presente documento.
La certificación de la firma está basada en la firma depositada en nuestro Registro de Firmas.
Oslo byfogdembete, a 24 de enero de 2012

M. Hermansen
Notario Público
Margrethe Hermansen
førstekonsulent



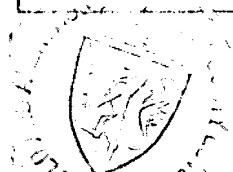
APOSTILLE

(Convention de La Haye du octobre 1961)

1. Country: Norway
2. This public document has been signed by:
Margrethe Hermansen
3. Acting in the capacity of:
Notary Public
4. bears the seal/stamp of:
The Notary Public in Oslo

Certified

5. at Oslo
6. the 24.01.2012
- 7 by the Governor of the counties of
Oslo og Akershus
8. No 99377
9. Seal/stamp
10. Signature
Bente Iren Jahr
Bente Iren Jahr



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995, expedida por el Ministerio de Justicia de certificado notarial sobre que lleva la Apostilla No. 99377 de 24 de enero de 2012 de Noruega, correspondiente a un documento de poder otorgado por la sociedad **PHOTOCURE ASA.**, domiciliada Oslo, Noruega.

Documento de poder: Firmado el 26 de enero de 2012 en Oslo, Noruega, por firma ilegible, en inglés con idéntico texto en español diligenciado en la columna derecha del documento, por lo que no se hace necesaria su traducción y legalizado mediante notario público en español, por lo que tampoco se hace necesaria dicha traducción.

APOSTILLA

(Convención de la Hay de 5 de octubre de 1961)

1. País: Noruega
2. Este documento público ha sido firmado por Margrethe Hermansen
3. actuando en su capacidad de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de notario público en Oslo

CERTIFICADO

5. en Oslo
6. el 24 de enero de 2012
7. por el Gobernador de los condados de Oslo og Akershus
8. No. 99377
9. Sello/estampilla: Gobernador de los condados de Oslo og Akershus
10. Firma: Firmado por Bente Iren Jahr

16

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN	
4	(71) SOLICITANTE (S)		
2. 3. 4.	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE		
2. 3. 4.	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
2. 3. 4.	TELÉFONO	FAX	E-MAIL NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)		
6. 7. 8. 9. 10. 11. 12.	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
7	DATOS INVENTOR (ES)		
6. 7. 8. 9. 10. 11. 12.	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO PAÍS RESIDENCIA
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD		
4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial De La Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional:

09 septiembre 2011 (09.09.2011)

(10) Número de Publicación Internacional:

PCT WO 2011/107478 A1

(51) Clasificación de patente internacional:

A61K 8/06 (2006.01) A61Q 19/02 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2011/053036

(22) Fecha de presentación internacional: 1 marzo 2011
(01.03.2011)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:

61/309,313 1 marzo 2010 (01.03.2010)
10250363.8 1 marzo 2010 (01.03.2010)

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US):
PHOTOCURE ASA [NO/NO]; Hoffsvæien 48, NO-0377 Oslo
(NO).

(72) Inventores; y

(71) Solicitantes/Inventores: (para US únicamente): ALABATA,
Enrique [US/US]; 21019 Reynolds Drive, Apt. C, Torrance, California
90503 (US). HELLAND, Oddveig Selloaeg [NO/NO]; Kvernfareet 18,
NO-0383 Oslo (NO). JENTOFT, Anja J. [NO/NO]; Lindealleen 16C,
NO-0487 Oslo (NO). JOHNSEN, Stig Ove [NO/NO]; Husebybakken
19H, NO-0379 Oslo (NO).

(74) Agente: DEHNS et al.; St Bride's House, 10 Salisbury Square,
London EC4Y 8JD (GB).

(81) Estados designados: (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

— con el reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))
— antes de que expire el tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y para volverse a publicar en caso de recibir las enmiendas (Regla 48.2 (h))

(54) Título: COMPOSICIONES COSMETICAS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un derivado de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), por ejemplo, un éster de 5-ALA o una sal compatible con la piel del mismo. Además, la invención se refiere al uso de estas composiciones en métodos de tratamiento cosmético o terapéutico, particularmente en métodos para mejorar e incrementar de otra manera la apariencia de la piel. Las composiciones comprenden 2% o menos de un derivado de 5-ALA, 70% en peso o más de agua, 2-25% en peso de al menos un portador lípido y uno o más emulsionantes. Un recipiente comprende un primer compartimiento que comprende un derivado de 5-ALA y al menos un portador lípido y un segundo compartimiento que comprende agua, uno o más emulsionantes y opcionalmente al menos un portador lípido. La composición se obtiene al mezclar los contenidos de los dos compartimientos.

COMPOSICIONES COSMETICAS

Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones
5 que comprenden un derivado de ácido 5-aminolevulínico (5-
ALA), por ejemplo, un éster de 5-ALA o una sal compatible con
la piel del mismo. Además, la invención se refiere al uso de
estas composiciones en métodos de tratamiento cosmético,
particularmente en métodos para mejorar o realzar de otra
10 manera la apariencia de la piel.

En la sociedad actual siempre ha habido un
creciente deseo tanto para hombres como para mujeres,
especialmente mujeres, por verse más jóvenes. La condición y
apariencia general de la piel es una indicación de juventud;
15 los efectos de envejecimiento de la piel, tales como arrugas
o líneas de expresión, son de gran preocupación para muchas
personas.

El envejecimiento de la piel es el resultado de más
que sólo una edad cronológica; también es un resultado de
20 factores externos, por ejemplo, condiciones ambientales tales
como exposición a los rayos ultravioleta del sol. El
envejecimiento se traduce en cambios en la piel que incluyen
aspereza, tono cetrino, pigmentación moteada, enrojecimiento
facial difuso, telangiectasias y la formación de líneas de
25 expresión o arrugas, conocidos colectivamente como

"fotoenvejecimiento". Como un recordatorio de la pérdida de juventud, estos cambios en la piel generalmente se consideran no estéticos.

Una exposición frecuente a radiación ultravioleta puede resultar en fotodaños que se consideran estados de enfermedad tales como queratosis actínica (AK), una condición pre-maligna de parches de piel gruesos, escamosos o rugosos. Ya que algunos de estos pre-cánceres progresan a carcinomas de células escamosas, normalmente son tratados. Uno de los tratamientos para AK es terapia fotodinámica tópica con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) (Levulan® Kerastick®, Dusa Pharmaceuticals) o un derivado de 5-ALA, éster metílico de 5-ALA (Metvix®, Galderma). Aunque este tratamiento ha probado ser muy efectivo, también se ha observado que ofrece una excelente cosmesis, es decir, se produjo un fotoquimiorejuvenecimiento general de la piel con mejora de pigmentación moteada, tono cetrino y líneas de expresión (véase C. Zane et al., Lasers in Surgery and Medicine 39:203-209 (2007)).

Ha habido varias sugerencias de tratamientos cosméticos con composiciones que comprenden 5-ALA o derivados del mismo:

La patente de E.U.A. No. 5,520,905 describe un método para proteger la piel de los daños del sol y para aliviar estos daños usando una preparación cosmética o

dérmica que comprende 0.01 a 10% de 5-ALA. Se encontró que esta composición actuaba como un antioxidante e inhibidor de radicales toda vez que puede proporcionar protección contra procesos de oxidación descontrolados que son inducidos

5 fotoquímicamente e incluso extinguen el oxígeno en singulete.

WO 2008/106983 describe un método para tratamiento no terapéutico (es decir, cosmético) y terapéutico de la piel, en donde se usa una preparación líquida liposómica de un fotosensibilizador tal como 5-ALA o un derivado de 5-ALA

10 en una concentración de 0.1 a 2%. Para poder obtener el resultado cosmético deseado, la preparación se suministra al área objetivo en forma de un número de dosis por aspersion repetidas durante un periodo de tiempo de 1 a 3 horas (ejemplos 2 y 3). Periodos de tiempo más largos, es decir, 3

15 horas contra 1 hora y dosis de aspersion más frecuentes, es decir, cada 5 minutos durante 2 horas contra cada 15 minutos durante 2 horas, se encontró que eran más eficientes en términos de rejuvenecimiento.

WO 02/078687 describe métodos fotodinámicos

20 cosméticos, es decir, métodos para estimular el bronceado de la piel. Las preparaciones tópicas para usarse en estos métodos contienen 5-ALA en una escala de 0.1 a 30% en peso, con base en el peso total de la preparación. Se obtuvieron datos experimentales por voluntarios que usaron base de crema

25 EucerinTM que contenía 5%, 10% y 20% en peso de ALA. La crema

se aplicó bajo oclusión a la piel. Después de 4 horas, la piel fue irradiada con luz visible. Todos los voluntarios se quejaron de quemaduras y comezón durante la iluminación, y eritema y edema aparecieron después de la iluminación.

5 También se observó respuesta pigmentaria.

US 2008/14 6667 describe métodos de tratamiento cosmético tales como rejuvenecimiento de la piel, en los que se usan composiciones que comprenden compuestos fotolábiles tales como 5-ALA y derivados del mismo a una concentración de
10 menos de 20% p/p, de preferencia menos de 2% p/p. Los compuestos fotolábiles son activados por exposición a luz solar.

Hemos descubierto ahora sorprendentemente que composiciones que contienen derivados de 5-ALA, de
15 preferencia ésteres de 5-ALA o sales compatibles con la piel de los mismos, son efectivas para mejorar y realzar la apariencia de la piel de un sujeto mamífero, de preferencia un sujeto humano. En particular, hemos encontrado que estas composiciones son efectivas para reducir la apariencia de
20 patas de gallo, círculos oscuros, líneas de expresión, arrugas, tamaño de poro cada vez más pequeño y mejora de la firmeza y elasticidad de la piel. Los resultados mencionados arriba se lograron con mínimos efectos secundarios indeseables tales como, por ejemplo, dolor, comezón,
25 quemazón, eritema y/o edema tanto durante como después de la

aplicación. Estos efectos secundarios han sido observados durante y después de los tratamientos de piel con composiciones que comprenden 5-ALA o derivados de 5-ALA, tales como Levulan®, Kerastick® o Metvix® (véase por ejemplo insertos de envase).

Así, vista desde un primer aspecto la invención proporciona una composición que comprende:

- a) 2% en peso o menos de un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo
- b) 70% en peso o más de agua;
- c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y
- d) uno o más emulsionantes.

La composición anterior es una composición dérmica, es decir, una composición, por ejemplo una composición cosmética o farmacéutica, para usarse en la piel de un mamífero, de preferencia un humano. De esta manera, las composiciones de acuerdo con la invención son compatibles con la piel de un humano, pero también compatibles con membranas mucosas, las uñas y/o el pelo. La composición de la invención exhibe de preferencia un color, olor y textura placenteros. El término "textura" se entiende como significando aquellas propiedades de la composición que se perciben por el sentido del tacto y se refieren a la estructura y consistencia de la composición.

El término "5-ALA" indica ácido 5-aminolevulínico,

es decir, ácido 5-amino-4-oxo-pentanoico.

El término "tratamiento" según se usa en la presente en relación con cualquier uso de una composición, producto o kit o en relación con cualquier método indica un
5 tratamiento cosmético o terapéutico, de preferencia un tratamiento cosmético.

El término "cosmético" según se usa en la presente en relación con cualquier composición, producto, kit, método o uso intenta definir un producto o método de tratamiento que
10 se usa o se destina para usarse para efectos cosméticos, es decir, para realzar, mejorar o mantener la apariencia cutánea general del individuo a quien se administre.

El término "derivado de 5-ALA" indica 5-ALA químicamente modificado, es decir, 5-ALA que ha sufrido una
15 derivación química tal como sustitución de un grupo químico o adición de un grupo químico adicional para cambiar cualquiera de sus propiedades fisicoquímicas, tales como solubilidad o biodisponibilidad. La derivación química se lleva a cabo en el grupo carboxi de 5-ALA, en el grupo amino de 5-ALA o en el
20 grupo ceto de 5-ALA, muy preferiblemente en el grupo carboxi o el grupo amino de 5-ALA. Los derivados que se prefieren incluyen ésteres, amidas y derivados de éter de 5-ALA, muy preferiblemente ésteres de 5-ALA.

El término "sal compatible con la piel" indica una
25 sal que es adecuada para usarse en una composición dérmica,

es decir, composición cosmética o farmacéutica para usarse en la piel de mamíferos, especialmente humanos. Una sal compatible con la piel normalmente no es irritante y es bien tolerada. De preferencia, las sales compatibles con la piel son sales fisiológicamente aceptables, es decir, sales que son fisiológicamente toleradas si se usan en mamíferos y/o humanos.

El término "% en peso" indica la proporción de compuestos en una composición en por ciento con base en el peso total de la composición. El total general se suma hasta 100%.

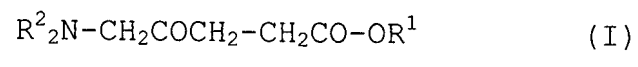
El uso de derivados de 5-ALA, por ejemplo, ésteres de 5-ALA y sales de los mismos, en productos farmacéuticos para usarse en terapia fotodinámica o diagnóstico fotodinámico se conoce bien en la literatura científica y de patente, véase, por ejemplo, WO 2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120 y US 6,034,267, los contenidos de los cuales se incorporan en la presente por referencia.

Los derivados de 5-ALA útiles de acuerdo con la invención pueden ser cualquier derivado de 5-ALA capaz de proporcionar el efecto deseado descrito en la presente. Estos derivados de 5-ALA son de preferencia ésteres de 5-ALA.

Los ésteres de 5-ALA, ésteres de 5-ALA amino-sustituidos y sales compatibles con la piel de los mismos,

están entre los compuestos preferidos para usarse en la invención descrita en la presente. Se prefieren particularmente aquellos compuestos en los cuales el grupo 5-amino no es sustituido, es decir, ésteres de 5-ALA. Estos compuestos se conocen y describen generalmente en la literatura, por ejemplo, WO 96/28412, WO 02/10120, WO 2003/041673 y WO 2009/077960, los contenidos de los cuales se incorporan en la presente por referencia, todos describen derivados de 5-ALA que pueden usarse en composiciones cosméticas de acuerdo con la invención.

Los ésteres de 5-ALA que resultan de la reacción de 5-ALA con alcoholes sustituidos o no sustituidos, es decir, ésteres alquílicos de 5-ALA y ésteres alquílicos sustituidos, y sales compatibles con la piel de los mismos, son derivados especialmente preferidos de 5-ALA para usarse en la composición de la invención. Ejemplos de estos compuestos incluyen aquellos de la fórmula 1 y sales compatibles con la piel de los mismos:



en donde
R¹ representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido; y
R² representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R¹.

Según se usa en la presente, el término "alquilo",

a menos que se indique lo contrario, incluye cualquier grupo hidrocarburo alifático saturado de cadena corta, cíclico, de cadena recta o ramificado. A menos que se indique lo contrario, estos grupos alquilo pueden contener hasta 40 átomos de carbono.

Sin embargo, se prefieren grupos alquilo que contienen hasta 30 átomos de carbono, de preferencia hasta 10, de manera particularmente preferible hasta 8 y todavía más particularmente hasta 6.

En los compuestos de la fórmula I, los grupos R^1 son grupos alquilo sustituidos o no sustituidos. Si R^1 es un grupo alquilo sustituido, uno o más sustituyentes están ya sea unidos al grupo alquilo y/o interrumpen el grupo alquilo. Los sustituyentes adecuados que son unidos al grupo alquilo son aquellos seleccionados de hidroxí, alcoxi, aciloxi, alcoxycarboniloxi, amino, arilo, nitro, oxo, fluoro, cloro, $-SR^3$, $-NR^3_2$ y $-PR^3_2$, en donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} . Los sustituyentes adecuados que interrumpen el grupo alquilo son aquellos seleccionados de $-O-$, $-NR^3-$, $-S-$ o $-PR^3-$.

En una modalidad preferida, R^1 es un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes arilo, es decir, grupos arilo, de preferencia sustituidos con un grupo arilo.

Según se usa en la presente, el término "grupo arilo" indica un grupo aromático que puede o no contener

heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Se prefieren los grupos arilo que no contienen heteroátomos. Los grupos arilo que se prefieren comprenden hasta 20 átomos de carbono, muy preferiblemente hasta 12 átomos de carbono, por ejemplo, 10 ó 6 átomos de carbono. Modalidades preferidas de grupos arilo son fenilo y naftilo, especialmente fenilo. Además, el grupo arilo puede ser sustituido opcionalmente con uno o más, muy preferiblemente uno o dos, sustituyentes. De preferencia, el grupo arilo es sustituido en la posición meta o para, muy preferiblemente en la posición para. Los sustituyentes adecuados que incluyen halo alquilo, por ejemplo, trifluorometilo, dicloroetilo y similares, alcoxi, de preferencia grupos alcoxi que contienen 1 a 6 átomos de carbono tales como metoxi o etoxi, halo, por ejemplo, yodo, bromo, cloro o fluoro, de preferencia cloro y fluoro, nitro y alquilo de C₁₋₆, de preferencia alquilo de C₁₋₄ tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. Los grupos alquilo de C₁₋₆ que se prefieren incluyen metilo, isopropilo y t-butilo, particularmente metilo. Los sustituyentes arilo que se prefieren particularmente son cloro y nitro. Sin embargo, se prefiere todavía más que el grupo arilo sea no sustituido.

Estos grupos R¹ arilo sustituidos son bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-[t-butil]bencilo, 4-[trifluorometil]bencilo,

4-metoxibencilo, 3,4-[di-cloro]bencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 2-feniletilo, 4-fenilbutilo, 3-piridinil-metilo, 4-difenil-metilo y bencil-5-[(1-acetiloxietoxi)-carbonilo]. Estos grupos R^1 que más se prefieren son bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 4-nitrobencilo y 4-clorobencilo. Se prefiere más bencilo.

Si R^1 es un grupo alquilo sustituido, se prefieren uno o más sustituyentes oxo. De preferencia, estos grupos alquilo sustituidos son grupos alquilo de C_{4-12} de cadena recta que son sustituidos por uno, dos o tres grupos oxo. Ejemplos de estos grupos incluyen 3,6-dioxa-1-octilo y 3,6,9-trioxa-1-decilo. En otra modalidad preferida, R^1 es un grupo alquilo interrumpido por uno o más átomos de oxígeno (grupo éter o poliéter), de preferencia un alquilo de C_{4-12} de cadena recta y muy preferiblemente un grupo alquilo de C_{6-10} de cadena recta que es interrumpido por 1 a 4 átomos de oxígeno, más preferiblemente un grupo polietilenglicol de cadena recta $(-(CH_2)_2-O-)_n$ con n siendo un entero de 1 a 5.

Si R^1 es un grupo alquilo no sustituido, se prefieren grupos R^1 que son grupos alquilo de cadena recta o ramificada saturados. Si R^1 es un grupo alquilo de cadena recta saturado, se prefieren grupos alquilo de cadena recta de C_{1-10} . Ejemplos representativos de grupos alquilo de

cadena recta adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-octilo. Se prefieren particularmente grupos alquilo de cadena recta de C_{1-6} , se prefieren muy particularmente metilo y n-hexilo. Si R^1 es un grupo alquilo ramificado saturado, estos grupos alquilo ramificados consisten de preferencia en un tallo de 4 a 8, de preferencia 5 a 8 átomos de carbono de cadena recta y ese tallo es ramificado por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} , de preferencia grupos alquilo de C_{1-2} . Ejemplos de estos grupos alquilo ramificados saturados incluyen 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo y 3,3-dimetil-1-butilo.

En los compuestos de la fórmula I, cada R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R^1 . Se prefiere particularmente usar en la invención aquellos compuestos de la fórmula I en los cuales por lo menos un R^2 representa un átomo de hidrógeno. En compuestos especialmente preferidos cada R^2 representa un átomo de hidrógeno.

De preferencia, los compuestos de la fórmula I y sales compatibles con la piel de los mismos se usan en las composiciones de la invención, en donde R^1 es alquilo de C_1-C_{10} , muy preferiblemente alquilo de C_1-C_8 y todavía más preferiblemente alquilo de C_1-C_6 ; y ambos R^2 representan hidrógeno. En una modalidad preferida, R^1 es un alquilo de C_1-C_{10} de cadena recta, muy preferiblemente alquilo de C_1-C_8 de

cadena recta y todavía más preferiblemente alquilo de C₁-C₆ de
cadena recta; y ambos R² representan hidrógeno. Uno de los
compuestos de la fórmula I que más se prefieren es éster
hexílico de 5-ALA y sales compatibles con la piel del mismo,
5 de preferencia la sal HCl o una sal sulfonato (sal de ácido
sulfónico o un derivado de ácido sulfónico).

Los ésteres de 5-ALA y sales compatibles con la
piel de los mismos para usarse con la composición de la
invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento
10 convencional disponible en la técnica, por ejemplo, como se
describe en WO 96/28412, WO 02/10120, WO 2003/041673 y WO
2009/077960. Brevemente, ésteres de 5-ALA pueden prepararse
mediante reacción de 5-ALA con el alcohol adecuado en
presencia de un catalizador, por ejemplo, un ácido. Como
15 alternativa, los compuestos para usarse en la invención tales
como éster metílico de 5-ALA o éster hexílico de 5-ALA pueden
estar disponibles comercialmente, por ejemplo, de Photocure
ASA, Noruega. La preparación de sales compatibles con la
piel de ésteres de 5-ALA se conoce en la técnica, por
20 ejemplo, se describe en WO 2005/092838. Brevemente, sales
compatibles con la piel de ésteres de 5-ALA pueden prepararse
mediante reacción de una sal de 5-ALA compatible con la piel,
por ejemplo, clorhidrato de 5-ALA con el alcohol adecuado.

Los ésteres de 5-ALA para usarse en la composición
25 de la invención pueden estar en forma de una amina libre, por

ejemplo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^2$ o $-\text{NR}^7\text{R}^2$ o de preferencia en forma de una sal compatible con la piel. Estas sales son de preferencia sales de adición con ácidos de ácidos orgánicos o inorgánicos, de preferencia ácidos orgánicos o inorgánicos
5 fuertes. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, derivados de ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico y derivados de ácido sulfónico que se describen en WO 2005/092838, el contenido completo del cual
10 se incorpora en la presente por referencia. Un ácido que se prefiere es ácido clorhídrico, HCl. Los procedimientos para la formación de sales son convencionales en la técnica y se describen por ejemplo en 2005/092838.

La cantidad deseada del derivado de 5-ALA o sales
15 compatibles con la piel del mismo en la composición de acuerdo con la invención dependerá de varios factores, incluyendo la naturaleza específica de la formulación, si se usa o no una fuente de luz en el tratamiento y si se usa, el tipo de fuente de luz y la longitud de onda seleccionada, la
20 duración del tratamiento y el número total de tratamientos. Tomando en cuenta estos diferentes factores, la cantidad puede determinarse fácilmente por aquellos expertos en la técnica. La composición de acuerdo con la invención comprende 2% en peso o menos del derivado de 5-ALA o sales
25 compatibles con la piel del mismo, de preferencia 0.02 a

1.75% en peso, muy preferiblemente 0.05 a 1.5% en peso, por ejemplo, 0.5 a 1.25% en peso y más preferiblemente 0.1 a 1.0% en peso con el intervalo de 0.25 a 0.75% en peso siendo el que más se prefiere. Para determinar la cantidad deseada
5 dentro de estos intervalos, también se pueden considerar los siguientes criterios dentro del conocimiento y capacidad de aquellos expertos en la técnica:

- las composiciones que sean capaces de penetrar más profundamente en la piel, por ejemplo, debido a la
10 naturaleza de la composición, la naturaleza del derivado de 5-ALA seleccionado o debido a la presencia de agentes que promuevan penetración más profunda, por ejemplo, agentes potenciadores de penetración en la piel, contendrán típicamente una concentración más baja de derivados de 5-ALA
15 o sales compatibles con la piel de los mismos que las composiciones que tienden a permanecer principalmente sobre la superficie de la piel;

- las composiciones destinadas para duraciones más largas de tratamiento de la piel (es decir, incubación más
20 larga de la composición en la piel y/o iluminación más larga) contienen normalmente menos derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo que las composiciones destinadas para duraciones de tratamiento más cortas;

- las composiciones destinadas para más que un
25 curso de tratamiento de piel, por ejemplo, varios o muchos

tratamientos tales como varios tratamientos durante un periodo o tratamientos repetidos, contienen normalmente menos derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo que las composiciones destinadas para su uso una sola vez o
5 destinadas para su uso un número de veces limitado, comúnmente con un retraso entre cada tratamiento;

- las composiciones destinadas para el tratamiento de la piel sólo con pocos signos de fotoenvejecimiento pueden contener menos derivado de 5-ALA o sales compatibles de la
10 piel del mismo que las composiciones destinadas para el tratamiento de piel severamente fotoenvejecida.

Las composiciones de acuerdo con la invención se aplican tópicamente a la piel y son compatibles con la piel, es decir, generalmente no son irritantes y son bien
15 toleradas.

La composición de acuerdo con la invención comprende además 70% o más en peso de agua. En una modalidad preferida, la composición de acuerdo con la invención comprende 75% o más en peso de agua, muy preferiblemente 80%
20 o más en peso de agua. El contenido de agua relativamente alto en comparación con la cantidad de portador lípido asegura una rápida absorción del derivado de 5-ALA o la sal compatible con la piel del mismo en la piel, dando como resultado un tiempo de incubación corto, es decir, el periodo
25 de tiempo que inicia con la aplicación de la composición a la

piel hasta el punto en tiempo en donde la iluminación con luz comienza. Un corto tiempo de incubación es favorecido por los consumidores y cosmetólogos/dermatólogos. Si la composición de acuerdo con la invención está destinada para estar en forma de una crema, esta composición cosmética comprende de preferencia 75% o más en peso de agua, muy preferiblemente 80% o más en peso de agua. Si la composición cosmética de acuerdo con la invención está destinada para estar en forma de una loción, esta composición cosmética comprende de preferencia 80% o más en peso de agua, muy preferiblemente 85% o más en peso de agua.

A pesar de su alto contenido de agua, las composiciones de acuerdo con la invención son estables a temperatura ambiente y mantienen su apariencia y textura, proporcionando así una adecuada vida útil para por ejemplo uso como un producto cosmético comercial. Esta estabilidad es sorprendente toda vez que se conoce bien en la técnica que la presencia de agua en composiciones que contienen ésteres de 5-ALA lleva a degradación de los ésteres. Como consecuencia, las composiciones que comprenden ésteres de 5-ALA son ya sea almacenadas en condiciones frescas o se preparan inmediatamente antes de usar. Como un ejemplo, Metvix®, una crema que contiene la sal clorhidrato de éster metílico de 5-ALA se almacena en condiciones frías. Hervix® (Photocure ASA), un agente de diagnóstico para la detección

de cáncer de vejiga, es una solución acuosa que comprende la sal clorhidrato de éster hexílico de 5-ALA. Hervix® se suministra como un polvo liofilizado y se disuelve en un solvente acuoso inmediatamente antes de usar.

5 La composición de acuerdo con la invención comprende además 2-25% en peso de por lo menos un portador lípido. El término "portador lípido" indica un portador que generalmente es soluble en solventes orgánicos y ampliamente insoluble en agua. En una modalidad preferida, el portador
10 lípido de acuerdo con la invención es una grasa, cera, aceite, ácido graso libre o un éster de un ácido graso o un alcohol graso.

 El portador lípido es generalmente un portador lípido compatible con la piel, es decir, un portador lípido
15 que es compatible con la piel humana, pero de preferencia también con membranas mucosas, uñas y/o pelo y el cual generalmente no es irritante y es bien tolerado. Los portadores lípidos que se prefieren son aquellos que se usan comúnmente en composiciones dérmicas, por ejemplo, en
20 preparaciones farmacéuticas o cosméticas para usarse en la piel.

 El término "por lo menos uno" significa que la composición de acuerdo con la invención contiene un portador lípido o varios portadores lípidos diferentes. La
25 composición de acuerdo con la invención puede contener varios

portadores lípidos del mismo tipo o de un tipo diferente, por ejemplo, varias grasas diferentes o una grasa y una cera. A manera de ejemplo, la composición puede comprender como portadores lípidos tricaprilina y triglicérido caprílico/cáprico, es decir, dos grasas diferentes. Además, a manera de ejemplo la composición puede comprender como portadores lípidos tricaprilina y ácido esteárico, es decir, una grasa y un ácido graso.

La composición de acuerdo con la invención puede comprender como un portador lípido una o más grasas. Las grasas son triglicéridos, es decir, triésteres de una molécula de glicerol y tres moléculas de ácidos grasos. Los tres ácidos grasos pueden ser ácidos grasos idénticos o diferentes.

Las grasas usadas en la composición de acuerdo con la invención pueden ser sólidas o líquidas (es decir, aceites) a temperatura ambiente, es decir, a temperaturas de aproximadamente 18°C a alrededor de 25°C. Las grasas pueden ser sintéticas, semi-sintéticas o de origen animal o vegetal.

En una modalidad preferida, el portador lípido de acuerdo con la invención es una grasa, de preferencia un triglicérido de glicerol y 3 ácidos grasos ramificados y/o no ramificados saturados y/o insaturados idénticos o diferentes, de preferencia idénticos con una longitud de cadena de 6 a 24, en particular 8 a 18 átomos de carbono. Las grasas que

se prefieren son tricaprilina, trihidroxiestearina, tricaproína, triheptanoína, triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/linoleico, triglicérido caprílico/cáprico/láurico, triglicérido caprílico/cáprico/mirístico/esteárico y triglicérido caprílico/cáprico/succínico. Algunas de estas grasas se comercializan con el nombre "Miglyol®" (Sasol, Witten, Alemania), por ejemplo, Miglyol® 812 que es un triglicérido caprílico/cáprico y una grasa preferida de acuerdo con la invención.

Otras grasas que se prefieren son aceites naturales de origen animal o vegetal o son fracciones de estos aceites, tales como aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de palma, aceite de aguacate, aceite de semilla de palma, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de *arctium lappa*, aceite de canola, aceite de semilla de *borgo officinalis*, aceite de *brassica campestris oleifera*, aceite de *brevoortia*, aceite de *bubulum*, aceite de *cistus ladaniferus*, aceite de *elaeis guineensis*, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de ricino, aceite de pino, aceite de olivo, aceite de cacahuete, aceite de almendra, aceite de germen de trigo, aceite de semilla de uva, aceite de cardo, aceite de onagra, manteca de cacao, manteca, sebo y oleína de palma. Ejemplos adicionales de grasas son manteca de ilipé, manteca de karité, manteca de cacao, grasa de kokom, manteca

de sal, lecitina, cera de Japón y otros aceites naturales o fracciones de los mismos. Otros ejemplos de grasas incluyen aceite hidrogenado o parcialmente hidrogenado seleccionado de aceite de soja parcial o completamente hidrogenado, aceite de
5 cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ricino, aceite de coco y fracciones de los mismos. Las grasas pueden ser sintéticas o semi-sintéticas, tales como triglicéridos de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés).

10 Las grasas usadas en la invención pueden prepararse usando procesos y procedimientos estándares bien conocidos en la técnica, aunque muchos están disponibles comercialmente de varios fabricantes tales como Sasol, Croda, Cognis, Gattefossé y otros.

15 La composición de acuerdo con la invención puede comprender como un portador lípido una o más ceras. Químicamente, las ceras son un tipo de lípido que puede contener una amplia variedad de alcanos de cadena larga, ésteres, poliésteres e hidroxiésteres de alcoholes primarios
20 de cadena larga y ácidos grasos. Normalmente se distinguen de las grasas por la falta de triglicéridos. Las ceras naturales tales como ceras animales o vegetales son normalmente mezclas de varios componentes, incluyendo ésteres de cera, ácidos de cera, alcoholes de cera e hidrocarburos
25 mientras que las ceras sintéticas, especialmente ceras

derivadas de petróleo normalmente son hidrocarburos.

Las ceras usadas en la composición de acuerdo con la invención pueden ser sólidas o líquidas a temperatura ambiente, es decir, a temperaturas de alrededor de 18°C a
5 aproximadamente 25°C. Las ceras pueden ser sintéticas, semi-sintéticas o de origen animal o vegetal.

Las ceras que se prefieren se seleccionan del grupo de ceras vegetales, ceras animales, ceras minerales y ceras petroquímicas. De acuerdo con la invención, las ceras que se
10 prefieren son cera candelilla, cera de carnauba, lanolina (cera de lana), alcohol de cera de lana, cera de esparto, cera de corcho, cera de guaruma, cera de salvado de arroz, cera de caña de azúcar, cera de baya, cera de ouricuri, aceite de jojoba, cera de soja, cera de abejas, grasa
15 uropigia, ceresina, ceras de parafina y micro ceras. También ceras químicamente modificadas o ceras sintéticas pueden usarse en la invención, tales como por ejemplo aquellas disponibles con los nombres comerciales Synchronax HRC (tribehenato de glicerol), y Synchronax AW IC (ácido graso de
20 C₁₈₋₃₆) de Croda GmbH, y también ceras de éster de Montana, ceras de sasol, aceite de jojoba hidrogenado, ceras de abeja sintéticas o modificadas (por ejemplo, ceras de abeja de copoliol de dimeticona y/o cera de abejas de alquilo de C₃₀-C₅₀), ceras de polialquileno y ceras de polietilenglicol.

25 La composición de acuerdo con la invención puede

comprender como un portador lípido uno o más aceites. Los aceites útiles en la composición de la invención son aceites minerales (jalea de petrolato líquida), aceites de origen animal o vegetal y aceites semi-sintéticos o sintéticos.

5 Los aceites de origen animal o vegetal comúnmente son grasas lípidas o contienen triglicéridos de glicerol y ácidos grasos, es decir, grasas, como su principal componente. Por consiguiente, algunos de los siguientes aceites mencionados también han sido descritos anteriormente
10 bajo el término "grasa".

Los aceites de origen animal y/o vegetal que se prefiere usar en la invención son aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de palma, aceite de aguacate, aceite de semilla de palma, aceite de maíz, aceite de semilla de
15 algodón, aceite de semilla de *arctium lappa*, aceite de canola, aceite de semilla de *borgo officinalis*, aceite de *brassica campestris oleifera*, aceite de *brevortia*, aceite de *bubulum*, aceite de *cistus ladaniferus*, aceite de *elaeis guineensis*, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de
20 ricino, aceite de pino, aceite de olivo, aceite de cacahuete, aceite de almendra, aceite de germen de trigo, aceite de semilla de uva, aceite de cardo, aceite de onagra y similares.

Los aceites minerales que se prefieren son aceites
25 de parafina tales como aceite de parafina de viscosidad más

alta (*paraffinum liquidum*) y aceite de parafina de viscosidad más baja (*paraffinum perliquidum*).

Los aceites semi-sintéticos que se prefieren son aquellos extraídos de aceites naturales de origen vegetal o animal o extraídos de fuentes botánicas. Pueden ser químicamente modificados. Un ejemplo preferido es escualeno, un compuesto que puede obtenerse de aceite de hígado de tiburón, semilla de amaranto, salvado de arroz, germen de trigo u olivas. Puede ser químicamente modificado, por ejemplo, hidrogenado (perhidroescualeno). Los aceites sintéticos que se prefieren son aceites fluoro tales como perfluoropoliéteres.

Los ácidos grasos libres usados en la composición de acuerdo con la invención pueden ser sólidos o líquidos a temperatura ambiente, es decir, a temperaturas de alrededor de 18°C a aproximadamente 25°C. Los ácidos grasos libres que se prefieren son ácidos grasos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de carbono, muy preferiblemente una longitud de cadena de 12 a 30 átomos de carbono y más preferiblemente una longitud de cadena de 18 a 26 átomos de carbono, tales como ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúcico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido araquidónico y ácido behénico.

Los ésteres de ácidos grasos usados en la composición de acuerdo con la invención son preferiblemente

ésteres de ácidos grasos que son ácidos grasos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de carbono con mono-, di- o polialcoholes de cadena recta o ramificados con un bajo número de átomos de carbono tal como 3 a 9 átomos de carbono, de preferencia isopropanol, n-butanol, hexanol, n-octanol, isooctanol, etilhexanol, isononanol, propilenglicol y glicerol. Los ésteres de alcoholes grasos usados en la composición de acuerdo con la invención son de preferencia ésteres de alcoholes grasos que son alcoholes grasos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de carbono con ácidos mono-, di- o policarboxílicos de cadena recta o ramificados con un bajo número de átomos de carbono tal como 3 a 9 átomos de carbono. Ejemplos adecuados de estos ésteres de ácidos grasos o alcoholes grasos son palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de n-butilo, estearato de glicerilo, laurato de n-hexilo, estearato de isooctilo, estearato de isononilo, isononanoato de isoninilo, palmitato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo y palmitato de 2-octildodecilo.

Los portadores lípidos que se prefiere usar en la composición de acuerdo con la invención son grasas, muy preferiblemente triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos saturados y/o no saturados, ramificados y/o no ramificados

idénticos o diferentes con una longitud de cadena de 6 a 24,
en particular 8 a 18 átomos de carbono. Los portadores
lípidos que se prefiere más usar en la composición de acuerdo
con la invención son tricaprilina, trihidroxiestearina,
5 tricaproína, triheptanoína, glicéridos
caprílicos/cápricos/coco, glicéridos caprílicos/cápricos,
triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido
caprílico/cáprico/linoleico, triglicéridos
caprílicos/cápricos/esteáricos, triglicérido
10 caprílico/cáprico/láurico, triglicérido
caprílico/cáprico/mirístico/esteárico y triglicérido
caprílico/cáprico/succínico.

El por lo menos un portador lípido está presente en
la composición de acuerdo con la invención en una proporción
15 que varía de 2 a 25% en peso, de preferencia de 2.5 a 20% en
peso y muy preferiblemente de 5.0 a 15% en peso.

Las composiciones de acuerdo con la invención
comprenden uno o más emulsionantes, es decir, la composición
de acuerdo con la invención es una emulsión. El término
20 "emulsionante" incluye agentes emulsionantes, co-
emulsionantes y agentes con propiedades tensioactivas. El
término "uno o más" significa que la composición de acuerdo
con la invención comprende un emulsionante o varios
emulsionantes diferentes.

25 La composición de acuerdo con la invención es de

preferencia una emulsión de aceite en agua (O/W). Las emulsiones O/W siempre tienen un comportamiento de flujo pseudoplástico que hace más fácil que el consumidor o el cosmetólogo/dermatólogo aplique estos productos a la piel, es
5 decir, estas emulsiones O/W tienen una textura que se prefiere por el consumidor.

De esta manera, vista desde un segundo aspecto la invención proporciona una composición que es una emulsión de aceite en agua, la composición comprende:

- 10 a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo
- b) 70% en peso o más de agua;
- c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y
- d) uno o más emulsionantes de aceite en agua.

15 En una modalidad preferida, el tamaño de las partículas emulsionadas es en promedio > 200 nm, de preferencia > 500 nm, es decir, la composición no es una nanoemulsión o microemulsión.

Así, vista desde un tercer aspecto la invención
20 proporciona una composición que es una emulsión de aceite en agua en la que el tamaño de las partículas emulsionadas es en promedio > 200 nm, de preferencia > 500 nm, la composición comprende:

- 25 a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo

- b) 70% en peso o más de agua;
- c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y
- d) uno o más emulsionantes de aceite en agua.

La composición de acuerdo con la invención puede ser más o menos fluida, por ejemplo, una emulsión de la consistencia líquida, semilíquida, suave o semisólida. Puede tener la apariencia de un gel, crema, loción, leche o líquido. Se prefieren lociones y cremas.

El uno o más emulsionantes usados en la composición de la invención puede ser cualquiera del tipo usual de emulsionantes usados para la preparación de composiciones para usarse en la piel de mamíferos, de preferencia para usarse en la piel humana. En una modalidad preferida, el uno o más emulsionantes usados en la composición de la invención puede ser cualquiera del tipo usual de emulsionantes usado para la preparación de emulsiones O/W para usarse en piel de mamíferos, de preferencia humanos. Estos emulsionantes son por ejemplo compuestos no iónicos, catiónicos, aniónicos y de betaína con los emulsionantes no iónicos siendo emulsionantes de alto HLB, de preferencia emulsionantes con un valor HLB de 8 a 18. Se prefiere el uso de emulsionantes no iónicos o catiónicos, se prefiere más el uso combinado de emulsionantes no iónicos y catiónicos, de preferencia el uso combinado de emulsionantes no iónicos con un valor HLB de 8 a 18 y emulsionantes catiónicos.

Los emulsionantes usados en la composición de acuerdo con la invención pueden ser compuestos sintéticos, semi-sintéticos o naturales. Algunos ejemplos específicos de estos compuestos son: almendramidopropil betaína, sulfato de aminoetilo, ácido 3-aminopropan sulfónico, sales alquilsulfato, por ejemplo, sales amonio y otras sales, alcoholes etoxilados (pareths), ésteres colessterolícos, lignosulfonato de calcio y otras sales de ácido sulfónico de calcio, miristato de calcio y otras sales de ácidos grasos de calcio, ácido cáprico, ácido caprónico, ácidos carboxílicos caprilet, éteres de polioxietileno (ceteareths), por ejemplo, cetearet-20, ésteres de PEG alquilo (ceteths), alcoholes insaturados etoxilados (cetoletths), alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico o mezclas del mismo (alcohol cetearílico), docosanol etoxilado (beheneths) y sales behentrimonio tales como metosulfato de behentrimonio, derivados de colesterol etoxilados (coletths), cocamina y cocamidas, cera emulsionante, alquilsulfatos de dietanolamina, fosfato de DEA-oleth-3 y fosfatos similares, deceths y fosfatos de deceths, laurato de dextrina y otros ésteres de ácido graso de dextrina, oleil sulfosuccinato disódico y otros compuestos de sulfosuccinato, dodoxinoles, estearato de glucereth, fosfato de glicereth, compuestos de amonio cuaternario, citratos y fosfatos de glicéridos, fosfato de hidroxietilo, isosteareths, alcoholes de lanolina

etoxilados (laneths), lanolina y derivados de lanolina, laurilamidas, dodecanol etoxilado (laureths) y sales de lauriltrimonio, laureth sulfatos de magnesio, meroxapoles, laurato de metil glucosa, laurato de metilo, nonoxinoles, 5 octoxinoles, octildodeceths, oleths, palmamidas, ésteres grasos de polietilenglicol (PEG) tal como estearato de PEG-100, estearato de PEG-50 y estearato de PEG-40, PEG aminas, aceite de ricino etoxilado y otros aceites etoxilados y compuestos hidrófobos, polioxámeros, poloxaminas, 2- 10 distearato de poliglicerilo y otros ésteres, steareths y sorbeths, polisorbatos (Tween) y ésteres de sorbitán (Span).

En una modalidad preferida, se usan emulsionantes no iónicos y/o catiónicos, en una modalidad más preferida se usan emulsionantes no iónicos y catiónicos y en una modalidad 15 que se prefiere aún más, se usan emulsionantes no iónicos con un valor HLB de 8 a 18 y emulsionantes catiónicos.

Los emulsionantes no iónicos que se prefieren son polisorbatos, éteres polioxietilénicos (ceteareths), por ejemplo, ceteareth 20, alcoholes grasos, por ejemplo alcohol 20 cetílico, alcohol estearílico o mezclas de los mismos (alcohol cetearílico).

Los emulsionantes catiónicos que se prefieren son sales de amonio cuaternario tales como sales de behenil-, lauril-, cet- o esteariltrimonio, de preferencia sales de 25 behentrimonio tales como metosulfato de behentrimonio o

cloruro de behentrimonio.

En otra modalidad preferida, la relación de mezcla de emulsionante no iónico y catiónico está en el intervalo de 1:1 o la cantidad de emulsionantes no iónicos (en % en peso) en la composición de acuerdo con la invención es mayor que la cantidad de emulsionante catiónico.

El uno o más emulsionantes están presentes en la composición de acuerdo con la invención en una proporción que varía de 0.5 a 20% en peso, de preferencia de 1 a 15% en peso y muy preferiblemente de 2 a 12% en peso.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender además adyuvantes dérmicos, es decir, adyuvantes que se usen comúnmente en composiciones para usarse en la piel, por ejemplo, agentes conservadores, agentes antimicrobianos, fragancias, agentes colorantes, colorantes, tintes, cargas, pigmentos, antioxidantes, solventes, modificadores de viscosidad (por ejemplo, agentes espesantes) y/o ajustadores/modificadores de pH. Los adyuvantes dérmicos se conocen en la técnica y los adyuvantes dérmicos usados convencionalmente en productos dérmicos cosméticos y farmacéuticos pueden usarse en las composiciones de la invención. Estos adyuvantes dérmicos pueden usarse en la composición de la invención en una cantidad que se use convencionalmente con productos dérmicos cosméticos y farmacéuticos. Esta cantidad puede variar, por ejemplo, de

aproximadamente 0.01 a 10% en peso, de preferencia de 0.1 a 5% en peso.

Además, la composición de acuerdo con la invención puede comprender uno o más agentes cosméticos o dermatológicos tales como proteínas o hidrolizados de las mismas, péptidos, aminoácidos, azúcares, urea, alantoína, ácido hialurónico, urea, ácidos alfa- y/o beta-hidroxi, vitaminas o derivados de las mismas, retinoides, ceramidas o extractos vegetales. Estos diferentes agentes cosméticos o dermatológicos se usan típicamente en alrededor de 0 a 10% en peso, de preferencia de 0 a 5% en peso.

Más aún, la composición de acuerdo con la invención puede comprender uno o más potenciadores de penetración en superficie. Los potenciadores de penetración en superficie adecuados son agentes quelantes tales como ácidos aminopolicarboxílicos, por ejemplo, EDTA, CDTA (ácido ciclohexano diamino tetraacético), DTPA y DOTA y derivados/análogos bien conocidos de los mismos. Se prefieren particularmente EDTA y DTPA. Cuando está presente, el agente quelante puede usarse convenientemente a una concentración de 0.05 a 20%, por ejemplo, 0.1 a 10% en peso. Otros potenciadores de penetración en superficie tales como sulfóxido de dialquilo, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), agentes tensioactivos, sales biliares y ácidos grasos (por ejemplo ácido oleico) también pueden estar presentes.

Ejemplos de agentes que ayudan a la penetración en superficie adecuados incluyen isopropanol, DMSO y otros sulfóxidos de dialquilo, en particular sulfóxido de n-decilmétilo (NDMS), dimetilsulfacetamida, dimetilformamida (DMFA),
5 dimetilacetamida, glicoles, varios derivados de pirrolidona (Woodford et al., J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology, 1986, 5: 167-177), y Azone® (Stoughton et al., Drug Dpv. Ind. Pharm. 1983, 9:725-744), o mezclas de los mismos. El agente de penetración en superficie puede proporcionarse
10 convenientemente en un intervalo de concentración de 0.2 a 20%, por ejemplo, alrededor de 1 a 10% en peso.

Como se mencionó arriba, estos potenciadores de penetración en superficie pueden incluirse en las composiciones de acuerdo con la invención. Como alternativa,
15 pueden ser co-administrados, por ejemplo, aplicados antes o después de que la composición haya sido administrada a la piel.

El pH de las composiciones de acuerdo con la invención se mantiene de preferencia en un intervalo de 4 a
20 6, muy preferiblemente en un intervalo de 4 a 5. Esto se puede lograr mediante el uso de modificadores de pH adecuados, por ejemplo, agentes reguladores de pH o cualquier componente que mantenga directa o indirectamente el pH. Los agentes reguladores de pH adecuados son aquellos que se usan
25 comúnmente en productos dérmicos, es decir, productos

farmacéuticos o cosméticos, por ejemplo agentes reguladores de pH que se pueden encontrar en la lista de Nomenclatura Internacional de Cosméticos (INCI, por sus siglas en inglés).

Las composiciones de acuerdo con la invención
5 exhiben excelente vida útil, que puede ser incrementada más al minimizar (por ejemplo, excluir) la presencia de cualquier componente que reaccione ya sea directa o indirectamente con o de otra manera pudiera catalizar la degradación del derivado de 5-ALA. Estos componentes incluyen, por ejemplo,
10 compuestos metálicos tales como compuestos de hierro. Idealmente, estos componentes estarán ausentes de las composiciones descritas en la presente. Sin embargo, cuando están presentes, su cantidad debe ser mínima, por ejemplo, menos de 0.5% en peso, de preferencia menos de 0.3% en peso,
15 muy preferiblemente menos de 0.1% en peso. Las composiciones estarán de preferencia sustancialmente libres de cualquier compuesto de hierro.

Las composiciones de acuerdo con la invención se prepararán generalmente mediante la mezcla simple de los
20 componentes.

En una modalidad preferida, una fase de agua A y una fase de lípidos B se combinan a temperatura ambiente. En el caso de componentes sólidos o semisólidos, es decir, lípidos o emulsionantes o adyuvantes, etc., la fase A y la
25 fase lipídica B se combinan a una temperatura elevada, de

preferencia a 70 a 90°C o muy preferiblemente a 75 a 85°C, para de esta manera fundir los componentes sólidos o semisólidos. En una modalidad alternativa más preferida, la fase A y fase B se calientan cada una hasta una temperatura elevada, de preferencia a 70 a 90°C o muy preferiblemente a 75 a 85°C, y luego se combinan. Combinar la fase A y B se promueve convenientemente mediante mezcla y/o agitación. La fase lípida B contiene el portador lípido y de preferencia el uno o más emulsionantes. Adecuadamente, la fase lípida B puede contener además estos adyuvantes o agentes cosméticos o dermatológicos que sean miscibles, dispersables o puedan disolverse en la fase lípida. La fase de agua A contiene agua y puede contener además estos adyuvantes o agentes cosméticos o dermatológicos que sean miscibles, dispersables o puedan disolverse en la fase de agua. La fase de agua A puede contener además el derivado de 5-ALA o la sal compatible con la piel del mismo. En otra modalidad preferida, el derivado de 5-ALA o la sal compatible con la piel del mismo se añade como un sólido a una fase A y B combinadas y opcionalmente enfriadas. Los adyuvantes o agentes cosméticos o dermatológicos opcionales se añaden también de preferencia a una fase A y B combinadas y opcionalmente empleadas.

En otra modalidad preferida, una fase lípida D y una fase C se combinan a temperatura ambiente. La fase

lípida D contiene de preferencia el portador lípido o sólo una parte del mismo, y el derivado de 5-ALA o la sal compatible con la piel del mismo. La fase C contiene el resto de la composición. Para preparar la fase C, se prepara
5 una fase A de agua como se describió arriba, que contiene los componentes como los descritos arriba. Esta fase de agua A se combina con una fase lípida B* que no contiene portador lípido o sólo una parte del mismo, y de preferencia el uno o más emulsionantes. Adecuadamente, la fase lípida B* puede
10 contener además adyuvantes o agentes cosméticos o dermatológicos que sean miscibles, dispersables o puedan disolverse en la fase lípida B*. En caso de componente sólidos o semisólidos, la fase A y fase B* se calienta cada una de preferencia hasta una temperatura elevada, de
15 preferencia a 70 a 90°C o más, preferiblemente a 75 a 85°C, y luego se combinan. Para preparar la fase C, fase A y B* se mezclan o agitan convenientemente.

La composición de acuerdo con la invención se proporciona convenientemente en un recipiente usado
20 comúnmente para productos dérmicos tales como tubos, frascos, botellas, cajas, recipientes, despachadores, etc., y estos recipientes contienen varias "dosis" de la composición, es decir, una cantidad de la composición que es suficiente para varias aplicaciones a la piel. Como alternativa, y de
25 preferencia, la composición puede proporcionarse en "dosis"

individuales, es decir, en sobres, tubos pequeños, envases de burbuja o botellas, etc., que contengan una cantidad de la composición que sea adecuada para una sola aplicación a la piel. La composición tiene de preferencia una larga vida útil a temperatura ambiente, es decir, no muestra cambio en apariencia tal como decoloración o separación de los componentes (desintegración) durante un periodo de al menos 1 mes, de preferencia al menos 6 meses, muy preferiblemente 1 año y todavía más preferiblemente durante un periodo de hasta 2 años.

En otra modalidad preferida, los componentes de la composición y/o mezclas de varios componentes se llenan en un recipiente de varios compartimientos y la composición se prepara *in situ* antes de ser usada en la piel por combinación y mezcla de los diferentes componentes o mezclas de los mismos. En una modalidad que se prefiere más, el recipiente de varios compartimientos contiene una sola "dosis" de la composición, es decir, una cantidad que es adecuada para una sola aplicación a la piel. El uso de recipientes de varios compartimientos se traduce en una vida útil particularmente larga del producto a temperatura ambiente.

En una de estas modalidades, el recipiente de varios compartimientos es un recipiente de dos compartimientos que contiene un primer compartimiento con el derivado de 5-ALA o la sal compatible con la piel del mismo

como un compuesto seco y sólido y un segundo compartimiento con el resto de la composición, es decir, agua, el por lo menos un portador lípido, uno o más emulsionantes y opcionalmente adyuvantes, agentes cosméticos o dermatológicos

5 o potenciadores de penetración en la superficie. En otra modalidad, el recipiente de varios compartimientos es un recipiente de dos compartimientos que contiene un primer compartimiento con el derivado de 5-ALA o la sal compatible con la piel del mismo disuelto, disperso o mezclado con el

10 por lo menos un portador lípido y opcionalmente el uno o más emulsionantes y un segundo compartimiento que contiene agua y opcionalmente el uno o más emulsionantes. Cualquier adyuvante, agente cosmético o dermatológico o potenciador de penetración en superficie que esté presente en la composición

15 final de acuerdo con la invención está contenida en el compartimiento en donde el adyuvante, agente cosmético dermatológico o potenciador de penetración en la superficie se ajusta mejor en términos de estabilidad, miscibilidad y compatibilidad con los demás componentes contenidos en el

20 compartimiento. En una modalidad preferida, el recipiente de varios compartimientos es un recipiente de dos compartimientos que contiene un primer compartimiento con el derivado de 5-ALA o la sal compatible con la piel del mismo, disuelta, dispersa o mezclada con el por lo menos un portador

25 lípido y un segundo compartimiento que contiene el resto de

la composición, es decir, agua, uno o más emulsionantes y opcionalmente adyuvantes, agentes cosméticos o dermatológicos o potenciadores de penetración en superficie.

En otra modalidad preferida, el recipiente de
5 varios compartimientos es un recipiente de tres compartimientos que contiene un primer compartimiento con el derivado de 5-ALA o la sal compatible con la piel del mismo como un compuesto seco y sólido, un segundo compartimiento que contiene el por lo menos un portador lípido y
10 opcionalmente pero de preferencia uno o más emulsionantes y un tercer compartimiento que contiene agua y opcionalmente, pero no preferido, uno o más emulsionantes. De nuevo, cualquier adyuvante, agente cosmético o dermatológico o potenciador de penetración en superficie que esté presente en
15 la composición final de acuerdo con la invención está contenido en el compartimiento, en donde el adyuvante, agente cosmético dermatológico o potenciador de penetración en superficie se adapta mejor en términos de estabilidad, miscibilidad y compatibilidad con los demás componentes
20 contenidos en el compartimiento.

En una modalidad, los contenidos de los varios compartimientos de un recipiente de varios compartimientos se mezclan juntos fuera del recipiente, es decir, al verter el contenido del recipiente en un tazón o jarro y mezclándolo,
25 por ejemplo, con la ayuda de una espátula o similar. En una

modalidad preferida, el contenido de los diferentes compartimientos de un recipiente de varios compartimientos se mezcla dentro del recipiente con el recipiente estando intacto. Esto se puede hacer al por ejemplo tener sellos

5 frágiles que separen los componentes unos de otros, por ejemplo, al seleccionar un material para los sellos que pueda romperse, por ejemplo, después de ejercer presión en ese sello. El material del recipiente que separa el contenido del ambiente exterior por supuesto no debe ser rompible. En

10 una modalidad preferida se añade un colorante (aditivo de color) o tinte a uno de los compartimientos. Este colorante o tinte funciona como un indicador visual para que el consumidor determine la mezcla adecuada de los contenidos del recipiente antes de aplicar la composición así mezclada a la

15 piel. En una modalidad preferida, el recipiente se comercializa como un producto que comprende el recipiente y un inserto de envase con instrucciones. El inserto de envase contiene de preferencia una escala de colores que muestra el color de una composición adecuadamente mezclada y entonces

20 hace posible que el consumidor determine si su composición está mezclada adecuadamente. Los colorantes y tintes que pueden usarse en las composiciones son tales que son compatibles con los componentes de la composición de acuerdo con la invención y los cuales se usan generalmente en

25 productos dérmicos tales como productos dérmicos

farmacéuticos o cosméticos. Estos colorantes y tintes se conocen en la técnica e incluyen por ejemplo los aditivos de color que están listados en 21 C.F.R., partes 73 y 74. El recipiente puede incluir una pieza final despachadora con una
5 tapa removible que permita el suministro de la composición final del recipiente. Como alternativa, el recipiente puede incluir una hoja que selle los compartimientos del ambiente exterior y que pueda ser retirada después de que el contenido de los compartimientos haya sido mezclado dentro del
10 recipiente.

Otro aspecto de la invención es un recipiente que comprende un primero y un segundo compartimientos, en donde el primer compartimiento comprende un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo y al menos un
15 portador lípido y el segundo compartimiento comprende agua, uno o más emulsionantes y opcionalmente al menos un portador lípido, y en donde la composición de acuerdo con la invención se obtiene al mezclar los contenidos del primero y segundo compartimientos, de preferencia mezclando los contenidos del
20 primero y segundo compartimientos dentro del recipiente con el recipiente permaneciendo intacto.

Así, en otro aspecto la invención proporciona un recipiente que comprende un primero y un segundo compartimientos, en donde el primer compartimiento comprende
25 un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del

mismo y al menos un portador lípido y el segundo compartimiento comprende agua, uno o más emulsionantes y opcionalmente al menos un portador lípido, y en donde la composición obtenida al mezclar los contenidos del primero y

5 segundo compartimientos comprende

a) 2% en peso o menos del derivado de 5-ALA o las sales compatibles con la piel del mismo

b) 70% en peso o más del agua;

c) 2-25% en peso del por lo menos un portador
10 lípido; y

d) el uno o más emulsionantes.

En una modalidad preferida, el por lo menos un portador lípido en el primero y opcionalmente en el segundo compartimiento son idénticos.

15 El primero y/o el segundo compartimientos del recipiente de acuerdo con la invención pueden comprender además uno o más adyuvantes dérmicos tales como agentes conservadores, agentes antimicrobianos, fragancias, agentes de coloración, colorantes, tintes, cargas, pigmentos,
20 antioxidantes, solventes, modificadores de viscosidad y/o ajustadores/modificadores de pH como los descritos anteriormente.

Además, el primero y/o el segundo compartimientos del recipiente de acuerdo con la invención puede comprender
25 uno o más agentes cosméticos o dermatológicos tales como

proteínas o hidrolizados de las mismas, péptidos, aminoácidos, azúcares, urea, alantoína, ácido hialurónico, urea, alfa- y/o beta-hidroxiácidos, vitaminas o derivados de las mismas, retinoides, ceramidas o extractos vegetales como
5 los descritos anteriormente.

Más aún, el primero y/o el segundo compartimiento del recipiente de acuerdo con la invención pueden comprender uno o más potenciadores de penetración en superficie como los descritos anteriormente.

10 En una modalidad preferida, sólo el segundo compartimiento del recipiente de acuerdo con la invención puede comprender uno o más adyuvantes dérmicos y/o uno o más agentes cosméticos o dermatológicos y/o uno o más potenciadores de penetración en superficie.

15 La composición de acuerdo con la invención se aplica a la piel del sujeto, de preferencia a la piel de una persona humana. La composición se aplica de preferencia al rostro, pero también se puede aplicar a otras áreas tales como el cuello, pecho, brazos, piernas o manos. Dependiendo
20 de la viscosidad de la composición, esto se puede hacer usando los dedos. Como alternativa, cualquier aplicador conocido para usarse para aplicar productos dérmicos, por ejemplo, un aspersor, una almohadilla o una espátula, puede ser usado. La piel del sujeto es de preferencia limpiada
25 antes de aplicar la composición de acuerdo con la invención,

por ejemplo, al lavarla con jabón seguido con enjuague abundante con agua.

Las composiciones de la invención están destinadas generalmente para ser usadas en conjunto con iluminación, es
5 decir, exposición a luz, suficiente para lograr el efecto cosmético deseado. El término "tratamiento con luz" se usa en la presente en su sentido más general para hacer referencia a iluminación de la superficie de piel objetivo del sujeto, es decir, exposición de la superficie de piel
10 objetivo a la luz.

Aunque el tratamiento con luz puede llevarse a cabo usando una fuente de luz artificial específica o común, también se puede lograr por exposición a fuentes de luz natural tal como luz de día o luz solar; gracias a su fácil
15 disponibilidad, el uso de fuentes de luz natural o cualquier fuente de luz que proporcione luz solar o artificial, es decir, el intervalo completo de UV a IR, representa un aspecto particularmente preferido de la invención. Ya que la intensidad de luz de día natural o luz solar puede variar
20 durante el periodo de iluminación, si es necesaria, la dosis de luz recibida por un sujeto a partir de luz de día o luz solar puede monitorearse fácilmente por medio de fotómetros portátiles, los cuales están disponibles comercialmente por ejemplo de International Light. Estos fotómetros monitorean
25 la dosis de luz total y dan una señal al usuario cuando la

dosis de luz deseada ha sido alcanzada.

Las fuentes de luz artificial específicas que pueden usarse se conocen bien en la técnica e incluyen lámparas comunes para tratamientos dermatológicos con luz (por ejemplo, sistemas de lámparas LED, láseres y luz pulsada intensa. Usando estas fuentes de luz artificial específicas, la longitud de onda de la luz usada para iluminación puede seleccionarse para lograr un efecto de tratamiento cosmético más eficaz. La luz más efectiva es luz en la escala de longitudes de onda de 300-800 nm, típicamente de 400-700 nm. La penetración de luz en tejidos depende de la longitud de onda usada y es más profunda para luz roja que para luz azul. Longitudes de onda en la región de luz roja, por ejemplo, 630 a 690 nm, y longitudes de onda en la región de luz azul, por ejemplo, 390 a 490 nm son particularmente adecuadas.

El tratamiento con luz con fuentes de luz artificial comunes es una modalidad preferida y se pueden usar luces caseras o de oficina normales.

Durante el tratamiento con luz, la luz en general será aplicada a un nivel de dosis de 0.1 a 100 J/cm², de preferencia 5 a 50 J/cm², muy preferiblemente 10 a 40 J/cm². Se puede usar una irradiación (intensidad de luz) de 3 a 100mW/cm², de preferencia de 5 a 80 mW/cm² y muy preferiblemente de 10 a 70 mW/cm².

La duración de iluminación dependerá de varios

factores, incluyendo la naturaleza y concentración del derivado de 5-ALA o la sal compatible con la piel del mismo, la naturaleza de la composición de acuerdo con la invención, la fuente de luz (dosis de luz e irradiación) y severidad del envejecimiento de la piel. La iluminación con fuentes de luz artificial específicas se lleva a cabo de preferencia durante alrededor de 5 a 60 minutos, muy preferiblemente durante alrededor de 5 a 30 minutos y más preferiblemente 7.5 a 15 minutos. Se usa de preferencia una sola iluminación proveniente de una fuente de luz artificial específica; como alternativa, se puede usar una dosis dividida de luz en la cual la dosis de luz se suministre en un número de fracciones, por ejemplo, 1 a 10 minutos entre iluminaciones. Durante la iluminación de la piel facial con una fuente de luz artificial específica, por ejemplo, un láser o sistema de lámparas LED, puede preferirse que el sujeto use protección ocular adecuada, por ejemplo, anteojos protectores. Si la iluminación se lleva a cabo por exposición a luz natural o luz artificial común, el área de piel tratada es expuesta a la luz natural o luz artificial común durante de preferencia 2 a 4 horas, por ejemplo 2.5 a 3 horas.

La composición se administra a la piel del sujeto y se puede dejar que transcurra cierto periodo de tiempo antes de que la piel que será tratada sea expuesta a luz para lograr el efecto cosmético deseado. Antes de la exposición a

luz, la composición puede retirarse de la piel, por ejemplo, al lavar la piel con jabón seguida por enjuague abundante con agua. La longitud de tiempo después de la administración a la cual la exposición de luz tiene lugar (tiempo de incubación) dependerá generalmente de la naturaleza de la composición y la naturaleza del derivado de 5-ALA o la sal compatible con la piel del mismo. Normalmente, el tiempo de incubación es hasta 6 horas. Sin embargo, de preferencia será de menos de 2 horas. Todavía más preferiblemente el tiempo de incubación es de 0 a 90 minutos, por ejemplo 5 a 90 minutos, de preferencia 30 a 90 minutos y muy preferiblemente 10 a 60 minutos. En un aspecto de la invención, la exposición a luz puede llevarse a cabo inmediatamente después de la administración de la composición, es decir, el tiempo de incubación puede ser un asunto sólo de minutos, por ejemplo, hasta 10 minutos, muy preferiblemente hasta 5 minutos o puede ser efectivamente de cero en caso de que la administración y tratamiento de luz se presenten simultáneamente.

En los métodos y usos de la composición, se pueden dar varios tratamientos, por ejemplo, tratamientos diarios, semanales o mensuales. La frecuencia de tratamiento variará ampliamente dependiendo de, por ejemplo, el nivel de fotoenvejecimiento, la naturaleza de la composición y la naturaleza del tratamiento con luz.

Por consiguiente, en una modalidad, la composición se aplica diariamente y el tratamiento con luz se lleva a cabo por exposición a fuentes de luz natural tales como luz de día o luz solar o a fuentes de luz artificial común tales como luz de casa o luz de oficina. Una composición que se usará de esta manera también puede contener filtros solares, por ejemplo, filtros UVA/UVB físicos y químicos en una cantidad que sea común en cremas y lociones para día o puede contener pigmentos que se usen comúnmente en bases para piel y humectantes tintados.

En otra modalidad, la composición se aplica 1 a 5 veces, de preferencia 2 a 4 veces en total y una vez al mes, es decir, con un periodo de un mes entre los tratamientos, y el tratamiento con luz se lleva a cabo por exposición a fuentes de luz artificial común tales como luz doméstica o luz de oficina o mediante exposición a fuentes de luz artificial específicas tales como sistemas de lámparas LED, láseres o luz pulsada intensa. Después de haber tenido un tratamiento como el descrito arriba, un sujeto debería de proteger su piel de exposición al sol, de preferencia en las primeras 24 horas después del tratamiento. Esto se puede lograr mediante el uso de filtros solares y ropa protectora tales como gorras (en el caso de un tratamiento facial), guantes (en el caso de un tratamiento manual), pantalones o mangas largas (en el caso de tratamiento de piernas y brazos)

o bufandas (en el caso de un tratamiento del cuello).

Por consiguiente, otro aspecto de la invención es un método de tratamiento cosmético llevado a cabo en un sujeto, de preferencia un humano, el método comprende las
5 siguientes etapas:

(i) administrar a la piel del sujeto una composición que comprende

- a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo
- 10 b) 70% en peso o más de agua;
- c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y
- d) uno o más emulsionantes

(ii) esperar opcionalmente durante un periodo de
15 tiempo;

(iii) retirar opcionalmente la composición de la piel;

(iv) exponer la piel a luz.

En una modalidad preferida, el tratamiento
20 cosmético es para reducir la apariencia de patas de gallo, círculos oscuros, líneas de expresión y/o arrugas, para reducir el tamaño de poro y para mejorar la firmeza y elasticidad de la piel.

Las modalidades preferidas de las etapas (i) a (iv)
25 han sido descritas anteriormente en la presente.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse junto con otros productos cosméticos o farmacéuticos que contengan agentes antienvjecimiento o antiarrugas conocidos. Estos y otros productos cosméticos o farmacéuticos pueden ser co-administrados o de preferencia administrados después del tratamiento con las composiciones descritas en la presente. Las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden usar en combinación con otros métodos cosméticos y/o terapéuticos que se conozcan y describan en la literatura para usarse en el tratamiento de piel fotoenvejecida, tales como descamaciones químicas, microdermoabrasiones o inyectables cosméticos tales como Botox™ o cargas.

Las composiciones pueden presentarse comercialmente en forma de un producto.

Así, vista desde un aspecto aún adicional la invención proporciona un producto que comprende

- a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo
- b) 70% en peso o más de agua;
- c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido;
- d) uno o más emulsionantes; y
- e) instrucciones para el uso de la composición.

Vista desde otro aspecto más la invención proporciona un recipiente que comprende un primero y un

segundo compartimientos, en donde el primer compartimiento comprende un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo y al menos un portador lípido y el segundo compartimiento comprende agua, uno o más emulsionantes y
5 opcionalmente al menos un portador lípido, y en donde la composición obtenida por mezcla de los contenidos del primero y segundo compartimientos comprende

a) 2% en peso o menos del derivado de 5-ALA o las sales compatibles con la piel del mismo

10 b) 70% en peso o más del agua;

c) 2-25% en peso del por lo menos un portador lípido;

d) el uno o más emulsionantes; y

e) instrucciones para el uso del recipiente.

15 Estas instrucciones para el uso de la composición o recipiente pueden estar impresas en, por ejemplo, un cartón exterior (por ejemplo, caja). Como alternativa, o además, estos pueden ser impresos en el recipiente interior, por ejemplo, un frasco, botella, tubo, etc., que contenga la
20 composición de la invención o pueden ser provistas en forma de un inserto de envase. En una modalidad preferida, el recipiente interior es el recipiente de acuerdo con la invención.

De preferencia, las instrucciones presentes en el
25 producto de la invención describen las etapas de: (i)

administrar la composición de acuerdo con la invención a la piel, es decir, a la piel en el sitio de acción deseado, y

(ii) exponer el sitio a luz. En otra modalidad, las instrucciones presentes en el producto de la invención describen las etapas de: (i) administrar la composición de acuerdo con la invención a la piel, es decir, a la piel en el sitio de acción deseado, (ii) esperar cierto periodo de tiempo (periodo de incubación), (iii) retirar opcionalmente la composición del sitio y (iv) exponer el sitio a la luz.

En otra modalidad y cuando el producto contiene el recipiente mencionado arriba, las instrucciones presentes en el producto de la invención describen además la etapa de mezclar el contenido de los componentes contenidos en el recipiente.

Las composiciones descritas en la presente son adecuadas para usarse como productos cosméticos. Sin embargo, en un aspecto alternativo, las composiciones pueden usarse en el tratamiento terapéutico de condiciones o enfermedades de la piel, en donde se desee el efecto de las composiciones. Como un ejemplo, rosácea es una condición crónica caracterizada por eritema facial que comienza típicamente sobre el rostro central a través de los cachetes, nariz o frente, pero también puede afectar menos comúnmente el cuello, pecho, orejas y cuero cabelludo. En algunos casos, pueden desarrollarse síntomas adicionales, tales como enrojecimiento semipermanente, telangiectasia (dilatación de

vasos sanguíneos superficiales en la cara), pápulas de domo rojo (pequeños granos) y pústulas, ojos arenosos rojizos, sensaciones de quemazón y picazón, y en algunos casos avanzados, una nariz lobulada roja (rinofima). El

5 tratamiento de la rosácea varía de paciente en paciente dependiendo de la severidad y subtipos. Los casos leves comúnmente no son tratados en absoluto, o son simplemente cubiertos con cosméticos normales. Las dos modalidades principales de tratamiento de rosácea son agentes

10 antibióticos tópicos y orales. La terapia para el tratamiento de rosácea no es curativa, y se mide mejor en términos de reducción en la cantidad de eritema y lesiones inflamatorias, reducción en el número, duración e intensidad de erupciones, y síntomas concomitantes de comezón, quemazón

15 y suavidad. Al progresar la condición, se puede desarrollar poros faciales agrandados prominentes. La composición de la invención puede usarse para el tratamiento de estos poros faciales agrandados prominentes gracias a la capacidad de la composición para reducir significativamente el tamaño del

20 poro. La composición puede usarse entonces en el tratamiento de rosácea ya sea sola o en combinación con otros farmacéuticos, por ejemplo, en combinación con antibióticos tópicos u orales.

De esta manera, otro aspecto de la invención es un

25 método de tratamiento terapéutico de una condición o

enfermedad de la piel, de preferencia de rosácea, llevado a cabo en un sujeto, de preferencia un humano, el método comprende las siguientes etapas:

(i) administrar a la piel del sujeto una
5 composición que comprende

a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo

b) 70% en peso o más de agua;

c) 2-25% en peso de al menos un portador
10 lípido; y

d) uno o más emulsionantes

(ii) esperar opcionalmente un periodo de tiempo;

(iii) retirar opcionalmente la composición de la
piel; y

(iv) exponer la piel a luz.
15

Otro aspecto más de la invención es el uso de una composición que comprende

a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo,

b) 70% en peso o más de agua;
20

c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y

d) uno o más emulsionantes

en un método de tratamiento terapéutico de una condición o enfermedad de la piel, de preferencia en un
25 método de tratamiento terapéutico de rosácea.

Otro aspecto más de la invención es una composición que comprende

a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo,

5 b) 70% en peso o más de agua;

c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y

d) uno o más emulsionantes

para usarse en el tratamiento terapéutico de una condición o enfermedad de la piel, de preferencia para usarse
10 en el tratamiento terapéutico de rosácea.

El tratamiento terapéutico de una condición o enfermedad de la piel, de preferencia el tratamiento terapéutico de rosácea, comprende las siguientes etapas:

(i) administrar a la piel del sujeto una
15 composición que comprende

a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo,

b) 70% en peso o más de agua;

c) 2-25% en peso de al menos un portador
20 lípido; y

d) uno o más emulsionantes

(ii) esperar opcionalmente un periodo de tiempo;

(iii) retirar opcionalmente la composición de la
piel; y

25 (iv) exponer la piel a luz.

Otro aspecto más de la invención es el uso de un recipiente que comprende un primero y segundo compartimientos, en donde el primer compartimiento comprende un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo y al menos un portador lípido y el segundo compartimiento comprende agua, uno o más emulsionantes y opcionalmente al menos un portador lípido, y en donde la composición obtenida al aislar los contenidos del primero y segundo compartimientos comprende

- 5
- 10 a) 2% en peso o menos del derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo,
- b) 70% en peso o más de agua;
- c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y
- d) el uno o más emulsionantes
- 15 en un método de tratamiento terapéutico de una condición o enfermedad de la piel, de preferencia en un método de tratamiento terapéutico de rosácea.

Otro aspecto más de la invención es un recipiente que comprende un primero y un segundo compartimientos, en donde el primer compartimiento comprende un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo y al menos un portador lípido y el segundo compartimiento comprende agua, uno o más emulsionantes y opcionalmente al menos un portador lípido, y en donde la composición obtenida al mezclar los contenidos del primero y segundo compartimientos comprende

20

25

a) 2% en peso o menos del derivado de 5-ALAALA o las sales compatibles con la piel del mismo,

b) 70% en peso o más de agua;

c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y

5

d) el uno o más emulsionantes

para usarse en el tratamiento terapéutico de una condición o enfermedad de la piel, de preferencia para usarse en el tratamiento terapéutico de rosácea.

Otro aspecto más de la invención es el uso de un producto que comprende una composición que comprende

10

a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-

ALA o sales compatibles con la piel del mismo,

b) 70% en peso o más de agua;

c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y

15

d) uno o más emulsionantes; y

e) instrucciones para el uso de la composición

en un método de tratamiento terapéutico de una condición o enfermedad de la piel, de preferencia en un método de tratamiento terapéutico de rosácea.

Otro aspecto más de la invención es un producto que comprende una composición que comprende

20

a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-

ALA o sales compatibles con la piel del mismo,

b) 70% en peso o más de agua;

25

c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y

d) uno o más emulsionantes; y
 e) instrucciones para el uso de la composición
 en el tratamiento terapéutico de una condición o
 enfermedad de la piel, de preferencia el tratamiento
 5 terapéutico de rosácea.

Otro aspecto más de la invención es el uso de un
 producto que comprende un recipiente que comprende primero y
 segundo compartimientos, en donde el primer compartimiento
 comprende un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la
 10 piel del mismo y al menos un portador lípido y el segundo
 compartimiento comprende agua, uno o más emulsionantes y
 opcionalmente al menos un portador lípido, y en donde la
 composición obtenida al mezclar los contenidos del primero y
 segundo compartimientos comprende

15 a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-
 ALA o sales compatibles con la piel del mismo,

b) 70% en peso o más de agua;

c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y

d) uno o más emulsionantes; y

20 e) instrucciones para el uso de la composición

en un método de tratamiento terapéutico de una
 condición o enfermedad de la piel, de preferencia en un
 método de tratamiento terapéutico de rosácea.

Otro aspecto más de la invención es un producto que
 25 comprende un recipiente que comprende primero y segundo

compartimientos, en donde el primer compartimiento comprende un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo y al menos un portador lípido y el segundo compartimiento comprende agua, uno o más emulsionantes, y
5 opcionalmente al menos un portador lípido, y en donde la composición obtenida al mezclar los contenidos del primero y segundo compartimientos comprende

- a) 2% en peso o menos de 5-ALA, un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel del mismo,
- 10 b) 70% en peso o más de agua;
- c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y
- d) uno o más emulsionantes; y
- e) instrucciones para el uso de la composición en el tratamiento terapéutico de una condición o
15 enfermedad de la piel, de preferencia en tratamiento terapéutico de rosácea.

La invención se describirá ahora en más detalle a manera de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

20 Preparación de composiciones de acuerdo con la invención

Se prepararon las siguientes emulsiones de aceite en agua como sigue:

La fase de agua A se preparó al calentar agua a 80-85°C y añadiendo opcionalmente los demás ingredientes de la
25 fase A y homogeneizando la mezcla. La fase lípida B se

preparó al combinar los ingredientes en un recipiente separado, calentando los ingredientes combinados a 80-85°C y mezclando hasta que todos los sólidos se fundieron. La fase B se añadió a la fase A, se mezcló hasta la uniformidad y se enfrió a 35°C con mezcla. Los ingredientes C fueron añadidos con mezcla y adecuada agitación hasta que se obtuviera una mezcla uniforme y homogénea. La mezcla se enfrió a 25°C, se añadieron los ingredientes D y la mezcla se mezcló hasta ser uniforme.

Las composiciones 1 a 3 preparadas fueron rellenas en frascos, la composición 4 se rellenó en un despachador.

Composiciones 1(a)-1(d) :

Crema que contiene clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.1% (a) 0.5% (b), 1% (c) y 2% (d) en peso.

	Nombre INCI	Función	% en peso
Fase A	Agua		(a) 72.8 (b) 72.4 (c) 71.9 (d) 70.9
Fase B	Cera emulsionante NF	Emulsionante	12.0
	Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetearílico	Emulsionante	1.1
	Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	8.0
Ingredientes C	1,2-hexanodiol, glicol caprilílico	Antimicrobiano	1.0
	Butilenglicol	Solvente	5.0
Ingrediente D	HAL HCl		(a) 0.1 (b) 0.5 (c) 1 (d) 2

Composiciones 2(a)-2(c) :

Crema que contiene clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.1% (a) 0.5% (b) y 1% (c) en peso.

5		Nombre INCI	Función	% en peso
	Fase A	Agua		(a) 81.65 (b) 81.25 (c) 80.75
10		Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.25
	Fase B	Alcohol cetearílico, ceteareth-20	Emulsionante	3.50
		Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	2.00
		Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	8.0
15		Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	3.50
	Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.50
		Fenoxietanol	Conservador	0.50
	Ingrediente D	HAL HCl		(a) 0.1 (b) 0.5 (c) 1

20 pH de las composiciones: 2(a): 4.68; pH de 2(b): 4.34; pH de 2(c): 4.01.

Composición 3

25 Crema que contiene clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.5% en peso.

5

10

	Nombre INCI	Función	% en peso
Fase A	Agua		81.05
	Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.25
Fase B	Alcohol cetearílico, cetearéth-20	Emulsionante	3.50
	Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	2.00
	Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	8.00
	Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	3.50
Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.50
	Fenoxietanol	Conservador	0.50
Ingrediente D	Ácido cítrico	Ajustador de pH	0.10
	Citrato de sodio	Ajustador de pH	0.10

pH de la composición 3: 3.89.

15

Composición 4

Loción que contiene clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.5% en peso.

20

25

5

10

	Nombre INCI	Función	% en peso
Fase A	Agua		87.86
	Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.07
Fase B	Alcohol cetearílico, ceteareth-20	Emulsionante	1.00
	Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	0.57
	Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	8.00
	Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	1.00
Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.50
	Fenoxietanol	Conservador	0.50
Ingrediente D	HAL HCl		0.50

Ejemplo 2

Preparación de composiciones de acuerdo con la invención

Se prepararon las siguientes emulsiones de aceite en agua como sigue:

Fase C:

La fase A y fase B* se prepararon por separado y se combinaron para crear la fase C.

La fase A se preparó al calentar agua a 80-85°C, añadiendo el modificador de viscosidad y homogeneizando la mezcla. La fase B* se preparó al combinar los ingredientes en un recipiente separado, calentando los ingredientes combinados a 80-85°C y mezclando hasta que se fundieran todos los sólidos. La fase B* se añadió a la fase A, se mezcló hasta la uniformidad y se enfrió a 35°C con mezcla. Los ingredientes C fueron

añadidos con mezcla y adecuada agitación hasta que se obtuviera una mezcla uniforme y homogénea.

Fase lípida D:

HAL HCl se suspendió en el portador lípido.

5 La fase C y fase D fueron llenadas en los
compartimientos de un recipiente de dos compartimientos que
comprendía un primer compartimiento grande y un segundo
compartimiento pequeño que estaban separados entre sí por un
sello de plástico rompible y que comprendían además una punta
10 removible. Se llenaron 1.83 g de fase C en el compartimiento
grande y 0.177 g de fase D se llenaron en el compartimiento
pequeño del recipiente de dos compartimientos. Las fases se
mezclaron dentro del recipiente de dos compartimientos
intacto para producir una composición de acuerdo con la
15 invención. Se ejerció presión en el compartimiento grande lo
cual se tradujo en la ruptura del sello y en forzar la fase C
del compartimiento grande dentro del compartimiento pequeño.
Las dos fases se mezclaron al apretar la composición hacia
adentro y afuera entre los compartimientos. La composición
20 así producida se retiró del recipiente al remover la punta.
La cantidad de composición producida de esta manera (2 g) fue
adecuada para un solo tratamiento de la cara.

Composición 5

25 Crema que contiene clorhidrato de éster n-hexílico
de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.5% en peso.

Fase C:

	Nombre INCI	Función	% en peso
Fase A	Agua		82.071
	Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.253
Fase B*	Alcohol cetearílico, ceteareth-20	Emulsionante	3.535
	Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	2.020
	Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	7.576
	Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	3.535
Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.505
	Fenoxietanol	Conservador	0.505

Fase D:

Nombre INCI	Función	% en peso
Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	94,118
HAL HCl		5.882

Fases mixtas C y D, es decir, composición 5:

Nombre INCI	Función	% en peso
Agua		75.09
Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.23
Alcohol cetearílico, ceteareth-20	Emulsionante	3.23
Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	1.85
Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	14.93
Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	3.23
1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.46
Fenoxietanol	Conservador	0.46
HAL HCl		0.50

Composición 6

Loción que contiene clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.5% en peso.

Fase C:

5		Nombre INCI	Función	% en peso
	Fase A	Agua		96.022
		Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.077
	Fase B*	Alcohol cetearílico, cetearet-20	Emulsionante	1.093
		Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	0.623
10		Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	1.093
	Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobia no	0.546
		Fenoxietanol	Conservador	0.546

Fase D:

	Nombre INCI	Función	% en peso
15	Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	94,118
	HAL HCl		5.882

Fases mixtas C y D, es decir, composición 6:

	Nombre INCI	Función	% en peso
	Agua		87.86
	Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.07
	Alcohol cetearílico, cetearet-20	Emulsionante	1.00
20	Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	0.57
	Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	8.00
	Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	1.00
	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.50
	Fenoxietanol	Conservador	0.50
25	HAL HCl		0.50

Ejemplo 3

Estabilidad de la composición de acuerdo con la invención

Se prepararon 5 g de la composición 2(b), una crema que comprende 0.5% de HAL HCl, como se describió en el ejemplo 1.

5 Se prepararon 5 g de una composición de comparación que comprendía 0.5% de HCL HCl al mezclar HAL HCl con Unguentum M[®] (Almirall Ltd, RU). De acuerdo con la información del fabricante, Unguentum M[®] es una formulación en crema que comprende sílice anhidra coloidal 0.1%, parafina líquida 3%,
10 parafina suave blanca 32%, alcohol cetostearílico 9%, polisorbato 40 6%, monostearato de glicerol 3%, triglicéridos de cadena media 2%, ácido sórbico 0.2%, propilenglicol 5% y agua cantidad suficiente para 100%, es decir, alrededor de 39.7%.

 Recién preparadas, ambas composiciones tenían una
15 apariencia blanca. Cada composición se dividió en dos porciones de peso igual y se transfirió a frascos de tapa con rosca de 20 ml. Un conjunto de muestras se mantuvo a temperatura ambiente y el otro a 37°C. La apariencia visual de las muestras se evaluó el día 5 y el día 28.

20

25

5

	Día 5	Día 28
	Apariencia	Apariencia
2 (b) Temperatura ambiente	Blanca	Blanca
2 (b) 37°C	Blanca	Blanca
Comparación Temperatura ambiente	Blanquecina	Blanquecina
Comparación 37°C	Blanquecina	Blanquecina

10

Para evaluar si la decoloración depende de la concentración de HAL HCl, 5 g de composición 7, una crema que comprende 3% de HAL HCl se prepararon como se describió en el ejemplo 1 y 5 g de una composición cosmética de comparación que comprendía 3% de HAL HCl se prepararon al mezclar HCL HCl con Unguentum M®.

15

20

25

Composición 7:

Crema que contiene 3% de HAL HCl.

		Nombre INCI	Función	% en peso
5	Fase A	Agua		78.75
		Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.25
10	Fase B	Alcohol cetearílico, cetearet-20	Emulsionante	3.50
		Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	2.00
		Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	8.00
		Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	3.50
15	Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.50
		Fenoxietanol	Conservador	0.50
	Ingrediente D	HAL HCl		3.00

20 Recién preparadas, ambas composiciones tenían una
apariencia blanca. Cada composición se dividió en dos
porciones de peso igual y se transfirió a frascos de tapa
roscada de 20 ml. Un conjunto de muestras se mantuvo a
temperatura ambiente y el otro a 37°C. La apariencia visual
25 de las muestras se evaluó el día 5 y el día 28.

5

10

	Día 5	Día 28
	Apariencia	Apariencia
Composición 7 Temperatura ambiente	Blanca	Blanca
Composición 7 37°C	Blanca	Blanca
Comparación Temperatura ambiente	Blanquecina	Blanquecina
Comparación 37°C	Blanquecina	Amarilla, una cantidad pequeña de aceite amarillo se había formado en la parte superior de la composición

De los datos anteriores, se puede esperar que las composiciones de acuerdo con la invención que comprenden HAL HCl a concentraciones de 2% en peso y menos serán estables, es decir, mantendrán su apariencia y color visual al menos durante 4 semanas a temperatura ambiente. Este es un aspecto muy importante de un producto cosmético toda vez que, a diferencia de farmacéuticos para los cuales almacenamiento en frío es aceptable para vendedores y consumidores, los productos cosméticos tienen que ser estables a temperatura ambiente, es decir, tener una vida útil adecuada, sin mostrar signos de desintegración y/o decoloración.

Ejemplo 4

Estabilidad de la composición de acuerdo con la invención

Se prepararon composiciones en emulsiones de aceite en agua 8(a) - (c) a 12(a) - (c) como se describió en el ejemplo 1.

Composiciones 8(a)-8(c):

8(a): Contenía mesilato de éster metílico de 5-ALA (MAL MES) a una concentración de 0.5% en peso: 8(b): contenía napsilato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL NAPS) a una concentración de 0.5% en peso: 8(c): contenía clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.5% en peso.

	Nombre INCI	Función	% en peso
Fase A	Agua		81.25
	Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.25
Fase B	Alcohol cetearílico, ceteareth-20	Emulsionante	3.50
	Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	2.00
	Triglicérido caprílico/cáprico	Portador lípido	8.00
	Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	3.50
Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.50
	Fenoxietanol	Conservador	0.50
Ingrediente D	MAL MES o HAL NAPS o HAL HCl		0.5

Composiciones 9(a)-9(c) :

9(a): Contenia mesilato de éster metílico de 5-ALA (MAL MES) a una concentración de 0.5% en peso; 9(b): contenía napsilato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL NPS) a una concentración de 0.5% en peso; 9(c): contenía clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.5% en peso.

10

15

20

25

	Nombre INCI	Función	% en peso
Fase A	Agua		84.75
	Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.25
Fase B	Alcohol cetearílico, ceteareth-20	Emulsionante	3.50
	Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	2.00
	Aceite de cártamo	Portador lípido	5.00
	Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	3.50
Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.50
	Fenoxietanol	Conservador	0.50
Ingrediente D	MAL MES o HAL NAPS o HAL HCl		0.5

Composiciones 10(a)-10(c):

10(a): Contenía mesilato de éster metílico de 5-ALA (MAL MES) a una concentración de 0.5% en peso; 10(b): contenía napsilato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL NAPS) a una concentración de 0.5% en peso; 10(c): contenía clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.5% en peso.

10

15

20

25

	Nombre INCI	Función	% en peso
Fase A	Agua		74.75
	Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.25
Fase B	Alcohol cetearílico, cetearéth-20	Emulsionante	3.50
	Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	2.00
	Aceite mineral	Portador lípido	15.00
	Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	3.50
Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.50
	Fenoxietanol	Conservador	0.50
Ingrediente D	MAL MES o HAL NAPS o HAL HCl		0.5

Composiciones 11(a)-11(c) :

11(a) : Conteníá mesilato de éster metílico de 5-ALA (MAL MES) a una concentración de 0.5% en peso; 11(b) : contenía napsilato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL NAPS) a una concentración de 0.5% en peso; 11(c) : contenía clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.5% en peso.

10

15

20

25

	Nombre INCI	Función	% en peso
Fase A	Agua		87.25
	Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.25
Fase B	Alcohol cetearílico, ceteareth-20	Emulsionante	3.50
	Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	2.00
	Ácido esteárico	Portador lípido	2.50
	Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	3.50
Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.50
	Fenoxietanol	Conservador	0.50
Ingrediente D	MAL MES o HAL NAPS o HAL HCl		0.5

Composiciones 12 (a) -12 (c) :

12 (a) : Conteníá mesilato de éster metílico de 5-ALA (MAL MES) a una concentración de 0.5% en peso; 12 (b) : contenía napsilato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL NAPS) a una concentración de 0.5% en peso; 12 (c) : contenía clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.5% en peso.

10

15

20

25

	Nombre INCI	Función	% en peso
Fase A	Agua		81.25
	Goma esclerótica	Modificador de viscosidad	0.25
Fase B	Alcohol cetearílico, cetearéth-20	Emulsionante	3.50
	Metosulfato de behentrimonio, alcohol cetílico, butilenglicol	Emulsionante	2.00
	Aceite de jojoba	Portador lípido	8.00
	Alcohol cetílico	Co-Emulsionante	3.50
Ingredientes C	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	Antimicrobiano	0.50
	Fenoxietanol	Conservador	0.50
Ingrediente D	MAL MES o HAL NAPS o HAL HCl		0.5

Se prepararon 5 g de cada una de las composiciones 8(a)-(c) a 12(a)-(c).

Se prepararon 5 g de composiciones de comparación que comprendían 0.5% de MAL MES, 0.5% de HAL NAPS o 0.5% de HAL HCl al mezclar MAL MES, HAL NAPS o HAL HCl con Unguentum M[®] (Almirall Ltd, RU).

Recién preparadas, ambas composiciones tenían todas una apariencia blanca. Cada composición se dividió en dos porciones de peso igual y se transfirió a frascos de tapa roscada de 20 ml.

Un conjunto de muestras se mantuvo a temperatura ambiente y el otro a 37°C. La apariencia visual de las muestras se evaluó el día 5 y el día 28.

Resultados:

Composiciones (a) contenían mesilato de éster metílico de 5-ALA (MAL MES) a una concentración de 0.5% en peso:

20

25

5

10

15

Composición	Temperatura	Día 5 Apariencia	Día 28 Apariencia
8(a)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca blanca	Blanca Blanca
9(a)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
10(a)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
11(a)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
12(a)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
Unguentum M®	Temperatura ambiente 37°C	Ligeramente decolorada Ligeramente decolorada	Bronceado pálido Bronceado pálido

20

Composiciones (b) contenían napsilato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL NAPS) a una concentración de 0.5% en peso.

25

5

10

15

Composición	Temperatura	Día 5 Apariencia	Día 28 Apariencia
8 (b)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca blanca	Blanca Blanca
9 (b)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
10 (b)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
11 (b)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
12 (b)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
Unguentum M®	Temperatura ambiente 37°C	Ligeramente decolorada Ligeramente decolorada	Bronceado pálido Bronceado pálido

Composiciones (c) contenían clorhidrato de éster n-hexílico de 5-ALA (HAL HCl) a una concentración de 0.5% en peso.

25

5

10

15

Composición	Temperatura	Día 5 Apariencia	Día 28 Apariencia
8(c)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca blanca	Blanca Blanca
9(c)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
10(c)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
11(c)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
12(c)	Temperatura ambiente 37°C	Blanca Blanca	Blanca Blanca
Unguentum M®	Temperatura ambiente 37°C	Ligeramente decolorada Ligeramente decolorada	Bronceado pálido Bronceado pálido

Ejemplo 5

Eficacia cosmética 1

20

La composición 2(b) que había sido preparada como se describió en el ejemplo 1 se probó en un estudio piloto en la piel de sujetos voluntarios para determinar su seguridad y eficacia cosmética.

25

Dieciséis sujetos femeninos, que variaban en edad de 40 a 60 años, fueron inscritos. Todas ellas poseían un

color de piel que podía clasificarse como Fitzpatrick I a III, según se determina por lecturas de Cromámetro. Además, todas ellas exhibían signos visibles de envejecimiento y poseían una cantidad mínima de fotodaño facial moderado, según se determina por un técnico entrenado utilizando fotografías UV digitales VISIA CR™.

Protocolo:

Para estandarizar la condición de la piel de la población de estudio en la línea de base y minimizar la variabilidad atribuible al uso de diferentes regímenes de cuidado de la piel, los sujetos participaron en un periodo de acondicionamiento de 7 días (± 3 días). A cada sujeto se le proporcionó instrucciones de estudio escritas, un filtro solar y una barra de jabón Purpose® (Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc.) para usarse al menos una vez al día en la cara completa y para toda la limpieza facial durante la fase de acondicionamiento del estudio y durante la duración del estudio.

Después del periodo de acondicionamiento, los sujetos regresaron a las instalaciones de estudio para evaluaciones de línea de base con una cara limpia y libre de maquillaje. Un cuestionario de pre-tratamiento relacionado con autoevaluación de la piel y su condición se completó por cada sujeto. Se dejó que los sujetos se aclimataran a las condiciones de laboratorio ambientales durante un periodo de

30 minutos antes de las evaluaciones de línea de base. Luego del periodo de aclimatación, se determinaron ciertos parámetros de la piel mediante mediciones objetivas de acuerdo con estándares de industria cosmética usuales:

- 5 • **Color de la piel** se determinó en dos áreas separadas de la cara con un Chromameter (medidor de color) (Konica Minolta), en donde el color se expresa numéricamente en el espacio de color $L^*a^*b^*$; en este espacio de color, L^* es la luminancia y da el brillo relativo a partir de negro total ($L^*=0$) hasta blanco total ($L^*=100$). Teóricamente, un efecto de aclaramiento de la piel incrementará L^* . El valor a^* representa el equilibrio entre los rojos y los verdes. La otra coordenada cromática, b^* , representa el equilibrio entre los amarillos y los azules. Los cambios en las variables de color medidos por el Chromameter reflejan cambios en la apariencia de las características de color de la piel tales como círculos oscuros bajo los ojos, hinchazón, decoloración facial, puntos de edad, radiancia o brillo de la piel y otra pigmentación de la piel. Se obtienen mediciones al poner la cabeza de medición manual perpendicular a la piel. Se obtendrán tres lecturas consecutivas dentro de cada sitio de prueba y se promediarán. Las mediciones del Chromameter se tomaron en dos áreas separadas de la cara. Un sitio de prueba de un área exhibía tono de piel uniforme y un sitio de prueba de un área exhibía tono de piel no uniforme. Las

áreas fueron marcadas al medir a partir de parámetros anatómicos. La identificación de los sitios de prueba se registró en un documento localizador de sitios de prueba. El área que exhibía tono de piel uniforme se utilizó para la
5 evaluación de radiancia/luminosidad de la piel y uniformidad del tono de piel en conjunto con el área que exhibía tono de piel no uniforme.

• **Topografía de superficie de la piel** se determinó en el área de patas de gallo designada con el sistema de
10 escaneo óptico 3D PRIMOS (GF Messtechnik GmbH). La variación en la topografía superficial se expresa en términos de parámetros de aspereza, Ra, Rz y Rmax. Ra es la aspereza promedio y proporciona una medida de la altura media de variaciones en superficie en relación con la altura promedio
15 de la superficie de la piel en el área de piel evaluada. Estas características pueden medirse hasta una precisión de 1 micra. Rz es equivalente al promedio de las mayores diferencias a partir de pico a valle a través del perfil. Rmax es la diferencia máxima entre el pico medido más alto y
20 el valle más bajo en el perfil de piel. Cada una de estas variables se incrementa con la aspereza de piel cada vez más alta y, a la inversa, se reduce con suavidad mejorada de la superficie de la piel.

• **Tamaño de poro** de los cinco poros visibles se
25 determinó en un área que exhibía grandes poros mediante el

uso de un microscopio de video Hi-Scope® (KH-2200, Hirox Company Ltd, Japón). El área se marcó al medir a partir de marcas anatómicas. La identificación de sitios de prueba se registró en un documento localizador de sitios de prueba.

5 Imágenes Hi-Scope® de la misma ubicación se obtuvieron a intervalos de estudio designados. En la conclusión de cada intervalo de estudio designado, las imágenes fueron revisadas y el tamaño de cada uno de los cinco poros fue medido. Las cinco mediciones se promediaron para una puntuación de tamaño
10 de poro total para cada intervalo de estudio designado.

• **Elasticidad/firmeza de la piel** se determinó por mediciones Cutometer® (Courage + Khazaka electronic GmbH) en el pómulo superior directamente debajo de la esquina exterior del ojo. El instrumento mide la deformación vertical de la
15 superficie de la piel mientras es jalada por una succión de vacío (500 mm Hg) a través de una abertura de sonda pequeña. La succión se genera por una bomba de vacío variable, y la profundidad de penetración de la piel en la sonda es medida ópticamente con una precisión de 0.01 mm. La sonda se fija a
20 una computadora, que controla la aplicación de vacío y determina la deformación de la piel a intervalos definidos: La distensión final, U_f , medida a 10 segundos, la distensión inmediata, U_e , medida a 0.1 segundos, la distensión retrasada, U_v y la retracción inmediata, U_r . Los parámetros
25 de deformación son parámetros extrínsecos que dependen del

espesor de la piel. Para derivar la medición de espesor de la piel, se usan las siguientes relaciones para evaluar la naturaleza elástica de la piel: U_r/U_f es elasticidad biológica de la piel. Mide la capacidad de la piel para volver a obtener su configuración inicial después de la deformación. Un valor de uno indicaría 100% de elasticidad. U_r/U_e es una medida de la elasticidad neta de la piel. U_v/U_e es la relación entre deformación retrasada e inmediata, es decir, es la relación viscoelástica a elástica. Un incremento en el valor de esta relación indica que ha habido un incremento en la porción viscoelástica de la deformación y/o reducción relativa de la parte elástica. Se obtienen mediciones al mantener la sonda firmemente contra la superficie de la piel. La bomba de vacío succiona la piel en una abertura pequeña y la sonda mide la altura a la cual la piel es distendida. Las mediciones se producen automáticamente por triplicado, al ejecutarse a través de tres ciclos de 20 segundos. Cada ciclo está formado de una fase de succión, en donde la piel es succionada dentro de la sonda, y una fase de relajación, en donde la succión se detiene y la piel es liberada. Los datos son importados electrónicamente a la computadora, en donde se calculan los valores de relación. Las lecturas se presentan visualmente y después se transcriben manualmente en una hoja de cálculo. Las mediciones de Cutometer® se tomaron en el pómulo superior

directamente debajo de la esquina exterior del ojo en el lado de la cara designado.

• **Fotografías clínicas digitales** fueron tomadas usando un equipo de formación de foto imágenes Canfield's VISIA-CR™. Las características del equipo incluyen un soporte para frente ajustable, una copa para barbilla estacionaria con varios ajustes, tres espejos de colocación y herramientas de prevista de imagen para asegurar una recolocación adecuada del sujeto a partir de la línea de base hasta los intervalos de evaluación de tratamiento sin oscurecer el área de interés. Herramientas de superposición de presentación visual y prevista de video facilitan más la colocación adecuada de cada sujeto. Esto asegura que cualquier cambio observado sea atribuible al tratamiento aplicado. Tres imágenes de cara completa (polarizada en forma cruzada, estándar y por fluorescencia UV), y dos imágenes de vista lateral (estándar y polarizada en forma cruzada) se capturaron a intervalos de estudio designados. Las fotografías digitales capturadas con iluminación estándar y de polarización cruzada se utilizaron para efectos de documentación únicamente, y las imágenes de fluorescencia UV se utilizaron para la gradación de daño por luz.

Después de las evaluaciones de línea de base, el tratamiento cosmético con la composición 2(b) se llevó a cabo como sigue:

1. La cara se lavó con jabón Purpose® seguida por enjuague abundante con agua. La cara se secó suavemente con una toalla limpia o toalla de papel de un solo uso.

2. Se aplicaron aproximadamente 2 gramos de
5 composición 2(b) a todas las áreas de la cara excepto las áreas que serán cubiertas con anteojos protectores durante la iluminación.

3. La composición se dejó sobre la cara durante 1 hora (tiempo de incubación).

10 4. La cara se lavó con jabón Purpose® seguida por enjuague abundante con agua. La cara se secó suavemente con una toalla limpia o toalla de papel de un solo uso.

5. Inmediatamente después de esto, la cara se expuso a luz roja de 635 nm (Aktilite® 128, Galderma) durante
15 8 minutos y 36 segundos. Los sujetos usaron anteojos protectores durante la iluminación y la fuente de luz se colocó a 10.16 centímetros (4 pulgadas) de la cara.

6. Después de la iluminación, la cara se lavó con agua fría y se aplicó filtro solar.

20 7. Se instruyó a los sujetos usar una gorra cuando dejaran las instalaciones de estudio y que evitaran luz exterior durante 48 horas después del tratamiento. Si eran necesarias actividades en exteriores, se instruyó a los sujetos usar filtro solar, una gorra y lentes de sol.

25 El tratamiento cosmético descrito arriba se llevó a

cabo tres veces con un intervalo de un mes entre cada tratamiento. Los sujetos fueron supervisados 48 horas después de cada tratamiento para evaluaciones de irritación. Antes del segundo y tercer tratamiento y un mes después del
5 tercer tratamiento, los mismos parámetros de piel que para la evaluación de línea de base fueron determinados. De los 16 sujetos, 10 sujetos completaron el estudio.

Resultados:

Evaluación de tolerancia objetiva:

10 Principalmente sólo irritación leve de la piel en forma de eritema facial leve, edema facial leve y sequedad leve fueron observados. Sólo un sujeto exhibió eritema moderado en la evaluación de 48 horas después de 1 mes (después del 2° tratamiento) y la evaluación de 48 horas
15 después de 2 meses (después del 3° tratamiento), y un sujeto exhibió eritema severo en la evaluación después de 1 mes de 48 horas (después del 2° tratamiento). Sólo un sujeto exhibió edema moderado en la evaluación después de 2 meses de 48 horas (después del 3° tratamiento).

20 **Color de la piel:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores Chromameter L* para ningún tono de piel uniforme o tono de piel no uniforme en cualquiera de las evaluaciones después del tratamiento. Incrementos
25 estadísticamente significativos en los valores Chromameter a*

se observaron para tono de piel uniforme después de la evaluación de tres meses en comparación con la línea de base, lo cual sugiere un cambio en el tono y la dirección de verde a rojo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores Chromameter a* para tono de piel no uniforme en ninguna de las evaluaciones después del tratamiento. Incrementos estadísticamente significativos en los valores Chromameter b* se observaron para tono de piel uniforme después de la evaluación de 2 meses, y para tono de piel no uniforme en cada evaluación después del tratamiento en comparación con la línea de base, lo cual sugiere un cambio en el tono en la dirección de azul a amarillo. Se observó una mejora estadísticamente significativa para tono de piel uniforme después del primer tratamiento, es decir, llevando la piel no uniforme más cerca a la piel uniforme.

Topografía de la superficie de la piel:

Reducciones en cada parámetro PRIMOS 3D (Ra, Raz y Rmax) observadas en cada evaluación después del tratamiento revelaron una tendencia hacia una mejora en la suavidad de la piel.

Evaluaciones de tamaño de poro

Inmediatamente después de un solo tratamiento, una reducción estadísticamente significativa en las reducciones del tamaño de poro Hi-Scope® se observó en comparación con la línea de base.

Elasticidad/firmeza de la piel:

Reducciones estadísticamente significativas en mediciones del parámetro Uf de Cutometer® (distensión final/extensibilidad de piel) se observaron en las evaluaciones de 2 y 3 meses en comparación con la línea de base, lo cual es indicador de una mejora en la elasticidad de la piel.

Evaluación visual de piel facial fotodañada utilizando imágenes digitales:

Una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de Escala Análoga Visual (VAS, por sus siglas en inglés) se observó en la evaluación de 3 meses en comparación con la línea de base, lo cual indica una mejora en piel facial fotodañada.

Cuestionarios:

Los cuestionarios completados por sujetos antes del primer tratamiento cosmético y 1 mes, 2 meses y 3 meses, es decir, después del primero, segundo y tercer tratamientos, revelaron que una porción estadísticamente significativa de la población de prueba reportaron piel más suave después de la evaluación de 2 meses (luego de 2 tratamientos), y piel más suave en la evaluación de 3 meses (después de 3 tratamientos).

Conclusión:

Bajo las condiciones de este estudio piloto y en

esta población de estudio limitada, la aplicación de la composición 2(b) en conjunto con iluminación demostró mejora estadísticamente significativa del tamaño de poro de piel facial, elasticidad de la piel y fotodaño. Se observó además una tendencia hacia una mejora en la suavidad de la piel. Los sujetos sintieron que su piel se había vuelto más lisa y más suave. Además, la aplicación del tratamiento cosmético usando la composición 2(b) en conjunto con iluminación con luz roja fue razonablemente bien tolerada.

10

Ejemplo 6

Eficacia cosmética II

La composición 5 que se había preparado como se describió en el ejemplo 2 y que se proporcionó en un recipiente de dos compartimientos y se mezcló antes de su administración a la piel se probó en un estudio de consumo en la piel de sujetos voluntarios para determinar su seguridad y su eficacia cosmética en comparación con iluminación de piel únicamente.

15

Ciento veinte sujetos femeninos, que variaban en edad de 36 a 60 años, se inscribieron. Todos ellos poseían color de piel que podía clasificarse como Fitzpatrick I a III, según se determina por las lecturas de Chromameter. Más aún, todas ellas exhibían signos visibles de envejecimiento y poseían una cantidad mínima de fotodaño facial moderado, según se determina por un técnico entrenado utilizando

20

25

fotografías UV digitales VISIA CR™.

Protocolo:

Los sujetos fueron aleatorizados en dos celdas: Los sujetos asignados a la Celda 1 recibieron iluminación de piel únicamente y los sujetos asignados a la Celda 2 recibieron iluminación de piel después de la administración e incubación de la composición 5. El protocolo de tratamiento de la Celda 2 fue idéntico al del ejemplo 5 mientras que en el protocolo de tratamiento de la Celda 1, las etapas 2-4 fueron saltadas. El tratamiento cosmético se llevó a cabo tres veces con un intervalo de un mes entre cada tratamiento. Se dio seguimiento a los sujetos hasta 48 horas y 1 semana después de cada tratamiento para evaluaciones de irritación. Después de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses y 5 meses luego de la línea de base, se determinaron los mismos parámetros de piel que para la evaluación en la línea de base. De los 120 sujetos, un total de 101 sujetos completaron el estudio, 19 sujetos fueron descontinuados de su participación en el estudio debido a una visita de estudio ausente. No se descontinuaron sujetos debido a una intolerancia de la composición 2(b).

Resultados:

Evaluación de tolerancia objetiva:

Eritema facial leve se observó en una porción limitada de los sujetos en Celda 1 y Celda 2 a lo largo del estudio. Eritema facial persistente a corto plazo moderado se

observó en una porción muy limitada (menos de 10%) de los sujetos en Celda 2, dos días después del primero (3 sujetos), segundo (2 sujetos) y tercer tratamientos (4 sujetos) y siete días después del segundo tratamiento (1 sujeto). Edema facial persistente a corto plazo leve se observó en una porción muy limitada (aproximadamente 10%) de los sujetos en Celda 2, dos días después del primero (4 sujetos), segundo (3 sujetos) y tercer tratamientos (5 sujetos). Resequedad facial leve se observó en una porción limitada de los sujetos en Celda 1 y Celda 2 a lo largo del estudio. Resequedad facial moderada se observó en un estudio en Celda 1 siete días después del tercer tratamiento, y en una porción muy limitada (menos de 10%) de los sujetos en Celda 2, dos y siete días después del primero y segundo tratamientos, así como en un sujeto dos días después del tercer tratamiento.

Color de piel:

No se observaron en la línea de base diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de Chromameter (L*, a*, b*) entre celdas para cada área de prueba (tono de piel uniforme y tono de piel no uniforme). Diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de Chromameter L* y a* entre áreas de prueba (tono de piel uniforme y tono de piel no uniforme) dentro de cada celda se observaron en la línea de base. **Celda 1:** Las reducciones en las mediciones de Chromameter L* en la evaluación de dos meses fueron

significativamente mayores para el tono de piel uniforme que para el tono de piel no uniforme, cuando se comparó con la línea de base. Las diferencias en cambio de la línea de base para las mediciones de Chromameter a* entre tono de piel uniforme
5 (incrementos) y tono de piel no uniforme (decrementos) fueron estadísticamente significativas en las evaluaciones de dos y tres meses. **Celda 2:** Incrementos en las mediciones de Chromameter a* en la evaluación de dos meses fueron significativamente mayores para el tono de piel uniforme que
10 para el tono de piel no uniforme, en comparación con la línea de base. La diferencia en los valores de Chromameter E (color total) entre áreas de prueba (tono de piel uniforme y tono de piel no uniforme) dentro de la Celda 2 se redujeron significativamente (mejoraron) en la evaluación de cuatro y
15 cinco meses, es decir, la diferencia en la apariencia entre tono de piel uniforme y no uniforme fueron niveladas.

Topografía de superficie de la piel:

No se observaron en la línea de base diferencias estadísticamente significativas en las mediciones PRIMOS 3D (Ra, Rz y Rmax) entre Celda 1 y Celda 2. La diferencia en cambio de
20 línea de base para el parámetro Ra de PRIMOS 3D entre Celda 1 (reducción en Ra) y Celda 2 fueron estadísticamente significativas.

Evaluaciones del tamaño de poro:

25 No se observaron en la línea de base diferencias

estadísticamente significativas en mediciones de tamaño de poro Hi-Scope® entre Celda 1 y Celda 2. Las reducciones en las mediciones del tamaño de poro Hi-Scope® fueron significativamente mayores para Celda 2 que para Celda 1 en cada
5 evaluación después del tratamiento en comparación con la línea de base (es decir, hasta 5 meses después del primer tratamiento), con la excepción de los dos días después de la evaluación del primer tratamiento.

Elasticidad/firmeza de la piel:

10 No se observaron en la línea de base diferencias estadísticamente significativas en Cutometer® (Uf y Ur/Uf) entre Celda 1 y Celda 2. **Celda 1:** Se observaron incrementos estadísticamente significativos en el parámetro Uf de Cutometer® (distensión final/extensibilidad de la piel) en las evaluaciones
15 post-tratamiento de cuatro y cinco meses cuando se comparó con línea de base, lo cual es indicador de una reducción en la firmeza de la piel. Una reducción estadísticamente significativa en la relación Ur/Uf de Cutometer® (elasticidad biológica) se observó en las evaluaciones post-tratamiento de
20 cinco meses cuando se compararon con la línea de base, lo cual es indicador de una reducción de la elasticidad de la piel. **Celda 2:** Reducciones estadísticamente significativas en el parámetro Uf de Cutometer® (distensión final/extensibilidad de piel) se observaron en las evaluaciones post-tratamiento de dos,
25 tres, cuatro y cinco meses en comparación con la línea de base,

lo cual es indicador de un incremento en la firmeza de la piel. Un incremento estadísticamente significativo en la relación Ur/Uf de Cutometer® (elasticidad biológica) se observó en las evaluaciones post-tratamiento de tres meses en comparación con la línea de base, lo cual es indicador de un incremento en la elasticidad de la piel.

Las diferencias en cambio a partir de la línea de base para el parámetro Uf de Cutometer® (distensión final/extensibilidad de piel) entre Celda 1 (incrementos en Uf) y Celda 2 (reducciones significativas en Uf) fueron estadísticamente significativas en la evaluación de dos, tres, cuatro y cinco meses. Los incrementos en la relación Ur/Uf de Cutometer® (elasticidad biológica) fueron significativamente mayores para Celda 2 que para Celda 1 en la evaluación de tres meses, en comparación con la línea de base. Además, las diferencias en cambio a partir de la línea de base para la relación Ur/Uf de Cutometer® (elasticidad biológica entre Celda 1 (reducciones en Ur/Uf) y Celda 2 (incrementos en Ur/Uf) fueron estadísticamente significativas en la evaluación de cuatro y cinco meses.

Evaluación visual de piel facial fotodañada utilizando imágenes digitales:

Una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de Escala Análoga Visual (VAS) de piel facial fotodañada para Celdas 1 y 2 se observó en cada evaluación

después del tratamiento en comparación con la línea de base, lo cual es indicador de una mejora en piel facial fotodañada.

Cuestionarios:

5

10

15

20

25

Dos pruebas t de muestra independientes o pruebas de Mann-Whitney	Pregunta	Diferencia promedio entre las dos celdas de tratamiento (Celda 1-Celda 2)*	Valor p
Comparación de las diferencias en la percepción del consumidor entre las dos celdas de tratamiento a 5 meses	1. Mi piel se siente más hidratada	0.71	(p=0.0001)
	2. Mi piel se siente más humectada	0.65	(p=0.0006)
	3. Observo una reducción en arrugas	0.54	(p=0.0093)
	4. Observo una reducción en líneas finas	0.49	(p=0.0181)
	5. Observo una reducción de arrugas oculares tales como patas de gallo, líneas o círculos oscuros	0.43	(p=0.0456)
	6. El área alrededor de mis ojos se ve menos abultada y fatigada	0.45	(p=0.0467)
	7. Mi piel se siente más suave	0.50	(p=0.0176)
	8. Mi piel se siente más firme	0.51	(p=0.0209)
	9. Mi piel se siente más suave	0.57	(p=0.0070)
	10. Mi piel parece brillar y verse más radiante	0.74	(p=0.0008)
	11. Mi piel se ve más brillante y más clara	0.59	(p=0.0062)
	12. Mi piel se ve de tono más uniforme	0.33	(p=0.1032)
	13. Mi piel tiene menos decoloraciones	0.09	(p=0.7626)
	14. Mis poros se ven menos visibles	0.32	(p=0.1032)
	15. La textura de mi piel se mejoró	0.61	(p=0.0024)
	16. Me veo más joven	0.56	(p=0.0121)
	17. Siento que mi piel se ve más bella	0.67	(p=0.0024)
	18. Mi piel se siente revitalizada	0.71	(p=0.0003)
	19. Mi piel se ve y se siente más saludable	0.60	(p=0.0032)
	20. El producto se siente bien en mi piel	0.40	(p=0.0248)
	21. Este producto es superior a lo que he estado usando	0.51	(p=0.0140)
	22. Recomendaría este producto a un amigo	0.54	(p=0.0111)

Los datos en negritas indican significado estadístico.

*Un valor positivo indica que Celda 2 (iluminación de piel y composición 5) se desempeñaron significativamente mejor que Celda 1 (iluminación de piel únicamente).

Conclusión:

Bajo las condiciones de este estudio la iluminación de la piel con la aplicación de la composición 5 (Celda 2) probó ser superior sobre iluminación de piel solamente (Celda 1) en términos de mejorar significativamente el tamaño de poro y firmeza de la piel y la elasticidad durante el periodo de estudio de cinco meses. Además, el tratamiento fue razonablemente bien tolerado. Al comparar las respuestas del cuestionario completado por los sujetos de Celda 1 y Celda 2, una diferencia estadísticamente significativa en varias mejoras de atributos de piel facial incluyendo hidratación, humectación, líneas de expresión, arrugas, círculos oscuros, abultamiento, lisura, firmeza, suavidad, radiancia, brillo, textura, revitalización y una apariencia más juvenil y saludable una vez después del primer tratamiento y a lo largo del periodo de estudio de cinco meses se observó para Celda 2.

REIVINDICACIONES

1. Una composición caracterizada porque comprende:

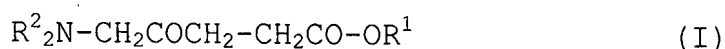
a) 2% en peso o menos de un derivado de 5-ALA o sales compatibles con la piel , del mismo

5 b) 70% en peso o más de agua;

c) 2-25% en peso de al menos un portador lípido; y

d) uno o más emulsionantes.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de 5-ALA
10 es un compuesto de la fórmula I



en donde

R^1 representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido; y

15 R^2 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R^1 .

3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el compuesto de la fórmula I es una sal compatible con la piel.

20 4. La composición de conformidad con las reivindicaciones 2 y 3, caracterizada porque R^1 es alquilo de C_1-C_{10} , muy preferiblemente alquilo de C_1-C_8 y aún más preferiblemente alquilo de C_1-C_6 y ambos R^2 representan hidrógeno.

25 5. La composición de conformidad con las

reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el por lo menos un portador lípido es una grasa, cera, aceite, ácido graso libre o un éster de un ácido graso o un alcohol graso.

5 6. La composición de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el por lo menos un portador lípido es una grasa, de preferencia un triglicérido de glicerol y 3 ácidos grasos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados idénticos o diferentes con una longitud de cadena de 6 a 24, en particular 8 a 18 átomos de
10 carbono.

7. La composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende más de un emulsionante, el más de un emulsionante es un emulsionante no iónico y catiónico.

15 8. La composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque es una emulsión de aceite en agua y los emulsionantes son emulsionantes de aceite en agua.

20 9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el tamaño de las partículas emulsionadas es en promedio >200 nm, de preferencia > 500 nm.

25 10. Un recipiente caracterizado porque comprende un primero y un segundo compartimientos, en donde el primer compartimiento comprende un derivado de 5-ALA o sales

compatibles con la piel del mismo y al menos un portador
lípidico y el segundo compartimiento comprende agua, uno o más
emulsionantes y opcionalmente al menos un portador lípidico, y
en donde la composición de conformidad con las
5 reivindicaciones 1 a 9 se obtiene al mezclar los contenidos
del primero y segundo compartimientos.

11. El recipiente de conformidad con la
reivindicación 10, caracterizado porque ya sea el primero o
segundo compartimientos comprenden un colorante o tinte que
10 funciona como un indicador visual para determinar la mezcla
adecuada de los contenidos del primero y segundo
compartimientos.

12. Un producto caracterizado porque comprende la
composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 9 e
15 instrucciones para el uso de la composición o el recipiente
de conformidad con las reivindicaciones 10 u 11 e
instrucciones para el uso del recipiente.

13. Uso de la composición de conformidad con las
reivindicaciones 1 a 9, el recipiente de conformidad con las
20 reivindicaciones 10 u 11 o el producto de conformidad con la
reivindicación 12, en un método de tratamiento cosmético.

14. Un método de tratamiento cosmético llevado a
cabo en un sujeto, de preferencia un humano, caracterizado
porque comprende las siguientes etapas:

25 (i) administrar a la piel del sujeto la composición

de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9;

(ii) esperar opcionalmente un periodo de tiempo;

(iii) retirar opcionalmente la composición de la piel; y

5 (iv) exponer la piel a luz.

15. La composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 9, el recipiente de conformidad con las reivindicaciones 10 u 11 o el producto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizados porque son para usarse en
10 el tratamiento terapéutico de una condición o enfermedad de la piel, de preferencia en el tratamiento terapéutico de rosácea.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un derivado de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), por ejemplo, un éster de 5-ALA o una sal compatible con la piel del mismo. Además, la invención se refiere al uso de estas composiciones en métodos de tratamiento cosmético o terapéutico, particularmente en métodos para mejorar e incrementar de otra manera la apariencia de la piel. Las composiciones comprenden 2% o menos de un derivado de 5-ALA, 70% en peso o más de agua, 2-25% en peso de al menos un portador lípido y uno o más emulsionantes. Un recipiente comprende un primer compartimiento que comprende un derivado de 5-ALA y al menos un portador lípido y un segundo compartimiento que comprende agua, uno o más emulsionantes y opcionalmente al menos un portador lípido. La composición se obtiene al mezclar los contenidos de los dos compartimientos.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado: 411.104908/1	PARA UNA ACCION ADICIONAL Véase la Notificación de transmisión del reporte de examen preliminar internacional (Forma PCT/ISA/220), así como, cuando sea aplicable, ítem 5 abajo	
No. de solicitud internacional: PCT/EP2011/053036	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 01/03/2011	Fecha de prioridad (la más inicial) (día/mes/año): 01/03/2010
Solicitante: PHOTOCURE ASA		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

1. Base del reporte

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual es la lengua de una traducción presentada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Este reporte de búsqueda se ha establecido tomando en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizado por o Notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43.6b/s(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** descrita en la solicitud internacional, véase Bloque I

2. ☐ **Se encontró que ciertas reivindicaciones eran inescrutables** (Véase Bloque No. II).

3. ☐ **Se carece de unidad de la invención** (Véase Bloque No. III).

4. Con respecto al título

- ☐ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.
☒ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:
COMPOSICIONES COSMÉTICAS

5. Con respecto al resumen,

- ☐ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.
☒ el texto ha sido establecido, de acuerdo a la Regla 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Bloque No. IV. El solicitante puede, en el término de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos a ser publicada con el extracto es la Figura No. _____.

- ☐ Como se sugiere por el solicitante.
☐ Como se seleccionó por esta Autoridad, debido a que el solicitante fracaso en sugerir una figura.
☐ Como se seleccionó por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

Bloque No. IV Texto del resumen (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un derivado de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), por ejemplo, un éster de 5-ALA o una sal compatible con la piel del mismo. Además, la invención se refiere al uso de estas composiciones en métodos de tratamiento cosmético o terapéutico, particularmente en métodos para mejorar e incrementar de otra manera la apariencia de la piel. Las composiciones comprenden 2% o menos de un derivado de 5-ALA, 70% en peso o más de agua, 2-25% en peso de al menos un portador lípido y uno o más emulsionantes. Un recipiente comprende un primer compartimiento que comprende un derivado de 5-ALA y al menos un portador lípido y un segundo compartimiento que comprende agua, uno o más emulsionantes y opcionalmente al menos un portador lípido. La composición se obtiene al mezclar los contenidos de los dos compartimientos.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/EP2011/053036

A. CLASIFICACIÓN DEL TEMA

INV. A61K8/06 A61K8/37 A61K8/44 A61Q19/02 A61Q19/08
ADD.

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):
A61K A61Q

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados:

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados):

EPO -Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
Y	US 5 520 905 A (UHLMANN BEATE [DE] ET AL) 28 Mayo 1996 (1996-05-28) citado en la solicitud columna 1, renglón 8 - columna 1, renglón 14 columna 2, renglón 7 - columna 2, renglón 21 ejemplo 7	1-15
Y	WO 2008/106966 A1 (CHRISTIANSEN KAARE [DK]; BJERRING PETER [DK] ; VAN DER BEEK KLAAS [NL]) 12 Septiembre 2008 (2008-09-12) citado en la solicitud página 1, renglón 19 - página 1, renglón 23 página 3, renglón 32 - página 4, renglón 28 página 5, renglón 17 - página 5, renglón 24	1-15

☒ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☒ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados

"A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.

"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicacion(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una actividad inventiva cuando el documento es considerado de manera A1slada.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una actividad inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

22 junio 2011

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

04/07/2011

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario Autorizado

Ovens, Annabel

124 REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/EP2011/053036

C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
Y	WO 2008/084241 A2 (PHOTOCURE ASA [NO]; GOLDING LOUISE [GB]; WULF HANS CHRISTIAN [NO]; GOD) 17 Julio 2008 (2008-07-17) página 2, renglón 25 - página 3, renglón 30 página 4, renglón 11 - página 6, renglón 9	1-15
Y	US 2008/146667 A1 (KREINDEL MICHAEL [IL]) 19 Junio 2008 (2008-06-19) citado en la solicitud párrafo [0013] - párrafo [0017] párrafo [0024] - párrafo [0025]; reivindicaciones 21-23	1-15
Y	WO 2005/092838 A1 (PHOTOCURE ASA [NO]; BRAENDEN JON ERIK [NO] ; GODAL ASLAK [NO] ; NILSEN N) 6 octubre 2005 (2005-10-06) citado en la solicitud página 3, renglón 16 - página 4, renglón 12 ejemplo 31	1-15
Y	WO 01/85125 A2 (RADIUMHOSPITALET FORSKNINGSST [NO]; MOAN JOHAN [NO]; BISSENETTE ROBE) 15 Noviembre 2001 (2001-11-15) página 3, renglón 8 - página 3, renglón 17 página 5, renglón 27 - página 6, renglón 5 ejemplo 4A reivindicación 8	1-15
Y	WO 99/22802 A1 (DUSA PHARMACEUTICALS INC [CA] ; GOLUB ALLYN [US]) 14 Mayo 1999 (1999-05-14) página 2, renglón 12 - página 2, renglón 17 página 4, renglón 2 - página 5, renglón 3	10,11

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información acerca de los miembros de la familia de patentes

No. de solicitud internacional
PCT/EP2011/053036

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5520905 A	28-05-1996	AT 176589 T	15-02-1999
		DE 4320871 A1	05-01-1995
		EP 0633017 A2	11-01-1995
		ES 2130307 T3	01-07-1999
		JP 7010750 A	13-01-1995
WO 2008106966 A1	12-09-2008	AT 483475 T	15-10-2010
		WO 2008106983 A1	12-09-2008
		EP 2131862 A1	16-12-2009
		US 2010298758 A1	25-11-2010
WO 2008084241 A2	17-07-2008	CA 2675334 A1	17-07-2008
		CN 101631541 A	20-01-2010
		EP 2120921 A2	25-11-2009
		JP 2010515714 T	13-05-2010
		KR 20090118925 A	18-11-2009
		US 2010137439 A1	03-06-2010
US 2008146667 A1	19-06-2008	US 2008146666 A1	19-06-2008
WO 2005092838 A1	06-10-2005	AU 2005225616 A1	06-10-2005
		CA 2561050 A1	06-10-2005
		CN 1938264 A	28-03-2007
		EP 1727786 A1	06-12-2006
		EP 2308830 A1	13-04-2011
		JP 2007530523 T	01-11-2007
		US 2008064752 A1	13-03-2008
		US 2011125012 A1	26-05-2011
WO 0185125 A2	15-11-2001	AT 327727 T	15-06-2006
		AU 6080901 A	20-11-2001
		CA 2424088 A1	15-11-2001
		DE 60120159 T2	29-03-2007
		EP 1294348 A2	26-03-2003
		ES 2263619 T3	16-12-2006
		US 2003133888 A1	17-07-2003
WO 9922802 A1	14-05-1999	AT 272422 T	15-08-2004
		AU 738070 B2	06-09-2001
		AU 1278399 A	24-05-1999
		BR 9813887 A	26-09-2000
		DE 69825464 D1	09-09-2004
		DE 69825464 T2	15-09-2005
		EP 1027093 A1	16-08-2000
		ES 2226188 T3	16-03-2005
		HU 0004737 A2	28-04-2001
WO 9922802 A1		IL 135850 A	17-05-2005
		NO 20002295 A	28-06-2000
		NZ 504366 A	20-12-2002
		PL 340298 A1	29-01-2001
		PT 1027093 E	31-12-2004
		TR 200001185 T2	21-09-2000
		US 5954703 A	21-09-1999

0	Para uso de la Oficina receptora únicamente	
0-1	No. de Solicitud Internacional	PCT/EP2011/053036
0-2	Fecha de Presentación Internacional	01 MARZO 2011 (01.03.2011)
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"	RO/EP
0-4	Forma - PCT/RO/51 Petitorio del PCT	PCT Online Filing
0-4-1	Preparado usando	Versión 3.5.000.221 MT/FOP 20020701/0.20.5.9
0-5	Petición El abajo firmante solicita que la presente solicitud internacional sea procesada de conformidad con el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina Europea de Patentes (EPO) (RO/EP)
0-7	Referencia de presentación del solicitante o apoderado	411.104908/1
I	Título de la invención	Composiciones
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	Solicitante únicamente
II-2	Solicitante para:	todos los países designados excepto US
II-4	Nombre	Photocure ASA
II-5	Dirección:	Hoffsveien 48 NO-0377 Oslo Noruega
II-6	País de nacionalidad	NO
II-7	País de residencia	NO
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	únicamente US
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	ALABATA, Enrique
III-1-5	Dirección:	21019 Reynolds Drive Apt. C Torrance, California 90503 Estados Unidos de Norteamérica
III-6	País de nacionalidad	US
III-7	País de residencia	US

III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	únicamente US
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	HELLAND, Oddveig Sellaeg
III-2-5	Dirección:	Kvernfaref 18 NO-0383 Oslo Noruega
III-2-6	País de nacionalidad	NO
III-2-7	País de residencia	NO
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	únicamente US
III-3-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	JENTOFT, Anja J.
III-3-5	Dirección:	Lindealleen 16C NO-0487 Oslo Noruega
III-3-6	País de nacionalidad	NO
III-3-7	País de residencia	NO
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	únicamente US
III-4-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	JOHNSEN, Stig Ove
III-4-5	Dirección:	Husebybakken 19H NO-0379 Oslo Noruega
III-4-6	País de nacionalidad	NO
III-4-7	País de residencia	NO
IV-1	Apoderado o representante común; o dirección para correspondencia La persona identificada abajo es en la presente/ha sido asignado para actuar a nombre del(los) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como:	agente
IV-1-1	Nombre	Dehns
IV-1-2	Dirección:	St Bride's House 10 Salisbury Square Londres EC4Y 8JD Reino Unido
IV-1-3	No. telefónico	+44 20 7632 7200
IV-1-4	No. de facsímil	+44 20 7353 8895
IV-1-5	Correo electrónico	mail@dehns.com

IV-2	Apoderado adicional	agente
IV-2-1	Nombre	FLECHSLER, Insa
IV-2-2	Dirección:	Photocure ASA Hoffsveien 48 NO-0377 Oslo Noruega
IV-2-3	No. telefónico	
IV-2-4	No. de facsímil	
IV-2-5	Correo electrónico	
IV-2-6	No de registro del apoderado	
V	Designación de Países	
V-1	La presentación de esta solicitud constituye bajo la Regla 4.9(a), la designación de todos los Estados Contrayentes limitada por el PCT en la fecha de presentación internacional, para garantizar cada tipo de protección disponible y, cuando aplique, para garantizar tanto patentes regionales como nacionales.	
VI-1	Reclamo de prioridad de solicitud nacional anterior	
VI-1-1	Fecha de presentación	1 marzo 2010 (01.03.2010)
VI-1-2	Número	10250363.8
VI-1-3	País	EP
VI-2	Reclamo de prioridad de solicitud nacional anterior	
VI-2-1	Fecha de presentación	1 marzo 2010 (01.03.2010)
VI-2-2	Número	61/309,313
VI-2-3	País	US
VI-3	Solicitud de documento de prioridad Se solicita a la Oficina receptora preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud o solicitudes anteriores identificadas arriba como ítems:	VI-1
VI-4	Incorporación por referencia: cuando un elemento de la solicitud internacional referida en el Artículo 11(1)(iii)(d) o (e) o una parte de la descripción, reivindicaciones o figuras referidas en la Regla 20.5(a) de otra manera no está contenida en esta solicitud internacional pero está contenida completamente en una solicitud anterior cuya prioridad se reclama en la fecha en la cual uno o más elementos referidos en el Artículo 11(1)(iii) fueron primero recibidos por la Oficina receptora, ese elemento o parte es, sujeto a confirmación bajo la Regla 20.6, incorporada como referencia en esta solicitud internacional para los propósitos de la Regla 20.6	
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina Europea de Patentes (EPO) (ISA/EP)

VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración de la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración del derecho del solicitante, a partir de la fecha de presentación internacional, a solicitar y a que le sea concedida una patente	-	
VIII-3	Declaración del derecho del solicitante, a partir de la fecha de presentación internacional, a reclamar la prioridad de la solicitud anterior	-	
VIII-4	Declaración de inventoría (sólo para propósitos de la designación: de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración en cuanto a descripciones no perjudiciales o excepciones a falta de novedad	-	
IX	Lista de verificación	número de hojas	archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-1	Petitorio (incluyendo hojas de declaración)	5	✓
IX-2	Descripción	60	✓
IX-3	Reivindicaciones	3	✓
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	TOTAL	69	
	Ítems acompañantes	Documento(s) anexo(s)	archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-8	Hoja de cálculo de tarifas	-	✓
IX-18	Diskette PCT-EASY	-	-
IX-20	Figura de los dibujos que deben acompañar al resumen		
IX-21	Idioma de presentación de la solicitud internacional	Inglés	
X-1	Firma del solicitante o apoderado	//Louise Golding/	
X-1-1	Nombre	Dehns	
X-1-2	Nombre de signatario	Louise Golding	
X-1-3	Función	(Representante)	

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE

10-1	Fecha de recepción real de la solicitud internacional propuesta	01 MARZO 2011 (01.03.2011)
10-2	Dibujos:	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha de recepción real corregida debido a documentos o dibujos recibidos después pero a tiempo que completan la solicitud internacional propuesta	
10-4	Fecha de recepción a tiempo de las correcciones requeridas bajo el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad de Búsqueda Internacional	ISA/EP
10-6	Transmisión de copia de búsqueda retrasada hasta que se pague la tarifa de búsqueda	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL ÚNICAMENTE

11-1	Fecha de recepción de la copia de registro por la Oficina Internacional	
------	---	--

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT
NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO
(PCT Regla 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para:

DEHNS
St Bride's House
10 Salisbury Square
Londres EC4Y 8JD
REINO UNIDO

Fecha de envío por correo (día/mes/año) 16 diciembre 2011 (16.12.2011)	
Referencia de presentación del solicitante o apoderado 411.104908/1	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
No. de solicitud internacional PCT/EP2011/053036	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 01 marzo 2011 (01.03.2011)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro que se refieren:		
☒ al solicitante	☐ al inventor	☐ al apoderado
☐ al representante común		
Nombre y dirección	País de nacionalidad	País de residencia
PHOTOCURE ASA Hoffsveien 48 NO-0377 Oslo Noruega	NO	NO
	No. Telefónico	
	No. de facsímil	
	Correo electrónico	
2. La Oficina Internacional notifica por medio de la presente al solicitante que se ha registrado el siguiente cambio que se refiere a:		
☐ la persona	☐ el nombre	☒ la dirección
☐ la nacionalidad	☐ la residencia	
Nombre y dirección	País de nacionalidad	País de residencia
PHOTOCURE ASA Hoffsveien 4 NO-0275 Oslo Noruega	NO	NO
	No. Telefónico	
	No. de facsímil	
	Correo electrónico	
	☐ Notificaciones por correo-e autorizadas	
3. Observaciones adicionales, si son necesarias:		
4. Una copia de esta notificación se ha enviado a:		
☒ la Oficina receptora	☐ la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional	
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional	☒ las Oficinas designadas relacionadas	
☐ las Autoridades especificadas para búsqueda complementaria	☐ las Oficinas elegidas relacionadas	
	☐ otro:	

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado Monnier Sandrine
No. De facsímil: (41-22) 338 89 75	Correo electrónico: pt05.pct@wipo.int No. telefónico: +41 22 338 74 05

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT
NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO
(PCT Regla 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para:

DEHNS
St Bride's House
10 Salisbury Square
Londres EC4Y 8JD
REINO UNIDO

Fecha de envío por correo (día/mes/año) 09 julio 2012 (09.07.2012)	
Referencia de presentación del solicitante o apoderado 411.104908/1	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
No. de solicitud internacional PCT/EP2011/053036	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 01 marzo 2011 (01.03.2011)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro que se refieren:

☒ al solicitante ☒ al inventor ☐ al apoderado ☐ al representante común

Nombre y dirección	País de nacionalidad	País de residencia
	No. Telefónico	
	No. de facsímil	
	Correo electrónico	

2. La Oficina Internacional notifica por medio de la presente al solicitante que se ha registrado el siguiente cambio que se refiere a:

☒ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección GODAL, Aslak Gaustadveien 77 N-0372 Oslo Noruega	País de nacionalidad	País de residencia
	NO	NO
	No. Telefónico	
	No. de facsímil	
Correo electrónico		
☐ Notificaciones por correo-e autorizadas		

3. Observaciones adicionales, si son necesarias:
La persona identificada en el Cuadro 2 se ha añadido como solicitante sólo para EE.UU. e inventor para todos los Estados designados.

4. Una copia de esta notificación se ha enviado a:

☒ la Oficina receptora ☐ la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☐ las Autoridades especificadas para búsqueda complementaria ☐ las Oficinas elegidas relacionadas
☐ otro:

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado Forax Richard
No. De facsímil: (41-22) 338 89 75	Correo electrónico: pt05.pct@wipo.int No. telefónico: +41 22 338 74 05

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 September 2011 (09.09.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/107478 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 8/06 (2006.01) A61Q 19/02 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/053036

(22) International Filing Date:

1 March 2011 (01.03.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/309,313 1 March 2010 (01.03.2010) US
10250363.8 1 March 2010 (01.03.2010) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **PHOTOCURE ASA** [NO/NO]; Hoffsvæien 48, NO-0377 Oslo (NO).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ALABATA, Enrique** [US/US]; 21019 Reynolds Drive, Apt. C, Torrance, California 90503 (US). **HELLAND, Oddveig Sellæg** [NO/NO]; Kvernfareit 18, NO-0383 Oslo (NO). **JENTOFT, Anja J.** [NO/NO]; Lindealleen 16C, NO-0487 Oslo (NO). **JOHNSEN, Stig Ove** [NO/NO]; Husehybakken 19H, NO-0379 Oslo (NO).

(74) Agents: **DEHNS et al.**; St Bride's House, 10 Salisbury Square, London EC4Y 8JD (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: COSMETIC COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention relates to compositions comprising a derivative of 5 - aminolevulinic acid (5-ALA), e.g. an ester of 5-ALA or a skin compatible salt thereof. Further, the invention relates to use of such compositions in methods of cosmetic or therapeutic treatment, particularly in methods of improving or otherwise enhancing the appearance of the skin. The compositions comprise 2% by weight or less of a derivative of 5-ALA, 70% by weight or more of water, 2-25% by weight of at least one liquid carrier and one or more emulsifiers. A container comprises a first compartment comprising a derivative of 5-ALA and at least one liquid carrier and a second compartment comprising water, one or more emulsifiers and optionally at least one liquid carrier. The composition is obtained by mixing the contents of the two compartments.

WO 2011/107478 A1

COSMETIC COMPOSITIONS

The present invention relates to compositions comprising a derivative of 5-aminolevulinic acid (5-ALA), e.g. an ester of 5-ALA or a skin compatible salt thereof. Further, the invention relates to use of such compositions in methods of cosmetic treatment, particularly in methods of improving or otherwise enhancing the appearance of the skin.

In today's society there is an ever increasing desire for both men and women, especially women, to appear youthful. The condition and overall appearance of the skin is an indication of youthfulness; the effects of skin aging, such as wrinkles or fine lines, are of great concern for many people.

Aging of the skin is the result of more than just chronological age; it is also a result of external factors, for example, environmental conditions such as exposure to the sun's ultraviolet rays. Aging results in skin changes including roughness, sallowness, mottled pigmentation, diffuse facial redness, telangiectasias and the formation of fine lines or wrinkles, collectively referred to as "photoaging". As a reminder of the loss of youth, such skin changes are generally considered non-aesthetic.

A frequent exposure to ultraviolet radiation may result in photodamages which are considered disease states such as actinic keratosis (AK), a pre-malignant condition of thick, scaly, or crusty patches of skin. Since some of these pre-cancers progress to squamous cell carcinoma, they are usually treated. One of the treatments for AK is topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) (Levulan[®] Kerastick[®], Dusa Pharmaceuticals) or a derivative of 5-ALA, 5-ALA methyl ester (Metvix[®], Galderma). While such treatment has proven to be very effective, it has also been observed that it offered an excellent cosmesis, i.e. resulted in an overall photochemorejuvenation of the skin with improvement of mottled pigmentation, sallowness and fine lines (see C. Zane et al., Lasers in Surgery and Medicine 39:203-209 (2007)).

There have been several suggestions of cosmetic treatments with compositions comprising 5-ALA or derivatives thereof:

- 5 US patent number 5,520,905 discloses a method to protect the skin from the damages of the sun and to alleviate such damages by using a cosmetic or dermal preparation comprising 0.01 to 10% of 5-ALA. Such a composition was found to act as an antioxidant and radical inhibitor since it can provide protection against uncontrolled oxidation processes which are photochemically induced and even quench singlet oxygen.
- 10 WO 2008/106983 discloses a method for non-therapeutic (i.e. cosmetic) and therapeutic treatment of the skin wherein a liposomal liquid preparation of a photosensitizer like 5-ALA or a 5-ALA derivative in a concentration of 0.1 to 2% is used. In order to get the desired cosmetic result, the preparation is delivered to the target area in the form of a number of repeated spray doses over a time period of 1 to 3 hours (Examples 2 and 3). Longer time periods i.e. 3 hours vs. 1 hour and more frequent spray doses, i.e. every 5th minute over 2 hours vs. every 15th minute over 2 hours were found to be more efficient in terms of re-juvenation.
- 20 WO 02/078687 discloses cosmetic photodynamic methods, i.e. methods for stimulating the tanning of the skin. Topical preparations for use in these methods contain 5-ALA in a range of 0.1 to 30% by weight based on the total weight of the preparation. Experimental data were obtained by volunteers using EucerinTM cream base containing 5%, 10% and 20% by weight of ALA. The cream was applied under occlusion to the skin. After 4 hours, the skin was irradiated with visible light. All volunteers complained about burning and itching during illumination, erythema and edema appeared after the illumination. Also, pigmentary response was observed.
- 25 US 2008/146667 discloses methods of cosmetic treatment such as skin rejuvenation wherein compositions comprising photolabile compounds such as 5-ALA and derivatives thereof in a concentration of lower than 20% w/w, preferably lower than 2% w/w are used. The photolabile compounds are activated by exposure to sunlight.
- 30

We have now surprisingly found that compositions containing 5-ALA derivatives, preferably 5-ALA esters or skin compatible salts thereof, are effective in enhancing and improving the appearance of the skin of a mammalian subject, preferably a human subject. In particular, we have found that such compositions are effective in
5 reducing the appearance of crow's feet, dark circles, fine lines, wrinkles, decreasing pore size and improving skin firmness and elasticity. The aforementioned results were achieved with minimum of undesirable side-effects like e.g. pain, itching, burning, erythema and/or edema both during and subsequent to application. Such side effects have been observed during and subsequent to skin treatments with
10 compositions comprising 5-ALA or derivatives of 5-ALA, such as Levulan[®] Kerastick[®] or Metvix[®] (see for instance package inserts).

Thus, viewed from a first aspect the invention provides a composition comprising

- 15 a) 2% by weight or less of a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of water;
- c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier; and
- d) one or more emulsifiers.

20 The composition above is a dermal composition, i.e. a composition, e.g. a cosmetic or pharmaceutical composition, for use on the skin of a mammal, preferably a human. As such, the compositions according to the invention are compatible with the skin of a human, but also compatible with mucous membranes, the nails and/or the hair. The composition of the invention preferably exhibits a pleasant color, odor
25 and texture. The term "texture" is understood as meaning those properties of the composition which are perceived by the sense of touch and relate to the structure and consistency of said composition.

The term "5-ALA" denotes 5-aminolevulinic acid, i.e. 5-amino-4-oxo-pentanoic
30 acid.

The term "treatment" as used herein in relation to any use of a composition, product or kit or in relation to any method denotes a cosmetic or therapeutic treatment, preferably a cosmetic treatment.

- 5 The term "cosmetic" as used herein in relation to any composition, product, kit, method or use is intended to define a product or treatment method which is used or intended for use for cosmetic purposes, i.e. to enhance, improve or maintain the general cutaneous appearance of the individual to whom it is administered.
- 10 The term "5-ALA derivative" denotes chemically modified 5-ALA, i.e. 5-ALA having undergone a chemical derivation such as substitution of a chemical group or addition of a further chemical group to change any of its physico-chemical properties, such as solubility or bioavailability. Chemical derivation is preferably carried out at the carboxy group of 5-ALA, at the amino group of 5-ALA or at the
- 15 keto group of 5-ALA, more preferably at the carboxy group or the amino group of 5-ALA. Preferred derivatives include esters, amides and ether derivatives of 5-ALA, most preferred esters of 5-ALA.

- 20 The term "skin compatible salt" denotes a salt that is suitable for being used in a dermal composition, e.g. cosmetic or pharmaceutical composition for use on the skin of mammals, especially humans. A skin compatible salt is usually non-irritant and well-tolerated. Preferably, skin compatible salts are physiologically acceptable salts, i.e. salts which are physiologically tolerated if used in mammals and/or humans.

- 25 The term "% by weight" denotes the proportion of compounds in a composition in percent based on the total weight of the composition. The overall total is adding up to 100%.

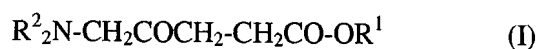
- 30 The use of derivatives of 5-ALA, e.g. 5-ALA esters and salts thereof, in pharmaceutical products for use in photodynamic therapy or photodynamic diagnosis is well known in the scientific and patent literature, see, for example, WO

2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120 and US 6,034,267, the contents of which are incorporated herein by reference.

5 5-ALA derivatives useful in accordance with the invention may be any derivative of 5-ALA capable of providing the desired effect herein described. Such 5-ALA derivatives are preferably 5-ALA esters.

10 5-ALA esters, amino-substituted 5-ALA esters and skin compatible salts thereof, are among the preferred compounds for use in the invention described herein. Those compounds in which the 5-amino group is unsubstituted, i.e. 5-ALA esters, are particularly preferred. Such compounds are generally known and described in the literature, for example, WO 96/28412, WO 02/10120, WO 2003/041673 and WO 2009/077960, the contents of which are incorporated herein by reference, all describe 5-ALA derivatives which may be used in cosmetic compositions according to the invention.

20 Esters of 5-ALA resulting from the reaction of 5-ALA with substituted or unsubstituted alkanols, i.e. 5-ALA alkyl esters and substituted alkyl esters, and skin compatible salts thereof, are especially preferred derivatives of 5-ALA for use in the composition of the invention. Examples of such compounds include those of formula I and skin compatible salts thereof:



25 wherein

R^1 represents a substituted or unsubstituted alkyl group; and

R^2 each independently represents a hydrogen atom or a group R^1

30 As used herein, the term "alkyl", unless stated otherwise, includes any long or short chain, cyclic, straight-chained or branched saturated aliphatic hydrocarbon group. Unless stated otherwise, such alkyl groups may contain up to 40 carbon atoms.

However, alkyl groups containing up to 30 carbon atoms, preferably up to 10, particularly preferably up to 8 and even more particularly up to 6, are preferred.

5 In compounds of formula I, the R^1 groups are substituted or unsubstituted alkyl groups. If R^1 is a substituted alkyl group, one or more substituents are either attached to the alkyl group and/or interrupt the alkyl group. Suitable substituents that are attached to the alkyl group are those selected from hydroxy, alkoxy, acyloxy, alkoxy-carbonyloxy, amino, aryl, nitro, oxo, fluoro, chloro, $-SR^3$, $-NR^3_2$ and $-PR^3_2$, wherein R^3 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group. Suitable substituents that
10 interrupt the alkyl group are those selected from $-O-$, $-NR^3-$, $-S-$ or $-PR^3-$.

In a preferred embodiment, R^1 is an alkyl group substituted with one or more aryl substituents, i.e. aryl groups, preferably substituted with one aryl group.

15 As used herein, the term "aryl group" denotes an aromatic group which may or may not contain heteroatoms like nitrogen, oxygen or sulfur. Aryl groups which do not contain heteroatoms are preferred. Preferred aryl groups comprise up to 20 carbon atoms, more preferably up to 12 carbon atoms, for example, 10 or 6 carbon atoms. Preferred embodiments of aryl groups are phenyl and naphthyl, especially phenyl.
20 Further, the aryl group may optionally be substituted by one or more, more preferably one or two, substituents. Preferably, the aryl group is substituted at the meta or para position, most preferably at the para position. Suitable substituents include halo alkyl, e.g. trifluoromethyl, dichloroethyl and the like, alkoxy, preferably alkoxy groups containing 1 to 6 carbon atoms like methoxy or ethoxy,
25 halo, e.g. iodo, bromo, chloro or fluoro, preferably chloro and fluoro, nitro and C_{1-6} alkyl, preferably C_{1-4} alkyl such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl and t-butyl. Preferred C_{1-6} alkyl groups include methyl, isopropyl and t-butyl, particularly methyl. Particularly preferred aryl substituents are chloro and nitro. However, still more preferably the aryl group is unsubstituted.

30 Preferred such aryl substituted R^1 groups are benzyl, 4-isopropylbenzyl, 4-methylbenzyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-[t-butyl]benzyl, 4-

140

[trifluoromethyl]benzyl, 4-methoxybenzyl, 3,4-[di-chloro]benzyl, 4-chlorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 2-fluorobenzyl, 3-fluorobenzyl, 2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl, 3-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 2-phenylethyl, 4-phenylbutyl, 3-pyridinyl-methyl, 4-diphenyl-methyl and benzyl-5-[(1-acetyloxyethoxy)-carbonyl]. More preferred such

5 R¹ groups are benzyl, 4-isopropylbenzyl, 4-methylbenzyl 4-nitrobenzyl and 4-chlorobenzyl. Most preferred is benzyl.

If R¹ is a substituted alkyl group, one or more oxo substituents are preferred. Preferably, such substituted alkyl groups are straight-chained C₄₋₁₂ alkyl groups

10 which are substituted by one, two or three oxo groups. Examples of such groups include 3,6-dioxa-1-octyl and 3,6,9-trioxa-1-decyl. In another preferred embodiment, R¹ is an alkyl group interrupted by one or more oxygen atoms (ether or polyether group), preferably a straight-chained C₄₋₁₂ alkyl and more preferably a

15 straight-chained C₆₋₁₀ alkyl group being interrupted by 1 to 4 oxygen atoms, more preferably a straight-chained polyethylene glycol group $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-})_n$ with n being an integer of from 1 to 5.

If R¹ is an unsubstituted alkyl group, R¹ groups that are saturated straight-chained or branched alkyl groups are preferred. If R¹ is a saturated straight-chained alkyl group,

20 C₁₋₁₀ straight-chained alkyl group are preferred. Representative examples of suitable straight-chained alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl and n-octyl. Particularly preferred are C₁₋₆ straight-chained alkyl group, most particularly preferred are methyl and n-hexyl. If R¹ is a saturated branched alkyl group, such branched alkyl groups preferably consist of a stem of 4 to 8, preferably

25 5 to 8 straight-chained carbon atoms and said stem is branched by one or more C₁₋₆ alkyl groups, preferably C₁₋₂ alkyl groups. Examples of such saturated branched alkyl groups include 2-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1-ethylbutyl and 3,3-dimethyl-1-butyl.

30 In compounds of formula I, each R² independently represents a hydrogen atom or a group R¹. Particularly preferred for use in the invention are those compounds of

formula I in which at least one R^2 represents a hydrogen atom. In especially preferred compounds each R^2 represents a hydrogen atom.

Preferably, compounds of formula I and skin compatible salts thereof are used in the compositions of the invention, wherein R^1 is C_1 - C_{10} -alkyl, more preferably C_1 - C_8 -alkyl and even more preferably C_1 - C_6 -alkyl; and both R^2 represent hydrogen. In a preferred embodiment, R^1 is straight chained C_1 - C_{10} -alkyl, more preferably straight chained C_1 - C_8 -alkyl and even more preferably straight chained C_1 - C_6 -alkyl; and both R^2 represent hydrogen. One of the most preferred compounds of formula I is 5-ALA hexyl ester and skin compatible salts thereof, preferably the HCl salt or a sulfonate salt (salt of sulfonic acid or a sulfonic acid derivative).

5-ALA esters and skin compatible salts thereof for use in the composition of the invention may be prepared by any conventional procedure available in the art, e.g. as described in WO 96/28412, WO 02/10120, WO 2003/041673 and WO 2009/077960. Briefly, 5-ALA esters may be prepared by reaction of 5-ALA with the appropriate alcohol in the presence of a catalyst, e.g. an acid. Alternatively, compounds for use in the invention like 5-ALA methyl ester or 5-ALA hexyl ester may be available commercially, e.g. from Photocure ASA, Norway The preparation of skin compatible salts of 5-ALA esters is known in the art, e.g. described in WO 2005/092838. Briefly, skin compatible salts of 5-ALA esters may be prepared by reaction of a skin compatible 5-ALA salt, e.g. 5-ALA hydrochloride with the appropriate alcohol.

The 5-ALA esters for use in the composition of the invention may be in the form of a free amine, e.g. $-NH_2$, $-NHR^2$ or $-NR^2R^2$ or preferably in the form of a skin compatible salt. Such salts are preferably acid addition salts of organic or inorganic acids, preferably strong organic or inorganic acids. Suitable acids include, for example, hydrochloric acid, nitric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, phosphoric acid derivatives, sulfuric acid, sulfonic acid and sulfonic acid derivatives which are described in WO 2005/092838, the entire content of which is incorporated herein by reference. A preferred acid is hydrochloric acid, HCl. Procedures for salt

formation are conventional in the art and for instance described in WO 2005/092838.

5 The desired amount of the derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof in the composition according to the invention will be dependent on several factors, including the specific nature of the formulation, whether or not a light source is used in the treatment and if so, the type of light source and the selected wavelength, the duration of the treatment and the overall number of treatments. Taking into account these various factors, the amount may readily be determined by those skilled in the art. The composition according to the invention comprises 2% by weight or less of the derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof, preferably 0.02 to 1.75% by weight, more preferably 0.05 to 1.5% by weight, e.g. 0.5 to 1.25% by weight and most preferably 0.1 to 1.0% by weight with the range of 0.25 to 0.75% by weight being the most preferred one. In determining the desired amount within these ranges, 15 the following criteria within the knowledge and expertise of those skilled in the art may also be considered:

- compositions which are capable of penetrating more deeply into the skin e.g. due to the nature of the composition, the nature of the selected 5-ALA derivative or due to the presence of agents which promote deeper penetration, e.g. skin penetration enhancing agents, will typically contain a lower concentration of 5-ALA derivatives or skin compatible salts thereof than compositions which tend to remain primarily on the surface of the skin;
- compositions intended for longer durations of skin treatment (i.e. longer incubation of the composition on the skin and/or longer illumination) normally contain less 5-ALA derivative or skin compatible salts thereof than compositions intended for shorter durations of treatment;
- compositions intended for more than one course of skin treatment, e.g. several or many treatments such as several treatments over a period or repeated treatments, normally contain less 5-ALA derivative or skin compatible salts thereof than compositions intended for use once or intended for use a limited number of times, often with a delay between each treatment;

- compositions intended for the treatment of skin with only few signs of (photo)aging may contain less 5-ALA derivative or skin compatible salts thereof than compositions intended for treatment of severely (photo)aged skin.

5 The compositions according to the invention are topically applied to the skin and are skin compatible, i.e. generally non-irritant and well-tolerated.

10 The composition according to the invention further comprises 70% or more by weight of water. In a preferred embodiment, the composition according to the invention comprises 75% or more by weight of water, more preferably 80% or more by weight of water. The relatively high water content compared to the amount of lipid carrier ensures a quick absorption of the 5-ALA derivative or the skin compatible salt thereof into the skin, resulting in a short incubation time, i.e. the time period starting with the application of the composition to the skin to the point
15 in time where the illumination with light commences. A short incubation time is favored by consumers and cosmeticians/dermatologists. If the composition according to the invention is intended to be in the form of a cream, such cosmetic composition preferably comprises 75% or more by weight of water, more preferably 80% or more by weight of water. If the cosmetic composition according to the
20 invention is intended to be in the form of a lotion, such cosmetic composition preferably comprises 80% or more by weight of water, more preferably 85% or more by weight of water.

25 Despite its high water content, the compositions according to the invention are stable at room temperature and keep their appearance and texture, thus providing an adequate shelf life for e.g. use as a commercial cosmetic product. This stability is surprising since it is well known in the art that the presence of water in compositions containing 5-ALA esters leads to degradation of said esters. As a consequence, compositions comprising 5-ALA esters are either stored in cool conditions or are
30 prepared immediately before use. As an example, Metvix[®], a cream containing the hydrochloride salt of 5-ALA methyl ester is stored in cold conditions. Hexvix[®] (Photocure ASA), a diagnostic agent for the detection of bladder cancer, is an

aqueous solution which comprises the hydrochloride salt of 5-ALA hexyl ester. Hexvix[®] is supplied as a lyophilized powder and dissolved in an aqueous solvent immediately before use.

5 The composition according to the invention further comprises 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier. The term "lipid carrier" denotes a carrier which is generally soluble in organic solvents and largely insoluble in water. In a preferred embodiment, the lipid carrier according to the invention is a fat, wax, oil, free fatty acid or an ester of a fatty acid or a fatty alcohol.

10 Said lipid carrier is generally a skin compatible lipid carrier, i.e. a lipid carrier which is compatible with the human skin, but preferably also with mucous membranes, nails and/or hair and which is usually non-irritant and well-tolerated. Preferred lipid carriers are those which are commonly used in dermal compositions, e.g. in
15 pharmaceutical or cosmetic preparations for use on the skin.

The term "at least one" means that the composition according to the invention contains one lipid carrier or several different lipid carriers. The composition according to the invention may contain several lipid carriers of the same type or of a
20 different type, e.g. several different fats or a fat and a wax. By way of example, the composition may comprise as lipid carriers tricaprylin and caprylic/capric triglyceride, i.e. two different fats. Further, by way of example the composition may comprise as lipid carriers tricaprylin and stearic acid, i.e. a fat and a fatty acid.

25 The composition according to the invention may comprise as a lipid carrier one or more fats. Fats are triglycerides, i.e. triesters of one molecule glycerol and 3 molecules fatty acids. The 3 fatty acids may be identical or different fatty acids.

The fats used in the composition according to the invention may be solid or liquid
30 (i.e. oils) at room temperature, i.e. at temperatures of about 18 °C to about 25 °C. The fats may be synthetic, semi-synthetic or of animal or vegetable origin.

145

In a preferred embodiment, the lipid carrier according to the invention is a fat, preferably a triglyceride of glycerol and 3 identical or different, preferably identical, saturated and/or unsaturated, branched and/or unbranched fatty acids with a chain length of from 6 to 24, in particular 8 to 18 carbon atoms. Preferred fats are

5 tricaprylin, trihydroxystearin, tricaproin, triheptanoin, caprylic/capric triglyceride, caprylic/capric/linoleic triglyceride, caprylic/capric/lauric triglyceride, caprylic/capric/myristic/stearic triglyceride and caprylic/capric/succinic triglyceride, Some of these fats are marketed under the name "Miglyol[®]" (Sasol, Witten, Germany), e.g. Miglyol[®] 812 which is caprylic/capric triglyceride and a preferred fat

10 according to the invention.

Other preferred fats are natural oils of animal or vegetable origin or are fractions of said oils, such as safflower oil, soybean oil, palm oil, avocado oil, palm kernel oil, corn oil, cotton seed oil, arctium lappa seed oil, canola oil, borgo officialis seed oil,

15 brassica campestris oleifera oil, brevoortia oil, bubulum oil, cistus ladaniferus oil, elaeis guineensis oil, coconut oil, sunflower oil, castor oil, pine oil, olive oil, peanut oil, almond oil, wheat germ oil, grape seed oil, thistle oil, evening primrose oil, cocoa butter, lard, tallow, and palm olein. Further examples of fats are illipe butter, shea butter, cocoa butter, kokum butter, sal butter, lecithin, japan wax and other

20 natural oils or fractions thereof. Other examples of fats include hydrogenated or partially hydrogenated oil selected from partially or fully hydrogenated soybean oil, rapeseed oil, cotton seed oil, sunflower oil, castor oil, coconut oil and fractions thereof. The fats may be synthetic or semi-synthetic, such as medium-chain triglycerides (MCT).

25 The fats used in the invention may be prepared using standard processes and procedures well-known in the art, although many are commercially available from various manufacturers such like Sasol, Croda, Cognis, Gattefossé and others.

30 The composition according to the invention may comprise as a lipid carrier one or more waxes. Chemically, waxes are a type of lipid that may contain a wide variety of long-chain alkanes, esters, polyesters and hydroxy esters of long-chain primary

alcohols and fatty acids. They are usually distinguished from fats by the lack of triglyceride. Natural waxes such as animal or plant waxes are usually mixtures of several components, including wax esters, wax acids, wax alcohols, and hydrocarbons while synthetic waxes, especially petroleum derived waxes are usually hydrocarbons.

The waxes used in the composition according to the invention may be solid or liquid at room temperature, i.e. at temperatures of about 18 °C to about 25 °C. The waxes may be synthetic, semi-synthetic or of animal or vegetable origin.

Preferred waxes are chosen from the group of vegetable waxes, animal waxes, mineral waxes and petrochemical waxes. According to the invention, preferred waxes are candelilla wax, carnauba wax, lanolin (wool wax), wool wax alcohol, esparto grass wax, cork wax, guaruma wax, rice bran wax, sugar cane wax, berry wax, ouricury wax, jojoba oil, soy wax, beeswax, uropygial grease, ceresine, paraffin waxes and micro waxes. Also chemically modified waxes or synthetic waxes may be used in the invention, such as for instance those available under the trade names Synchronowax HRC (glycerol tribehenate), and Synchronowax AW 1C (C₁₈₋₃₆-fatty acid) from Croda GmbH, and also montan ester waxes, sasol waxes, hydrogenated jojoba oil, synthetic or modified beeswaxes (e.g. dimethicone copolyol beeswax and/or C₃₀-C₅₀-alkyl beeswax), polyalkylene waxes and polyethylene glycol waxes.

The composition according to the invention may comprise as a lipid carrier one or more oils. Oils useful in the composition of the invention are mineral oils (liquid petrolatum jelly), oils of animal or vegetable origin and semi-synthetic or synthetic oils.

Oils of animal or vegetable origin often are liquid fats or contain triglycerides of glycerol and fatty acids, i.e. fats, as their major component. Hence some of the following mentioned oils have also been discussed earlier under the term "fat".

Preferred oils of animal and/or vegetable origin for use in the invention are safflower oil, soybean oil, palm oil, avocado oil, palm kernel oil, corn oil, cotton seed oil, arctium lappa seed oil, canola oil, borgo officialis seed oil, brassica campestris oleifera oil, brevoortia oil, bubulum oil, cistus ladaniferus oil, elaeis guineensis oil, coconut oil, sunflower oil, castor oil, pine oil, olive oil, peanut oil, almond oil, wheat germ oil, grape seed oil, thistle oil, evening primrose oil and the like.

Preferred mineral oils are paraffin oils like higher viscosity paraffin oil (paraffinum liquidum) and lower viscosity paraffin oil (paraffinum perliquidum).

Preferred semi-synthetic oils are those extracted from natural oils of vegetable or animal origin or extracted from botanic sources. They may be chemically modified. A preferred example is squalene, a compound that may be obtained from shark liver oil, amaranth seed, rice bran, wheat germ or olives. It may be chemically modified, e.g. hydrogenated (perhydrosqualene). Preferred synthetic oils are fluoro oils like perfluoropolyethers.

The free fatty acids used in the composition according to the invention may be solid or liquid at room temperature, i.e. at temperatures of about 18 °C to about 25 °C. Preferred free fatty acids are saturated and/or unsaturated, branched and/or unbranched fatty acids with a chain length of from 3 to 30 carbon atoms, more preferably a chain length of from 12 to 30 carbon atoms and most preferably a chain length of from 18 to 26 carbon atoms, such as palmitic acid, stearic acid, erucic acid, oleic acid, linoleic acid, arachidonic acid and behenic acid.

The esters of fatty acids used in the composition according to the invention are preferably esters of fatty acids that are saturated and/or unsaturated, branched and/or unbranched fatty acids with a chain length of from 3 to 30 carbon atoms with straight-chain or branched mono-, di- or polyalcohols with a low number of carbon atoms like 3 to 9 carbon atoms, preferably isopropanol, n-butanol, hexanol, n-octanol, isooctanol, ethylhexanol, isononanol, propylene glycol and glycerol. The esters of fatty alcohols used in the composition according to the invention are

- preferably esters of fatty alcohols that are saturated and/or unsaturated, branched and/or unbranched fatty alcohols with a chain length of from 3 to 30 carbon atoms with straight-chain or branched mono-, di- or polycarboxylic acids with a low number of carbon atoms like 3 to 9 carbon atoms. Suitable examples of such esters of fatty acids or fatty alcohols are isopropyl palmitate, isopropyl stearate, n-butyl stearate, glyceryl stearate, n-hexyl laurate, isooctyl stearate, isononyl stearate, isononyl isononanoate, 2-ethylhexyl palmitate, 2-hexyldecyl stearate and 2-octyldodecyl palmitate.
- 10 Preferred lipid carriers for use in the composition according to the invention are fats, more preferably triglycerides of glycerol and 3 identical or different saturated and/or unsaturated, branched and/or unbranched fatty acids with a chain length of from 6 to 24, in particular 8 to 18 carbon atoms. Most preferred lipid carriers for use in the composition according to the invention are tricaprylin, trihydroxystearin, tricaproin, triheptanoin, caprylic/capric/coco glycerides, caprylic/capric glycerides, caprylic/capric triglyceride, caprylic/capric/linoleic triglyceride, caprylic/capric/stearic triglycerides, caprylic/capric/lauric triglyceride, caprylic/capric/myristic/stearic triglyceride and caprylic/capric/succinic triglyceride.
- 15
- 20 The at least one lipid carrier is present in the composition according to the invention in a proportion ranging from 2 to 25% by weight, preferably from 2.5 to 20% by weight and more preferably from 5.0 to 15% by weight.
- 25 The compositions according to the invention comprise one or more emulsifiers, i.e. the composition according to the invention is an emulsion. The term “emulsifier” includes emulsifying agents, co-emulsifiers and agents with surfactant properties. The term “one or more” means that the composition according to the invention comprises one emulsifier or several different emulsifiers.
- 30 The composition according to the invention is preferably an oil-in-water (O/W) emulsion. O/W emulsions always have a pseudoplastic flow behavior which makes

it easier for the consumer or the cosmetician/dermatologist to apply such products to the skin, i.e. such O/W emulsions have a texture which is preferred by the consumer.

Thus, viewed from a second aspect the invention provides a composition which is an
5 oil-in-water emulsion, said composition comprises

- a) 2% by weight or less of 5-ALA, a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of water;
- c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier; and
- 10 d) one or more oil-in-water emulsifiers.

In a preferred embodiment, the size of the emulsified particles is on average > 200 nm, preferably > 500 nm, i.e. the composition is not a nanoemulsion or microemulsion.

15 Thus, viewed from a third aspect the invention provides a composition which is an oil-in-water emulsion wherein the size of the emulsified particles is on average > 200 nm, preferably > 500 nm, said composition comprises

- a) 2% by weight or less of 5-ALA, a derivative of 5-ALA or skin compatible
20 salts thereof
- b) 70% by weight or more of water;
- c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier; and
- d) one or more oil-in-water emulsifiers.

25 The composition according to the invention may be more or less fluid, e.g. an emulsion of the liquid, semi-liquid, soft or semi-solid consistency. It may have the appearance of a gel, cream, lotion, milk or liquid. Lotions and creams are preferred.

30 The one or more emulsifiers used in the composition of the invention may be any of the usual type of emulsifiers used for the preparation of compositions for use on the mammal skin, preferably for use on the human skin. In a preferred embodiment, the one or more emulsifiers used in the composition of the invention may be any of the

usual type of emulsifiers used for the preparation of O/W emulsions for use on the mammal, preferably human, skin. Such emulsifiers are e.g. non-ionic-, cationic-, anionic and betaine compounds with the non-ionic emulsifiers being high HLB emulsifiers, preferably emulsifiers with an HLB value of 8 to 18. The use of non-ionic or cationic emulsifiers is preferred, more preferred is the combined use of non-ionic and cationic emulsifiers, preferably the combined use of non-ionic emulsifiers with an HLB value of 8 to 18 and cationic emulsifiers.

The emulsifiers used in the composition according to the invention can be synthetic, semi-synthetic or natural compounds. Some specific examples of such compounds are: almondamidopropyl betaine, aminoethyl sulfate, 3-aminopropane sulfonic acid, alkyl sulfate salts, e.g. ammonium salts and other salts, ethoxylated alcohols (pareths), cholesterol esters, calcium lignosulfonate and other calcium sulfonic acid salts, calcium myristate and other calcium fatty acid salts, capric acid, capronic acid, capryleth carboxylic acids, polyoxyethylene ethers (cetareths), e.g. cetareth-20, PEG alkyl ethers (ceteths), ethoxylated unsaturated alcohols (cetoeths), fatty alcohols, e.g. cetyl alcohol, stearyl alcohol or mixtures thereof (cetearyl alcohol), ethoxylated docosanol (beheneths) and behentrimonium salts like behentrimonium methosulfate, ethoxylated cholesterol derivatives (choleths), cocamine and cocamides, emulsifying wax, diethanolamine alkyl sulfates, DEA-oleth-3 phosphate and similar phosphates, deceths and deceths phosphates, dextrin laurate and other dextrin fatty acid esters, disodium oleyl sulfosuccinate and other sulfosuccinate compounds, dodoxynols, glucereth stearate, glycereth phosphate, quaternary ammonium compounds, glyceride citrates and phosphates, hydroxycetyl phosphate, isosteareths, ethoxylated lanolin alcohols (laneths), lanolin and lanolin derivatives, laurylamides, ethoxylated dodecanol (laureths) and lauryltrimonium salts, magnesium laureth sulfates, meroxapols, methyl glucose laurate, methyl laurate, nonoxynols, octoxynols, octyldodeceths, oleths, palmamides, fatty esters of polyethylene glycol (PEG) such as PEG-100 stearate, PEG 50-stearate and PEG 40-stearate, PEG amines, ethoxylated castor oil and other ethoxylated oils and hydrophobic compounds, polyoxamers, poloxamines, polyglyceryl-2-distearate and

other esters, steareths and sorbeths, polysorbates (Tween) and esters of sorbitan (Span).

5 In a preferred embodiment, non-ionic- and/or cationic emulsifiers are used, in a more preferred embodiment non-ionic and cationic emulsifiers are used and in a most preferred embodiment, non-ionic emulsifiers with an HLB value of 8 to 18 and cationic emulsifiers are used.

10 Preferred non-ionic emulsifiers are polysorbates, polyoxyethylene ethers (cetareths), e.g. cetareth 20, fatty alcohols, e.g. cetyl alcohol, stearyl alcohol or mixtures thereof (cetearyl alcohol).

15 Preferred cationic emulsifiers are quaternary ammonium salts such as behenyl-, lauryl-, cet-, or stearyltrimonium salts, preferably behentrimonium salts like behentrimonium methosulfate or behentrimonium chloride.

20 In another preferred embodiment, the mixing ratio of non-ionic and cationic emulsifier is in the range of 1:1 or the amount of non-ionic emulsifiers (in % by weight) in the composition according to the invention is greater than the amount of cationic emulsifier.

25 The one or more emulsifiers are present in the composition according to the invention in a proportion ranging from 0.5 to 20% by weight, preferably from 1 to 15% by weight and more preferably from 2 to 12% by weight.

30 The compositions according to the invention may further comprise one or more dermal adjuvants, i.e. adjuvants which are commonly used in compositions for use on the skin, e.g. preserving agents, antimicrobial agents, fragrances, coloring agents, colorants, dyestuffs, fillers, pigments, antioxidants, solvents, viscosity modifiers (e.g. thickening agents) and/or pH-adjusters/modifiers. Dermal adjuvants are known in the art and dermal adjuvants conventionally used in cosmetic and pharmaceutical dermal products may be used in the compositions of the invention. Such dermal

adjuvants may be used in the composition of the invention an amount which is conventionally used in cosmetic and pharmaceutical dermal products. Said amount can vary, for example, from approximately 0.01 to 10% by weight, preferably from 0.1 to 5% by weight.

5

Further, the composition according to the invention may comprise one or more cosmetic or dermatological agents such as proteins or hydrolysates thereof, peptides, amino acids, sugars, urea, allantoin, hyaluronic acid, urea, alpha- and/or beta-hydroxy acids, vitamins or derivatives thereof, retinoids, ceramides or plant extracts.

10

These various cosmetic or dermatological agents are typically used in concentrations of from approximately 0 to 10% by weight, preferably from 0 to 5% by weight.

15

Moreover, the composition according to the invention may comprise one or more surface penetration enhancers. Suitable surface penetration enhancers are chelating agents such as aminopolycarboxylic acids, for example EDTA, CDTA (cyclohexane diamine tetraacetic acid), DTPA and DOTA and well known derivatives/analogues thereof. EDTA and DTPA are particularly preferred. Where present, the chelating agent may conveniently be used at a concentration of 0.05 to 20%, e.g. 0.1 to 10% by weight. Other surface penetration enhancers such as dialkylsulfoxides, e.g. dimethylsulfoxide (DMSO), surfactants, bile salts and fatty acids (e.g. oleic acid) may also be present. Examples of appropriate surface penetrating assisting agents include isopropanol, DMSO and other dialkylsulfoxides, in particular n-decylmethyl-sulphoxide (NDMS), dimethylsulphacetamide, dimethylformamide (DMFA), dimethylacetamide, glycols, various pyrrolidone derivatives (Woodford et al., J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology, 1986, 5: 167-177), and Azone® (Stoughton et al., Drug Dpv. Ind. Pharm. 1983, 9: 725-744), or mixtures thereof. The surface penetration agent may conveniently be provided in a concentration range of 0.2 to 20% by weight, e.g. about 1 to 10% by weight.

20

25

30

As mentioned above, such surface penetration enhancers may be included in the compositions according to the invention. Alternatively, they may be co-

administered, e.g. applied before or after the composition has been administered to the skin.

5 The pH of the compositions according to the invention is preferably maintained in a range of from 4 to 6, more preferably in a range of from 4 to 5. This can be achieved by the use of suitable pH modifiers, e.g. buffering agents or any component which directly or indirectly maintains the pH. Suitable buffering agents are those which are commonly used in dermal products, i.e. pharmaceutical or cosmetic products, e.g. buffering agents that can be found in the International Nomenclature of Cosmetics
10 (INCI) listing.

The compositions according to the invention exhibit excellent shelf life, which may be further enhanced by minimizing (e.g. excluding) the presence of any component which either directly or indirectly reacts with or otherwise might catalyze the
15 degradation of the derivative of 5-ALA. Such components include, for example, metal compounds such as iron compounds. Ideally, such components will be absent from the compositions herein described. However, where present, their amount should be minimal, e.g. less than 0.5% by weight, preferably less than 0.3% by weight, more preferably less than 0.1% by weight. The compositions will preferably
20 be substantially free from any iron compound.

The compositions according to the invention will generally be prepared by simple mixing of the components.

25 In a preferred embodiment, a water phase A and a lipid phase B are combined at room temperature. In case of solid or semi-solid components, i.e. lipids or emulsifiers or adjuvants etc., phase A and the lipid phase B are combined at an elevated temperature, preferably at 70 to 90 °C or more preferably at 75 to 85 °C, in order to melt said solid or semi-solid components. In an alternative and more
30 preferred embodiment, phase A and phase B are each heated to an elevated temperature, preferably at 70 to 90 °C or more preferably at 75 to 85 °C, and then combined. Combining phase A and B is conveniently promoted by mixing and/or

agitation. The lipid phase B contains the lipid carrier and preferably the one or more emulsifiers. Suitably, the lipid phase B may further contain such adjuvants or cosmetic or dermatological agents which are miscible, dispersible or dissolvable in said lipid phase. The water phase A contains water and may further contain such
5 adjuvants or cosmetic or dermatological agents which are miscible, dispersible or dissolvable in said water phase. The water phase A may further contain the derivative of 5-ALA or the skin compatible salt thereof. In another and preferred embodiment, the derivative of 5-ALA or the skin compatible salt thereof is added as a solid to a combined and optionally cooled phase A and B. Optional adjuvants or
10 cosmetic or dermatological agents are preferably also added to a combined and optionally cooled phase A and B.

In another preferred embodiment, a lipid phase D and a phase C are combined at room temperature. The lipid phase D preferably contains the lipid carrier or only a
15 part thereof, and the derivative of 5-ALA or the skin compatible salt thereof. Phase C contains the remainder of the composition. In order to prepare phase C, a water phase A is prepared as described above, containing the components as described above. Said water phase A is combined with a lipid phase B* which contains no lipid carrier or only a part thereof, and preferably the one or more emulsifiers.
20 Suitably, the lipid phase B* may further contain such adjuvants or cosmetic or dermatological agents which are miscible, dispersible or dissolvable in said lipid phase B*. In case of solid or semi-solid components, phase A and phase B* are preferably each heated to an elevated temperature, preferably at 70 to 90 °C or more preferably at 75 to 85 °C, and then combined. For preparing phase C, phase A and
25 B* are conveniently mixed or agitated.

The composition according to the invention is conveniently provided in a container commonly used for dermal products such as tubes, jars, bottles, boxes, pots, dispensers etc. and such containers contain multiple “doses” of the composition, i.e.
30 an amount of the composition which is sufficient for multiple applications to the skin. Alternatively, and preferably, the composition may be provided in single “doses”, i.e. in sachets, small tubes, blister packs or bottles etc. containing an

amount of the composition which is suitable for a single application to the skin. The composition preferably has a long shelf-life at room temperature, i.e. showing no change in appearance such as discoloration or separation of the components (disintegration) over a period of at least 1 month, preferably at least 6 month, more
5 preferably 1 year and even more preferably over a period of up to 2 years.

In another preferred embodiment, components of the composition and/or mixtures of several components are filled in a multiple compartment container and the composition is prepared *in situ* before being used on the skin by combining and
10 mixing the various components or mixtures thereof. In a further preferred embodiment, said multiple compartment container contains a single "dose" of the composition, i.e. an amount which is suitable for a single application to the skin. The use of multiple compartment containers results in a particularly long the shelf-life of the product at room temperature.

15 In one such embodiment, the multiple compartment container is a two-compartment container containing a first compartment with the derivative of 5-ALA or the skin compatible salt thereof as a dry, solid compound and a second compartment with the remainder of the composition, i.e. water, the at least one lipid carrier, one or more
20 emulsifiers and optionally adjuvants, cosmetic or dermatological agents or surface penetration enhancers. In another such embodiment, the multiple compartment container is a two-compartment container containing a first compartment with the derivative of 5-ALA or the skin compatible salt thereof dissolved, dispersed or mixed with the at least one lipid carrier and optionally the one or more emulsifiers
25 and a second compartment containing water and optionally the one or more emulsifiers. Any adjuvant, cosmetic or dermatological agent or surface penetration enhancer which is present in the final composition according to the invention is contained in the compartment wherein said adjuvant, cosmetic or dermatological agent or surface penetration enhancer fits best in terms of stability, miscibility and
30 compatibility with other components contained in said compartment. In a preferred embodiment, the multiple compartment container is a two-compartment container containing a first compartment with the derivative of 5-ALA or the skin compatible

salt thereof dissolved, dispersed or mixed with the at least one lipid carrier and a second compartment containing the remainder of the composition, i.e. water, one or more emulsifiers and optionally adjuvants, cosmetic or dermatological agents or surface penetration enhancers.

5

In another such preferred embodiment, the multiple compartment container is a three-compartment container containing a first compartment with the derivative of 5-ALA or the skin compatible salt thereof as a dry, solid compound, a second compartment containing the at least one lipid carrier and optionally but preferably one or more emulsifiers and a third compartment containing water and optionally, but not preferred one or more emulsifiers. Again, any adjuvant, cosmetic or dermatological agent or surface penetration enhancer which is present in the final composition according to the invention is contained in the compartment wherein said adjuvant, cosmetic or dermatological agent or surface penetration enhancer fits best in terms of stability, miscibility and compatibility with other components contained in said compartment.

10

15

20

25

30

In one embodiment, the content of the various compartments of a multiple compartment container are mixed together outside the container, e.g. by pouring the content from said container into a bowl or jar and mixing it, e.g. with the help of a spatula or the like. In a preferred embodiment, the content of the various compartments of a multiple compartment container are mixed together inside of the container with the container being intact. This can be done by for instance having frangible seals which separate the compartments from each other, e.g. by choosing a material for the seals which is breakable, e.g. upon exerting pressure on such a seal. The material of the container which separates the content from the outside environment should of course not be breakable. In a preferred embodiment a colorant (color additive) or dyestuff is added to one of the compartments. Such colorant or dyestuff works as a visual indicator for the consumer to determine proper mixing of the contents of the container before applying the so-mixed composition to the skin. In a preferred embodiment, the container is marketed as a product comprising the container and a package insert with instructions. Said package insert

preferably contains a color scale which shows the color of a properly mixed composition and thus enables the consumer to determine whether or not his/her composition is properly mixed. Colorants and dyestuffs which can be used in compositions are such that are compatible with the components of the composition according to the invention and which are generally used in dermal products such as pharmaceutical or cosmetic dermal products. Such colorants and dyestuffs are known in the art and e.g. include the color additives with are listed in 21 C.F.R. parts 73 and 74. The container may include a dispenser end piece with a removable cap which allows the dispensing of the final composition from the container. Alternatively, the container may include a foil which seals the compartments from the outside environment and which may be removed after the content of the compartments have been mixed together inside the container.

Another aspect of the invention is a container comprising a first and a second compartment wherein said first compartment comprises a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof and at least one lipid carrier and said second compartment comprises water, one or more emulsifiers and optionally at least one lipid carrier, and wherein the composition according to the invention is obtained by mixing the contents of said first and second compartment, preferably mixing the contents of said first and second compartment inside the container with the container remaining intact.

Thus, in another aspect the invention provides a container comprising a first and a second compartment wherein said first compartment comprises a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof and at least one lipid carrier and said second compartment comprises water, one or more emulsifiers and optionally at least one lipid carrier, and wherein the composition obtained by mixing the contents of said first and second compartment comprises

- a) 2% by weight or less of said derivative of 5-ALA or said skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of said water;
- c) 2 - 25% by weight of said at least one lipid carrier; and

d) said one or more emulsifiers.

In a preferred embodiment, the at least one lipid carrier in said first and optionally in said second compartment are identical.

5

The first and/or the second compartment of the container according to the invention may further comprise one or more dermal adjuvants such as preserving agents, antimicrobial agents, fragrances, coloring agents, colorants, dyestuffs, fillers, pigments, antioxidants, solvents, viscosity modifiers and/or pH-adjusters/modifiers as described earlier.

10

Further, the first and/or the second compartment of the container according to the invention may comprise one or more cosmetic or dermatological agents such as proteins or hydrolysates thereof, peptide, amino acids, sugars, urea, allantoin, hyaluronic acid, urea, alpha- and/or beta-hydroxy acids, vitamins or derivatives thereof, retinoids, ceramides or plant extracts as described earlier.

15

Moreover, the first and/or the second compartment of the container according to the invention may comprise one or more surface penetration enhancers as described earlier.

20

In a preferred embodiment, only the second compartment of the container according to the invention may comprise one or more dermal adjuvants and/or one or more cosmetic or dermatological agents and/or one or more surface penetration enhancers.

25

The composition according to the invention is applied to the subject's skin, preferably to a human person's skin. The composition is preferably applied to the face, but may also be applied to other areas such as the neck, chest, arms, legs or the hands. Depending on the viscosity of the composition, this can be done by using the fingers. Alternatively, any applicator known for use in applying dermal products, e.g. a spray, a pad or a spatula, may be used. The subject's skin is preferably cleaned

30

before applying the composition according to the invention, e.g. by washing it with soap followed by thorough rinse with water.

5 The compositions of the invention are generally intended to be used in conjunction with illumination, i.e. exposure to light, sufficient to achieve the desired cosmetic effect. The term "light treatment" is used herein in its most general sense to refer to illumination of the target skin surface of the subject, i.e. exposure of said target skin surface to light.

10 Whilst light treatment may be effected using a specific or common artificial light source, it can also be achieved by exposure to natural light sources such as daylight or sunlight; due to its ready availability, the use of natural light sources or any light source which provides artificial sunlight, i.e. the entire range from UV to IR, represents a particularly preferred aspect of the invention. Since the intensity of
15 natural daylight or sunlight may vary during the illumination period, if necessary, the light dose received by a subject from natural daylight or sunlight can easily be monitored by way of portable photometers, which are commercially available from for instance International Light Technologies. These photometers monitor the total light dose and give a signal to the user when the desired light dose has been reached.

20 Specific artificial light sources which may be used are well known in the art and include common lamps for dermatological light treatments, e.g. LED lamp systems, lasers and intense pulsed light. Using such specific artificial light sources, the wavelength of light used for illumination may be selected to achieve a more
25 efficacious cosmetic treatment effect. The most effective light is light in the wavelength range of 300-800 nm, typically of 400-700 nm. Penetration of light into tissues depends on the wavelength used and is deeper for red light than for blue light. Wavelengths in the red light region, e.g. 630 to 690 nm, and wavelengths in the blue light region, e.g. 390 to 490 nm are particularly suitable.

30 Light treatment with common artificial light sources is a preferred embodiment and normal home or office lights may be used.

During light treatment, light will in general be applied at a dose level of 0.1 to 100 J/cm², preferably 5 to 50 J/cm², more preferably 10 to 40 J/cm². An irradiance (light intensity) of 3 to 100 mW/cm² may be used, preferably of 5 to 80 mW/cm² and more preferably of 10 to 70 mW/cm².

The duration of illumination will depend on various factors, including the nature and concentration of the derivative of 5-ALA or the skin compatible salt thereof, the nature of the composition according to the invention, the light source, (light dose and irradiance) and severity of the aging of the skin. Illumination with specific artificial light sources is preferably performed for about 5 to 60 minutes, more preferably for about 5 to 30 minutes and most preferably 7.5 to 15 minutes. A single illumination from a specific artificial light source is preferably used; alternatively, a light split dose in which the light dose is delivered in a number of fractions, e.g. 1 to 10 minutes between illuminations, may be used. During illumination of the facial skin with a specific artificial light source, e.g. a laser or LED lamp system, it may be preferred that the subject wears suitable eye-protection, e.g. goggles. If illumination is carried out by exposure to natural light or common artificial light, the treated skin area is exposed to said natural light or common artificial light for preferably 2 to 4 hours, e.g. 2.5 to 3 hours.

The composition is administered to the subject's skin and a certain time period may be allowed to elapse before the skin to be treated is exposed to light to achieve the desired cosmetic effect. Before exposure to light, the composition may be removed from the skin, e.g. by washing the skin with soap followed by thorough rinse with water. The length of time following administration at which light exposure takes place (incubation time) will generally depend on the nature of the composition and the nature of the derivative of 5-ALA or the skin compatible salt thereof. Usually, the incubation time is up to 6 hours. However, preferably it will be less than 2 hours. Still more preferably the incubation time is 0 to 90 minutes, e.g. 5 to 90 minutes, preferably 30 to 90 minutes, and more preferably 10 to 60 minutes. In one aspect of the invention, light exposure may be effected immediately after administration of the

composition, i.e. the incubation time may be a matter of only minutes, e.g. up to 10 minutes, more preferably up to 5 minutes or may effectively be zero in the case where administration and light treatment occur simultaneously.

- 5 In the methods and uses of the composition, multiple treatments may be given, e.g. daily, weekly or monthly treatments. The treatment frequency will vary widely depending on, for example, the level of (photo)aging, the nature of the composition and the nature of the light treatment.
- 10 Hence in one embodiment, the composition is applied daily and the light treatment is carried out by exposure to natural light sources such as daylight or sunlight or to common artificial light sources such as home light or office light. A composition to be used in such a way may also contain sunscreens, e.g. physical and chemical UVA/UVB-filters in an amount which is common in day creams and lotions or may
- 15 contain pigments which are commonly used in skin foundations and tinted moisturizers.

In another embodiment, the composition is applied 1 to 5 times, preferably 2 to 4 times in total and once a month, i.e. with a one month period between the

20 treatments, and the light treatment is carried out by exposure to common artificial light sources such as home light or office light or by exposure to specific artificial light sources such as LED lamp systems, lasers or intense pulsed light. After having had a treatment as described before, a subject should protect his/her skin from exposure to the sun, preferably in the first 24 hours after such treatment. This may

25 be achieved by the use of sunscreens and protective clothing such as hats (in the case of a facial treatment), gloves (in the case of a hand treatment), long trousers or sleeves (in the case of leg and arm treatments) or scarves (in the case of a neck treatment).

- 30 Hence another aspect of the invention is a method of cosmetic treatment carried out on a subject, preferably a human, said method comprising the following steps:
- (i) administering to the skin of said subject a composition comprising

- a) 2% by weight or less of 5-ALA, a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of water;
- c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier; and
- 5 d) one or more emulsifiers
- (ii) optionally waiting for a time period;
- (iii) optionally removing the composition from said skin; and
- (iv) exposing said skin to light.

10 In a preferred embodiment, said cosmetic treatment is for reducing the appearance of crow's feet, dark circles, fine lines and/or wrinkles, for decreasing pore size and for improving skin firmness and elasticity.

Preferred embodiments of steps (i) to (iv) have been described hereinbefore.

15 The compositions according to the invention may be used together with other cosmetic or pharmaceutical products containing known anti-aging or anti-wrinkle agents. Such other cosmetic or pharmaceutical products may be co-administered or preferably administered after the treatment with the compositions herein described.

20 The compositions according to the invention may also be used in combination with other cosmetic and/or therapeutic methods which are known and described in the literature for use in the treatment of (photo)aged skin, such as chemical peelings, microdermabrasions or cosmetic injectables like BotoxTM or fillers.

25 The compositions may be commercially presented in the form of a product.

Thus, viewed from a still further aspect the invention provides a product comprising

- a) 2% by weight or less of 5-ALA, a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof
- 30 b) 70% by weight or more of water;
- c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier;
- d) one or more emulsifiers; and

e) instructions for the use of said composition.

Viewed from a still further aspect the invention provides a container comprising a first and a second compartment wherein said first compartment comprises a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof and at least one lipid carrier and said second compartment comprises water, one or more emulsifiers and optionally at least one lipid carrier, and wherein the composition obtained by mixing the contents of said first and second compartment comprises

- a) 2% by weight or less of said derivative of 5-ALA or said skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of said water;
- c) 2 - 25% by weight of said at least one lipid carrier;
- d) said one or more emulsifiers; and
- e) instructions for the use of said container.

Such instructions for the use of the composition or container may be printed on, for instance, an outer carton (e.g. box). Alternatively, or in addition, these may be printed on the inner container, e.g. a jar, bottle, tube etc., which contains the composition of the invention or may be provided in the form of a package insert. In a preferred embodiment, said inner container is the container according to the invention.

Preferably, the instructions present in the product of the invention describe the steps of: (i) administering the composition according to the invention to the skin, i.e. to the skin at the intended site of action, and (ii) exposing said site to light. In another embodiment, the instructions present in the product of the invention describe the steps of: (i) administering the composition according to the invention to the skin, i.e. to the skin at the intended site of action, (ii) waiting for a certain time period (incubation period), (iii) optionally removing the composition from said site and (iv) exposing said site to light. In another embodiment and where the product contains the aforementioned container, the instructions present in the product of the invention

describe in addition the step of mixing the content of the compartments contained in said container.

The compositions herein described are suitable for use as cosmetic products. However, in an alternative aspect, the compositions may be used in the therapeutic treatment of skin conditions or diseases, wherein the compositions' effect is desired. As an example, rosacea is a chronic condition characterized by facial erythema which typically begins on the central face across the cheeks, nose, or forehead, but can also less commonly affect the neck, chest, ears, and scalp. In some cases, additional symptoms, such as semi-permanent redness, telangiectasia (dilation of superficial blood vessels on the face), red domed papules (small bumps) and pustules, red gritty eyes, burning and stinging sensations, and in some advanced cases, a red lobulated nose (rhinophyma), may develop. Treating rosacea varies from patient to patient depending on severity and subtypes. Mild cases are often not treated at all, or are simply covered up with normal cosmetics. The two primary modalities of rosacea treatment are topical and oral antibiotic agents. Therapy for the treatment of rosacea is not curative, and is best measured in terms of reduction in the amount of erythema and inflammatory lesions, decrease in the number, duration, and intensity of flares, and concomitant symptoms of itching, burning, and tenderness. As the condition progresses, prominent enlarged facial pores can develop. The composition of the invention may be used for the treatment of such prominent enlarged facial pores due to the composition's ability to significantly decrease pore size. The composition may thus be used in the treatment of rosacea either alone or in combination with other pharmaceuticals, e.g. in combination with topical or oral antibiotics.

Hence another aspect of the invention is a method of therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably of rosacea, carried out on a subject, preferably a human, said method comprising the following steps:

- (i) administering to the skin of said subject a composition comprising
 - a) 2% by weight or less of 5-ALA, a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof

- b) 70% by weight or more of water;
- c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier; and
- d) one or more emulsifiers
- (ii) optionally waiting for a time period;
- 5 (iii) optionally removing the composition from said skin; and
- (iv) exposing said skin to light.

Yet another aspect of the invention is the use of a composition comprising

- 10 a) 2% by weight or less of 5-ALA, a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of water;
- c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier; and
- d) one or more emulsifiers

in a method of therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably in a
15 method of therapeutic treatment of rosacea.

Yet another aspect of the invention is a composition comprising

- 20 a) 2% by weight or less of 5-ALA, a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of water;
- c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier; and
- d) one or more emulsifiers

for use in the therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably for use
in the therapeutic treatment of rosacea.

25

The therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably the therapeutic treatment of rosacea comprises the following steps:

- (i) administering to the skin of said subject a composition comprising
- 30 a) 2% by weight or less of 5-ALA, a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of water;
- c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier; and

- d) one or more emulsifiers
- (ii) optionally waiting for a time period;
- (iii) optionally removing the composition from said skin; and
- (iv) exposing said skin to light.

5

Yet another aspect of the invention is the use of a container comprising a first and a second compartment wherein said first compartment comprises a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof and at least one lipid carrier and said second compartment comprises water, one or more emulsifiers and optionally at least one

10

lipid carrier, and wherein the composition obtained by mixing the contents of said first and second compartment comprises

15

- a) 2% by weight or less of said derivative of 5-ALA or said skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of said water;
- c) 2 - 25% by weight of said at least one lipid carrier; and
- d) said one or more emulsifiers

in a method of therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably in a method of therapeutic treatment of rosacea.

20

Yet another aspect of the invention is a container comprising a first and a second compartment wherein said first compartment comprises a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof and at least one lipid carrier and said second compartment comprises water, one or more emulsifiers and optionally at least one lipid carrier, and wherein the composition obtained by mixing the contents of said

25

- first and second compartment comprises
- a) 2% by weight or less of said derivative of 5-ALA or said skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of said water;
- c) 2 - 25% by weight of said at least one lipid carrier; and
- d) said one or more emulsifiers

30

for use in the therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably for use in the therapeutic treatment of rosacea.

Yet another aspect of the invention is the use of a product comprising a composition comprising

- a) 2% by weight or less of 5-ALA, a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof
 - 5 b) 70% by weight or more of water;
 - c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier;
 - d) one or more emulsifiers; and
 - e) instructions for the use of said composition
- in a method of therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably in
- 10 a method of therapeutic treatment of rosacea.

Yet another aspect of the invention is a product comprising a composition comprising

- a) 2% by weight or less of 5-ALA, a derivative of 5-ALA or skin compatible
 - 15 salts thereof
 - b) 70% by weight or more of water;
 - c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier;
 - d) one or more emulsifiers; and
 - e) instructions for the use of said composition
- 20 in the therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably the therapeutic treatment of rosacea.

Yet another aspect of the invention is the use of a product comprising a container comprising a first and a second compartment wherein said first compartment

25 comprises a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof and at least one lipid carrier and said second compartment comprises water, one or more emulsifiers and optionally at least one lipid carrier, and wherein the composition obtained by mixing the contents of said first and second compartment comprises

- a) 2% by weight or less of said derivative of 5-ALA or said skin compatible
- 30 salts thereof
- b) 70% by weight or more of said water;
- c) 2 - 25% by weight of said at least one lipid carrier;

- d) said one or more emulsifiers; and
 - e) instructions for the use of said container
- in a method of therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably in a method of therapeutic treatment of rosacea.

5

Yet another aspect of the invention is a product comprising a container comprising a first and a second compartment wherein said first compartment comprises a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof and at least one lipid carrier and said second compartment comprises water, one or more emulsifiers and optionally at least one lipid carrier, and wherein the composition obtained by mixing the contents of said first and second compartment comprises

10

- a) 2% by weight or less of said derivative of 5-ALA or said skin compatible salts thereof
- b) 70% by weight or more of said water;
- c) 2 - 25% by weight of said at least one lipid carrier;
- d) said one or more emulsifiers; and
- e) instructions for the use of said container

15

in the therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably in the therapeutic treatment of rosacea.

20

The invention will now be described in more detail by way of the following non-limiting examples:

Example 1 Preparation of compositions according to the invention

The following oil-in-water emulsions were prepared as follows:

5 The water phase A was prepared by heating water to 80-85 °C and optionally adding
the other phase A ingredients and homogenizing the mixture. The lipid phase B was
prepared by combining the ingredients in a separate vessel, heating the combined
ingredients to 80-85 °C and mixing until all solids melt. Phase B was added to phase
A, mixed to uniformity and cooled to 35 °C under mixing. The ingredients C were
10 added under mixing with good agitation until a uniform and homogeneous mixture
was obtained. The mixture was cooled to 25 °C, ingredients D were added and the
mixture was mixed until uniform.

15 The prepared compositions 1 to 3 were filled into jars, composition 4 was filled into
a dispenser.

Compositions 1(a) – 1(d):

Cream containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration
of 0.1% (a) 0.5% (b), 1% (c) and 2% (d) by weight

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		(a) 72.8 (b) 72.4 (c) 71.9 (d) 70.9
Phase B	emulsifying wax NF	emulsifier	12.0
	behentrimonium methosulfate, cetearyl alcohol	emulsifier	1.1
	caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	8.0
Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	1.0
	butylene glycol	solvent	5.0
Ingredient D	HAL HCl		(a) 0.1 (b) 0.5 (c) 1 (d) 2

Compositions 2(a) – 2(c):

Cream containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.1% (a) 0.5% (b), and 1% (c) by weight

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		(a) 81.65 (b) 81.25 (c) 80.75
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.25
Phase B	cetearyl alcohol, ceteareth-20	emulsifier	3.50
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	2.00
	caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	8.00
	cetyl alcohol	co-emulsifier	3.50
Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.50
	phenoxyethanol	preservative	0.50
Ingredient D	HAL HCl		(a) 0.1 (b) 0.5 (c) 1

pH of compositions: 2(a): 4.68; pH of 2(b): 4.34; pH of 2(c): 4.01

5

Composition 3

Cream containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.5% by weight

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		81.05
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.25
Phase B	cetearyl alcohol, ceteareth-20	emulsifier	3.50
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	2.00
	caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	8.00
	cetyl alcohol	co-emulsifier	3.50
Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.50
	phenoxyethanol	preservative	0.50
	HAL HCl		0.50
Ingredients D	Citric acid	pH adjuster	0.10
	Sodium citrate	pH adjuster	0.10

pH of composition 3: 3.89

Composition 4

Lotion containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.5% by weight

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		87.86
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.07
Phase B	cetearyl alcohol, cetareth-20	emulsifier	1.00
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	0.57
	caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	8.00
	cetyl alcohol	co-emulsifier	1.00
Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.50
	phenoxyethanol	preservative	0.50
Ingredient D	HAL HCl		0.50

5

Example 2 Preparation of compositions according to the invention

The following oil-in-water emulsions were prepared as follows:

10

Phase C:

Phase A and phase B* were prepared separately and combined to phase C. Phase A was prepared by heating water to 80-85 °C, adding the viscosity modifier and homogenizing the mixture. Phase B* was prepared by combining the ingredients in a separate vessel, heating the combined ingredients to 80-85 °C and mixing until all solids melt. Phase B* was added to phase A, mixed to uniformity and cooled to 35 °C under mixing. Ingredients C were added under mixing with good agitation until a uniform and homogeneous mixture was obtained.

15

Lipid phase D:

20

HAL HCl was suspended in the lipid carrier.

Phase C and phase D were filled into the compartments of a two-compartment container comprising a first large compartment and a second small compartment which are separated from each other by a breakable plastic seal and further comprising a removable tip. 1.83 g of phase C was filled into large compartment and 0.177 g of phase D was filled into the small compartment of the two-compartment container. The phases were mixed inside the intact two-compartment container to produce a composition according to the invention: pressure was exerted on the large compartment which resulted in breaking the seal and forcing phase C from the large compartment into the small compartment. The two phases were mixed by squeezing the composition back and forth between the compartments. The so-produced composition was removed from the container by removing the tip. The amount of so-produced composition (2 g) was suitable for a single treatment of the face.

Composition 5

Cream containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.5% by weight

Phase C:

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		82.071
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.253
Phase B*	cetearyl alcohol, ceteareth-20	emulsifier	3.535
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	2.020
	caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	7.576
	cetyl alcohol	co-emulsifier	3.535
Ingredient C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.505
	phenoxyethanol	preservative	0.505

Phase D:

INCI name	function	% by weight
caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	94,118
HAL HCl		5.882

Mixed phases C and D, i.e. composition 5:

<i>INCI name</i>	<i>function</i>	<i>% by weight</i>
water		75.09
sclerotium gum	viscosity modifier	0.23
cetearyl alcohol, cetareth-20	emulsifier	3.23
behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	1.85
caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	14.93
cetyl alcohol	co-emulsifier	3.23
1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.46
phenoxyethanol	preservative	0.46
HAL HCl		0.50

Composition 6

- 5
- Lotion containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.5% by weight

Phase C:

	<i>INCI name</i>	<i>function</i>	<i>% by weight</i>
Phase A	water		96.022
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.077
Phase B*	cetearyl alcohol, cetareth-20	emulsifier	1.093
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	0.623
	cetyl alcohol	co-emulsifier	1.093
Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.546
	phenoxyethanol	preservative	0.546

- 10
- Phase D:

<i>INCI name</i>	<i>function</i>	<i>% by weight</i>
caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	94,118
HAL HCl		5.882

Mixed phases C and D, i.e. composition 6:

<i>INCI name</i>	<i>function</i>	<i>% by weight</i>
water		87.86
sclerotium gum	viscosity modifier	0.07
cetearyl alcohol, cetareth-20	emulsifier	1.00
behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	0.57
caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	8.00
cetyl alcohol	co-emulsifier	1.00
1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.50
phenoxyethanol	preservative	0.50
HAL HCl		0.50

5 **Example 3: Stability of the composition according to the invention**

5 g of composition 2(b), a cream which comprises 0.5% HAL HCl was prepared as described in Example 1.

10 5 g of a comparison composition comprising 0.5% HAL HCl was prepared by mixing HAL HCl with Unguentum M[®] (Almirall Ltd, UK). According to the manufacturer's information, Unguentum M[®] is a cream formulation comprising colloidal anhydrous silica 0.1%, liquid paraffin 3%, white soft paraffin 32%, cetostearyl alcohol 9%, polysorbate 40 6%, glycerol monostearate 3%, medium-chain triglycerides 2%, sorbic acid 0.2%, propylene glycol 5% and water q.s. for
15 100%, i.e. about 39.7%.

Freshly prepared, both compositions appeared white. Each composition was divided in two portions of equal weight and transferred to 20 ml screw-cap vials. One set of samples was kept at room temperature and the other at 37 °C. The visual appearance
20 of the samples was assessed on day 5 and on day 28.

	Day 5	Day 28
	Appearance	Appearance
2(b) Room temperature	White	White
2(b) 37 °C	White	White
Comparison Room temperature	Off-white	Off-white
Comparison 37 °C	Off-white	Off-white

5 In order to assess whether the discoloration is dependent on the HAL HCl concentration, 5 g of composition 7, a cream which comprises 3 % HAL HCl were prepared as described in Example 1 and 5 g of a comparison cosmetic composition comprising 3 % HAL HCl were prepared by mixing HAL HCl with Unguentum M®.

Composition 7:

10 Cream containing 3% HAL HCl

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		78.75
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.25
Phase B	cetearyl alcohol, cetareth-20	emulsifier	3.50
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	2.00
	caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	8.00
	cetyl alcohol	co-emulsifier	3.50
Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.50
	phenoxyethanol	preservative	0.50
Ingredient D	HAL HCl		3.00

15 Freshly prepared, both compositions appeared white. Each composition was divided in two portions of equal weight and transferred to 20 ml screw-cap vials. One set of samples was kept at room temperature and the other at 37 °C. The visual appearance of the samples was assessed on day 5 and on day 28.

	Day 5	Day 28
	Appearance	Appearance
Composition 7 Room temperature	White	White
Composition 7 37 °C	White	White
Comparison Room temperature	Off-white	Off-white
Comparison 37 °C	Off-white	Yellow, a small amount of yellow oil had formed on top of the composition

From the data above, it can be expected that compositions according to the invention comprising HAL HCl in concentrations of 2% by weight and less will be stable, i.e. keep their visual appearance and color at least for 4 weeks at room temperature. This is a very important aspect of a cosmetic product since, unlike for pharmaceuticals for which cold storage is acceptable to vendors and consumers, cosmetic products need to be stable at room temperature, i.e. have an adequate shelf life, without showing signs of disintegration and/or discoloration.

Example 4: Stability of the composition according to the invention

Oil-in-water emulsions compositions 8(a) – (c) to 12(a) – (c) were prepared as described in Example 1.

Compositions 8(a) – 8(c):

8(a): containing 5-ALA methyl ester mesylate (MAL MES) in a concentration of 0.5% by weight; **8(b):** containing 5-ALA n-hexyl ester napsylate (HAL NAPS) in a concentration of 0.5% by weight; **8(c):** containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.5% by weight

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		81.25
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.25
Phase B	cetearyl alcohol, cetareth-20	emulsifier	3.50
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	2.00
	caprylic/capric triglyceride	lipid carrier	8.00
	cetyl alcohol	co-emulsifier	3.50
Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.50
	phenoxyethanol	preservative	0.50
Ingredient D	MAL MES or HAL NAPS or HAL HCl		0.5

Compositions 9(a) – 9(c):

- 5 9(a): containing 5-ALA methyl ester mesylate (MAL MES) in a concentration of 0.5% by weight; 9(b): containing 5-ALA n-hexyl ester napsylate (HAL NAPS) in a concentration of 0.5% by weight; 9(c): containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.5% by weight

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		84.75
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.25
Phase B	cetearyl alcohol, cetareth-20	emulsifier	3.50
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	2.00
	safflower oil	lipid carrier	5.00
	cetyl alcohol	co-emulsifier	3.50
Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.50
	phenoxyethanol	preservative	0.50
Ingredient D	MAL MES or HAL NAPS or HAL HCl		0.5

Compositions 10(a) – 10(c):

10(a): containing 5-ALA methyl ester mesylate (MAL MES) in a concentration of 0.5% by weight; 10(b): containing 5-ALA n-hexyl ester napsylate (HAL NAPS) in a concentration of 0.5% by weight; 10(c): containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.5% by weight

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		74.75
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.25
Phase B	cetearyl alcohol, cetareth-20	emulsifier	3.50
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	2.00
	mineral oil	lipid carrier	15.00
	cetyl alcohol	co-emulsifier	3.50
Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.50
	phenoxyethanol	preservative	0.50
Ingredient D	MAL MES or HAL NAPS or HAL HCl		0.5

Compositions 11(a) – 11(c):

11(a): containing 5-ALA methyl ester mesylate (MAL MES) in a concentration of 0.5% by weight; 11(b): containing 5-ALA n-hexyl ester napsylate (HAL NAPS) in a concentration of 0.5% by weight; 11(c): containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.5% by weight

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		87.25
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.25
Phase B	cetearyl alcohol, cetareth-20	emulsifier	3.50
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	2.00
	stearic acid	lipid carrier	2.50
	cetyl alcohol	co-emulsifier	3.50

Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.50
	phenoxyethanol	preservative	0.50
Ingredient D	MAL MES or HAL NAPS or HAL HCl		0.5

Compositions 12(a) – 12(c):

12(a): containing 5-ALA methyl ester mesylate (MAL MES) in a concentration of 0.5% by weight; 12(b): containing 5-ALA n-hexyl ester napsylate (HAL NAPS) in a concentration of 0.5% by weight; 12(c): containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.5% by weight

	INCI name	function	% by weight
Phase A	water		81.25
	sclerotium gum	viscosity modifier	0.25
Phase B	cetearyl alcohol, cetareth-20	emulsifier	3.50
	behentrimonium methosulfate, cetyl alcohol, butylene glycol	emulsifier	2.00
	jojoba oil	lipid carrier	8.00
	cetyl alcohol	co-emulsifier	3.50
Ingredients C	1,2 hexanediol, caprylyl glycol	antimicrobial	0.50
	phenoxyethanol	preservative	0.50
Ingredient D	MAL MES or HAL NAPS or HAL HCl		0.5

5 g of each of the compositions 8(a) – (c) to 12(a) – (c) were prepared.

5 g of comparison compositions comprising 0.5% MAL MES, 0.5% HAL NAPS or 0.5% HAL HCl were prepared by mixing MAL MES, HAL NAPS or HAL HCl with Unguentum M® (Almirall Ltd, UK).

Freshly prepared, both all compositions appeared white. Each composition was divided in two portions of equal weight and transferred to 20 ml screw-cap vials.

One set of samples was kept at room temperature and the other at 37 °C. The visual appearance of the samples was assessed on day 5 and on day 28.

Results:

- 5 **Compositions (a)** containing 5-ALA methyl ester mesylate (MAL MES) in a concentration of 0.5% by weight:

Composition	Temperature	Day 5 Appearance	Day 28 Appearance
8(a)	Room temperature	White	White
	37 °C	White	White
9(a)	Room temperature	White	White
	37 °C	White	White
10(a)	Room temperature	White	White
	37 °C	White	White
11(a)	Room temperature	White	White
	37 °C	White	White
12(a)	Room temperature	White	White
	37 °C	White	White
Unguentum M [®]	Room temperature	Slightly discolored	Pale tan
	37 °C	Slightly discolored	Pale tan

- 10 **Compositions (b)** containing 5-ALA n-hexyl ester napsylate (HAL NAPS) in a concentration of 0.5% by weight

Composition	Temperature	Day 5 Appearance	Day 28 Appearance
8(b)	Room temperature	White	White
	37 °C	White	White
9(b)	Room temperature	White	White
	37 °C	White	White

10(b)	Room temperature 37 °C	White White	White White
11(b)	Room temperature 37 °C	White White	White White
12(b)	Room temperature 37 °C	White White	White White
Unguentum M [®]	Room temperature 37 °C	Slightly discolored Slightly discolored	Pale tan Pale tan

Compositions (c) containing 5-ALA n-hexyl ester hydrochloride (HAL HCl) in a concentration of 0.5% by weight

Composition	Temperature	Day 5 Appearance	Day 28 Appearance
8(c)	Room temperature 37 °C	White White	White White
9(c)	Room temperature 37 °C	White White	White White
10(c)	Room temperature 37 °C	White White	White White
11(c)	Room temperature 37 °C	White White	White White
12(c)	Room temperature 37 °C	White White	White White
Unguentum M [®]	Room temperature 37 °C	Slightly discolored Slightly discolored	Pale tan Pale tan

Example 5: Cosmetic efficacy I

Composition 2(b) which had been prepared as described in Example 1 was tested in a pilot study on the skin of volunteer subjects to determine its safety and cosmetic efficacy.

5

Sixteen female subjects, ranging in age from 40 to 60 years, were enrolled. All of them possessed skin color that could be classified as Fitzpatrick I to III, as determined by Chromameter readings. Further, all of them exhibited visible signs of aging and possessed a minimum amount of moderate facial photodamage, as determined by a trained technician utilizing VISIA CRTM digital UV photographs.

10

Protocol:

To standardize the skin condition of the study population at baseline and minimize variability attributable to use of different skin care regimens, subjects participated in a 7-day (± 3 days) conditioning period. Each subject was provided with written study instructions, a sunscreen, and a bar of Purpose[®] soap (Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc.) to use at least once daily on the entire face and for all facial cleansing during the conditioning phase of the study and for the duration of the study.

15

20

Following the conditioning period, subjects returned to the study facility for baseline evaluations with a clean and make-up free face. A pre-treatment questionnaire related to self-evaluation of the skin and its condition was completed by each subject. Subjects were allowed to acclimate to ambient laboratory conditions for a period of 30 minutes prior to baseline evaluations. Following the acclimation period, certain skin parameters were determined by objective measurements according to usual cosmetic industry standards:

25

30

- **Skin color** was determined on two separate areas of the face with a Chromameter (Konica Minolta), wherein color is expressed numerically in the L*a*b* color space; In this color space, L* is the luminance and gives the relative brightness from total black (L*=0) to total white (L*=100).

- Theoretically, a skin lightening effect will increase L^* . The a^* value represents the balance between the reds and the greens. The other chromatic coordinate, b^* , represents the balance between the yellows and the blues. Changes in the color variables measured by the Chromameter reflect changes in the appearance of skin color features such as dark circles under the eyes, blotchiness, facial discoloration, age spots, radiance, or brightness of the skin or other skin pigmentation. Measurements are obtained by placing the hand held measuring head perpendicular to the skin. Three consecutive readings will be obtained within each test site and averaged. Chromameter measurements were taken on two separate areas of the face. One test site of an area exhibiting even skin tone and one test site of an area exhibiting uneven skin one. The areas were marked by measuring from anatomical landmarks. Test site identification was recorded on a test site locator document. The area exhibiting even skin tone was utilized for the evaluation of skin radiance/luminosity and evenness of skin tone in conjunction with the area exhibiting uneven skin tone.
- **Skin surface topography** was determined in the designated crow's feet area with the PRIMOS 3D optical scanning system (GF Messtechnik GmbH). The variation in surface topography is expressed in terms of roughness parameters, R_a , R_z , and R_{max} . R_a is the average roughness and provides a measure of the mean height of surface variations relative to the average height of the surface of the skin in the evaluated skin area. These features can be measured to an accuracy of 1 micrometer. R_z is equivalent to the average of the greatest differences from peak to valley across the profile. R_{max} is the maximum difference between the highest measured peak and the lowest valley in the skin profile. Each of these variables increases with increasing skin roughness and, inversely, decreases with improved smoothness of the skin surface.
 - **Pore size** of five visible pores was determined in an area exhibiting large pores by the use of a Hi-Scope[®] video microscope (KH-2200, Hirox Company Ltd., Japan). The area was marked by measuring from anatomical landmarks. Test site identification was recorded on a test site locator

document. Hi-Scope[®] images of the same location were obtained at designated study intervals. At the conclusion of each designated study interval, the images were reviewed and the size of each of the five pores was measured. The five measurements were averaged for a total pore size score for each designated study interval.

- 5
- **Skin elasticity/firmness** was determined by Cutometer[®] measurements (Courage + Khazaka electronic GmbH) on the upper cheekbone directly below the outer corner of the eye. The instrument measures the vertical deformation of the surface of the skin as it is pulled by a vacuum suction (500 mm Hg) through a small probe aperture. The suction is generated by a variable vacuum pump, and the depth of penetration of the skin into the probe is measured optically with an accuracy of 0.01mm. The probe is attached to a computer, which controls the vacuum application and determines skin deformation at defined intervals: The final distention, U_f , measured at 10 seconds, the immediate distention, U_e , measured at 0.1 seconds, the delayed distention, U_v and the immediate retraction, U_r . The deformation parameters are extrinsic parameters dependent on skin thickness. In order to circumvent the measurement of skin thickness, the following ratios are used to evaluate the elastic nature of the skin: U_r/U_f is biological elasticity of the skin. It measures the ability of the skin to regain its initial configuration after deformation. A value of one would indicate 100% elasticity. U_r/U_e is a measure of the net elasticity of the skin. U_v/U_e is the ratio between delayed and immediate deformation, i.e. it is the viscoelastic to elastic ratio. An increase in the value of this ratio indicates that there has been an increase in the viscoelastic portion of the deformation and/or relative decrease of the elastic part. Measurements are obtained by holding the probe firmly against the surface of the skin. The vacuum pump suctions the skin into a small opening and the probe measures the height to which the skin is distended. Measurements are automatically produced in triplicate, by running through three twenty-second cycles. Each cycle is made up of a suction phase, where the skin is sucked into the probe, and a relaxation phase, where the suction stops and the skin is released. Data is electronically imported into the computer, where ratio values are calculated.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

Readings are displayed and then manually transcribed onto a score sheet. Cutometer[®] measurements were taken on the upper cheek bone directly below the outer corner of the eye on the designated side of the face.

- **Digital clinical photographs** were taken using a Canfield's VISIA-CR[™] photo imaging equipment. Features of the equipment include an adjustable forehead rest, a stationary chin cup with multiple settings, three positioning mirrors, and image preview tools to assure proper re-positioning of the subject from baseline to treatment evaluation intervals without obscuring the area of interest. Video preview and display overlay tools further facilitate consistent positioning of each subject. This ensures that any observed changes are attributable to the applied treatment. Three full-face (cross-polarized, standard & UV fluorescence) images, and two side-view images (standard & cross-polarized) were captured at designated study intervals. Digital photographs captured with standard and cross-polarized lighting were utilized for documentation purposes only, and UV fluorescence images were utilized for grading of photodamage.

After baseline evaluations, the cosmetic treatment with composition 2(b) was carried out as follows:

1. The face was washed with Purpose[®] soap followed by thorough rinse with water. The face was gently dried with a clean towel or single use paper towel.
2. About 2 grams of composition 2(b) was applied to all areas of the face except the areas that will be covered with goggles during illumination.
3. The composition was left on the face for 1 hour (incubation time)
4. The face was washed with Purpose[®] soap followed by thorough rinse with water. The face was gently dried with a clean towel or single use paper towel.
5. Immediately thereafter, the face was exposed to red light of 635 nm (Aktilite[®] 128, Galderma) for 8 minutes and 36 seconds. The subjects wore goggles during illumination and the light source was positioned 4 inches from the face.

6. After illumination, the face was washed with cold water and sunscreen was applied
7. Subjects were instructed to wear a sun hat when leaving the study facilities and to avoid outdoor light for 48 hours post treatment. If outdoor activities were necessary, subjects were instructed to wear sunscreen, a hat and sunglasses.

The above-described cosmetic treatment was carried out three times with a month interval between each treatment. Subjects were followed up 48 hours after each treatment for irritation evaluations. Before the second and third treatment and one month after the third treatment, the same skin parameters as for the baseline evaluation were determined. From the 16 subjects, 10 subjects completed the study.

Results:

Objective tolerance evaluation:

Mainly only mild irritation of the skin in the form of mild facial erythema, mild facial edema and mild dryness was observed. Only one subject did exhibit moderate erythema at the 48 hour post-1 month evaluation (after 2nd treatment) and the 48 hour post-2 month evaluation (after 3rd treatment), and one subject exhibited severe erythema at the 48 hour post-1 month evaluation (after 2nd treatment). Only one subject did exhibit moderate edema at the 48 hour post-2month evaluation (after 3rd treatment).

Skin color:

No statistically significant differences in Chromameter L* values were observed for either even skin tone or uneven skin tone at any of the post-treatment evaluations. Statistically significant increases in Chromameter a* values were observed for even skin tone at the 3 month evaluation compared to baseline, which suggests a change in hue in the direction of green to red. No statistically significant differences in Chromameter a* values were observed for uneven skin tone at any of the post-

treatment evaluations. Statistically significant increases in Chromameter b* values were observed for even skin tone at the 2 month evaluation, and for uneven skin tone at each post-treatment evaluation compared to baseline, which suggests a change in hue in the direction of blue to yellow. Statistically significant improvement for evening skin tone after the first treatment was observed, i.e. bringing uneven skin closer to even skin

Skin surface topography:

Decreases in each PRIMOS 3D (Ra, Rz and Rmax) parameter observed at each post-treatment evaluation revealed a trend towards an improvement in skin smoothness.

Pore size assessments:

Immediately following a single treatment, a statistically significant decrease in Hi-Scope® pore size measurements was observed compared to baseline.

Skin elasticity/firmness:

Statistically significant decreases in the Cutometer® parameter Uf (final distention/skin extensibility) measurements were observed at the 2 and 3 month evaluations compared to baseline, which is indicative of an improvement in skin elasticity.

Visual assessment of photodamaged facial skin utilizing digital images:

A statistically significant decrease Visual Analog Scale (VAS) scores was observed at the 3 month evaluation compared to baseline, which is indicative of an improvement in photodamaged facial skin.

Questionnaires:

Questionnaires completed by subjects before the first cosmetic treatment and 1 month, 2 months and 3 month, i.e. after the first, second and third treatment revealed that a statistically significant portion of the test population reported

smoother skin at the 2 month evaluation (following 2 treatments), and softer skin at the 3 month evaluation (following 3 treatments).

Summary:

- 5 Under the conditions of this pilot study and in this limited study population, application of composition 2(b) in conjunction with illumination demonstrated statistically significant improvement of facial skin pore size, skin elasticity and photodamage. A trend towards an improvement in skin smoothness was further observed. The subjects felt that their skin had become smoother and softer.
- 10 Furthermore, application the cosmetic treatment using composition 2(b) in conjunction with red-light illumination was reasonably well tolerated.

Example 6: Cosmetic efficacy II

- 15 Composition 5 which had been prepared as described in Example 2 and which was provided in a two-compartment container and mixed before administration to the skin was tested in a consumer study on the skin of volunteer subjects to determine its safety and its cosmetic efficacy compared to skin illumination only.
- 20 One hundred and twenty female subjects, ranging in age from 36 to 60 years, were enrolled. All of them possessed skin color that could be classified as Fitzpatrick I to III, as determined by Chromameter readings. Further, all of them exhibited visible signs of aging and possessed a minimum amount of moderate facial photodamage, as determined by a trained technician utilizing VISIA CR™ digital UV
- 25 photographs.

Protocol:

- The subjects were randomized into two cells: subjects assigned to Cell 1 received skin illumination only and subjects assigned to Cell 2 received skin illumination
- 30 after administration and incubation of composition 5. The treatment protocol of Cell 2 was identical to Example 5 while in the treatment protocol of Cell 1, steps 2-4

189

were skipped. The cosmetic treatment was carried out three times with a month interval between each treatment. Subjects were followed up 48 hours and 1 week after each treatment for irritation evaluations. Further at 1 month, 2 months, 3 months, 4 months and 5 months after baseline, same skin parameters as for the

5 baseline evaluation were determined. From the 120 subjects, a total of 101 subjects completed the study, 19 subjects were discontinued from study participation due to a missed study visit. No subjects were discontinued due to an intolerance of composition 2(b).

10 **Results:**

Objective tolerance evaluation:

Mild facial erythema was observed in a limited portion of the subjects in Cell 1 and Cell 2 throughout the study. Moderate short-term persisting facial erythema was observed in a very limited portion (less than 10%) of the subjects in Cell 2, two days

15 following the first (3 subjects), second (2 subjects) and third treatment (4 subjects) and seven days following the second treatment (1 subject). Mild short-term persisting facial edema was observed in a very limited portion (about 10%) of the subjects in Cell 2 two days following the first (4 subjects), second (3 subjects) and third treatment (5 subjects). Mild facial dryness was observed in a limited portion of the subjects in Cell 1

20 and Cell 2 throughout the study. Moderate facial dryness was observed in one subject in Cell 1 seven days following the third treatment, and in a very limited portion (less than 10%) of the subjects in Cell 2, two and seven days following the first and second treatment, as well as in one subject two days following the third treatment

25 **Skin color:**

No statistically significant differences in Chromameter (L*, a*, b*) measurements between cells for either test area (even skin tone and uneven skin tone) were observed at baseline. Statistically significant differences in Chromameter L* and a* measurements between test areas (even skin tone and uneven skin tone) within each

30 cell was observed at baseline. **Cell 1:** Decreases in Chromameter L* measurements at the two month evaluation were significantly greater for the even skin tone than the

uneven skin tone, when comparing to baseline. The differences in change from baseline for Chromameter a* measurements between even skin tone (increases) and uneven skin tone (decreases) were statistically significant at the two and three month evaluations. **Cell 2:** Increases in Chromameter a* measurements at the two month evaluation were significantly greater for the even skin tone than the uneven skin tone, when comparing to baseline. The difference in Chromameter E (total color) values between test areas (even skin tone and uneven skin tone) within Cell 2 significantly decreased (improved) at the four and five month evaluation, i.e. difference in appearance between even and uneven skin tone are leveled out.

Skin surface topography:

No statistically significant differences in PRIMOS 3D (Ra, Rz and Rmax) measurements between Cell 1 and Cell 2 were observed at baseline. The difference in change from baseline for the PRIMOS 3D parameter Ra between Cell 1 (decrease in Ra) and Cell 2 were statistically significant.

Pore size assessments:

No statistically significant differences in Hi-Scope® pore size measurements between Cell 1 and Cell 2 were observed at baseline. Decreases in Hi-Scope® pore size measurements were significantly greater for Cell 2 than Cell 1 at each post-treatment evaluation when compared to baseline (i.e. up to 5 month after the first treatment), with the exception of the two days following the 1st treatment evaluation.

Skin elasticity/firmness:

No statistically significant differences in Cutometer® (Uf and Ur/Uf) between Cell 1 and Cell 2 were observed at baseline. **Cell 1:** Statistically significant increases in the Cutometer® parameter Uf (final distention/skin extensibility) were observed at the four and five month post-treatment evaluations when comparing to baseline, which is indicative of a decrease in skin firmness. A statistically significant

191

decrease in the Cutometer[®] ratio Ur/Uf (biological elasticity) was observed at the five month post-treatment evaluations when comparing to baseline, which is indicative of a decrease in skin elasticity. **Cell 2:** statistically significant decreases in the Cutometer[®] parameter Uf (final distention/skin extensibility) were observed at the two, three, four and five month post-treatment evaluations when comparing to baseline, which is indicative of an increase in skin firmness. A statistically significant increase in the Cutometer[®] ratio Ur/Uf (biological elasticity) was observed at the three month post-treatment evaluations when comparing to baseline, which is indicative of an increase in skin elasticity.

The differences in change from baseline for the Cutometer[®] parameter Uf (final distention/skin extensibility) between Cell 1 (increases in Uf) and Cell 2 (significant decreases in Uf) were statistically significant at the two, three, four and five month evaluation. Increases in the Cutometer[®] ratio Ur/Uf (biological elasticity) were significantly greater for Cell 2 then Cell 1 at the three month evaluation, when compared to baseline. In addition, the differences in change from baseline for the Cutometer[®] ratio Ur/Uf (biological elasticity) between Cell 1 (decreases in Ur/Uf) and Cell 2 (increases in Ur/Uf) were statistically significant at the four and five month evaluation.

Visual assessment of photodamaged facial skin utilizing digital images:

A statistically significant decrease in Visual Analog Scale (VAS) scores of photodamaged facial skin for Cells 1 and 2 was observed at each post-treatment evaluation when comparing to baseline, which is indicative of an improvement in photodamaged facial skin.

Questionnaires:

2 independent sample t-test or Mann-Whitney test	Question	Mean difference between the two treatment cells (Cell1-Cell2)*	p-value
Comparison of differences in consumer perception between the two treatment cells at 5 month	1. My skin feels more hydrated.	0.71	(p=0.0001)
	2. My skin feels more moisturized.	0.65	(p=0.0006)
	3. I see a reduction in wrinkles.	0.54	(p=0.0093)
	4. I see a reduction in fine lines.	0.49	(p=0.0181)
	5. I see a reduction of eye wrinkles like crow's-feet, lines, or dark circles.	0.43	(p=0.0456)
	6. The area around my eyes looks less puffy and fatigued.	0.45	(p=0.0467)
	7. My skin feels smoother.	0.50	(p=0.0176)
	8. My skin feels firmer.	0.51	(p=0.0209)
	9. My skin feels softer.	0.57	(p=0.0070)
	10. My skin appears to glow and look more radiant.	0.74	(p=0.0008)
	11. My skin looks brighter and clearer.	0.59	(p=0.0062)
	12. My skin looks more even toned.	0.33	(p=0.1032)
	13. My skin has fewer discolorations.	0.09	(p=0.7626)
	14. My pores look less visible.	0.32	(p=0.1032)
	15. My skin texture is improved.	0.61	(p=0.0024)
	16. I look younger.	0.56	(p=0.0121)
	17. I feel my skin looks more beautiful.	0.67	(p=0.0024)
	18. My skin feels revitalized.	0.71	(p=0.0003)
	19. My skin looks and feels healthier.	0.60	(p=0.0032)
	20. The product feels good on my skin.	0.40	(p=0.0248)
	21. This product is superior to what I have been using.	0.51	(p=0.0140)
	22. I would recommend this product to a friend.	0.54	(p=0.0111)

Shading/bold indicates statistical significance.

5 *Positive value indicates that Cell 2 (skin illumination and composition 5) performed significantly better than Cell 1 (skin illumination only).

Summary:

10 Under the conditions of this study skin illumination with application of composition 5 (Cell 2) proved to be superior over skin illumination only (Cell 1) in terms of significantly improving pore size and skin firmness and elasticity during the five month study period. Furthermore, the treatment was reasonably well tolerated. By comparing questionnaire responses completed by subjects of Cell 1

15 and Cell 2, a statistically significant difference in various improvements of facial

skin attributes including, hydration, moisturization, fine lines, wrinkles, dark circles, puffiness, smoothness, firmness, softness, radiance, brightness, texture, revitalization and a younger, healthier appearance one month following the first treatment and throughout the five month study period was seen for Cell 2.

Claims:

1. Composition comprising
 - a) 2% by weight or less of a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof
 - 5 b) 70% by weight or more of water;
 - c) 2 - 25% by weight of at least one lipid carrier; and
 - d) one or more emulsifiers.
- 10 2. Composition according to claim 1 wherein said derivative of 5-ALA is a compound of formula I
$$\text{R}^2\text{N-CH}_2\text{COCH}_2\text{-CH}_2\text{CO-OR}^1 \quad (\text{I})$$
wherein
 - 15 R^1 represents a substituted or unsubstituted alkyl group; and
 - R^2 each independently represents a hydrogen atom or a group R^1 .
3. Composition according to claim 2 wherein said compound of formula I is a skin compatible salt.
- 20 4. Composition according to claims 2 and 3 wherein R^1 is $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, more preferably $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl and even more preferably $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl and both R^2 represent hydrogen.
- 25 5. Composition according to claims 1 to 4 wherein said at least one lipid carrier is a fat, wax, oil, free fatty acid or an ester of a fatty acid or a fatty alcohol.
- 30 6. Composition according to claim 5 wherein said at least one lipid carrier is a fat, preferably a triglyceride of glycerol and 3 identical or different saturated and/or unsaturated, branched and/or unbranched fatty acids with a chain length of from 6 to 24, in particular 8 to 18 carbon atoms.

7. Composition according to claims 1 to 6 comprising more than one emulsifiers, said more than one emulsifiers being non-ionic and cationic emulsifiers.
- 5 8. Composition according to claims 1 to 6 wherein said composition is an oil-in-water emulsion and said emulsifiers are oil-in-water emulsifiers.
9. Composition according to claim 8 wherein the size of the emulsified particles is in average > 200 nm, preferably > 500 nm.
- 10 10. Container comprising a first and a second compartment wherein said first compartment comprises a derivative of 5-ALA or skin compatible salts thereof and at least one lipid carrier and said second compartment comprises water, one or more emulsifiers and optionally at least one lipid carrier, and wherein a composition according claims 1 to 9 is obtained by mixing the contents of said first and second
- 15 compartment.
11. Container according to claim 10, wherein either said first or second compartment comprises a colorant or dyestuff which works as a visual indicator to determine proper mixing of the contents of said first and second compartment.
- 20 12. Product comprising a composition according to claims 1 to 9 and instructions for the use of said composition or a container according to claims 10 or 11 and instructions for the use of said container.
- 25 13. Use of the composition according to claims 1 to 9, the container according to claims 10 or 11 or the product according to claim 12 in a method of cosmetic treatment.

14. Method of cosmetic treatment carried out on a subject, preferably a human, said method comprising the following steps:
- (i) administering to the skin of said subject a composition according to any one of claims 1 to 9;
 - 5 (ii) optionally waiting for a time period;
 - (iii) optionally removing the composition from said skin; and
 - (iv) exposing said skin to light.
- 10 15. Composition according to claims 1 to 9, container according to claims 10 or 11 or product according to claim 12 for use in the therapeutic treatment of a skin condition or disease, preferably in the therapeutic treatment of rosacea.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/053036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K8/06	A61K8/37	A61K8/44 A61Q19/02 A61Q19/08
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 520 905 A (UHLMANN BEATE [DE] ET AL) 28 May 1996 (1996-05-28) cited in the application column 1, line 8 - column 1, line 14 column 2, line 7 - column 2, line 21 example 7	1-15
Y	WO 2008/106966 A1 (CHRISTIANSEN KAARE [DK]; BJERRING PETER [DK]; VAN DER BEEK KLAAS [NL]) 12 September 2008 (2008-09-12) cited in the application page 1, line 19 - page 1, line 23 page 3, line 32 - page 4, line 28 page 5, line 17 - page 5, line 24 ----- -/--	1-15
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 June 2011		Date of mailing of the international search report 04/07/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ovens, Annabel

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/053036

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/084241 A2 (PHOTOCURE ASA [NO]; GOLDING LOUISE [GB]; WULF HANS CHRISTIAN [NO]; GOD) 17 July 2008 (2008-07-17) page 2, line 25 - page 3, line 30 page 4, line 11 - page 6, line 9 -----	1-15
Y	US 2008/146667 A1 (KREINDEL MICHAEL [IL]) 19 June 2008 (2008-06-19) cited in the application paragraph [0013] - paragraph [0017] paragraph [0024] - paragraph [0025]; claims 21-23 -----	1-15
Y	WO 2005/092838 A1 (PHOTOCURE ASA [NO]; BRAENDEN JON ERIK [NO]; GODAL ASLAK [NO]; NILSEN N) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application page 3, line 16 - page 4, line 12 example 31 -----	1-15
Y	WO 01/85125 A2 (RADIUMHOSPITALET FORSKNINGSST [NO]; MOAN JOHAN [NO]; BISSENETTE ROBE) 15 November 2001 (2001-11-15) page 3, line 8 - page 3, line 17 page 5, line 27 - page 6, line 5 example 4A claim 8 -----	1-15
Y	WO 99/22802 A1 (DUSA PHARMACEUTICALS INC [CA]; GOLUB ALLYN [US]) 14 May 1999 (1999-05-14) page 2, line 12 - page 2, line 17 page 4, line 2 - page 5, line 3 -----	10,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/053036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5520905 A	28-05-1996	AT 176589 T DE 4320871 A1 EP 0633017 A2 ES 2130307 T3 JP 7010750 A	15-02-1999 05-01-1995 11-01-1995 01-07-1999 13-01-1995
WO 2008106966 A1	12-09-2008	AT 483475 T WO 2008106983 A1 EP 2131862 A1 US 2010298758 A1	15-10-2010 12-09-2008 16-12-2009 25-11-2010
WO 2008084241 A2	17-07-2008	CA 2675334 A1 CN 101631541 A EP 2120921 A2 JP 2010515714 T KR 20090118925 A US 2010137439 A1	17-07-2008 20-01-2010 25-11-2009 13-05-2010 18-11-2009 03-06-2010
US 2008146667 A1	19-06-2008	US 2008146666 A1	19-06-2008
WO 2005092838 A1	06-10-2005	AU 2005225616 A1 CA 2561050 A1 CN 1938264 A EP 1727786 A1 EP 2308830 A1 JP 2007530523 T US 2008064752 A1 US 2011125012 A1	06-10-2005 06-10-2005 28-03-2007 06-12-2006 13-04-2011 01-11-2007 13-03-2008 26-05-2011
WO 0185125 A2	15-11-2001	AT 327727 T AU 6080901 A CA 2424088 A1 DE 60120159 T2 EP 1294348 A2 ES 2263619 T3 US 2003133888 A1	15-06-2006 20-11-2001 15-11-2001 29-03-2007 26-03-2003 16-12-2006 17-07-2003
WO 9922802 A1	14-05-1999	AT 272422 T AU 738070 B2 AU 1278399 A BR 9813887 A DE 69825464 D1 DE 69825464 T2 EP 1027093 A1 ES 2226188 T3 HU 0004737 A2	15-08-2004 06-09-2001 24-05-1999 26-09-2000 09-09-2004 15-09-2005 16-08-2000 16-03-2005 28-04-2001
WO 9922802 A1		IL 135850 A NO 20002295 A NZ 504366 A PL 340298 A1 PT 1027093 E TR 200001185 T2 US 5954703 A	17-05-2005 28-06-2000 20-12-2002 29-01-2001 31-12-2004 21-09-2000 21-09-1999

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
DEHNS St Bride's House 10 Salisbury Square London EC4Y 8JD ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 09 July 2012 (09.07.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 411.104908/1	
International application No. PCT/EP2011/053036	International filing date (day/month/year) 01 March 2011 (01.03.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address GODAL, Aslak Gaustadveien 77 N-0372 Oslo Norway	State of Nationality NO	State of Residence NO
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been added as applicant for US only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Forax Richard
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

201

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DEHNS
St Bride's House
10 Salisbury Square
London EC4Y 8JD
ROYAUME-UNIDate of mailing (day/month/year)
16 December 2011 (16.12.2011)Applicant's or agent's file reference
411.104908/1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2011/053036International filing date (day/month/year)
01 March 2011 (01.03.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

PHOTOCURE ASA
Hoffsveien 48
NO-0377 Oslo
Norway

State of Nationality

NO

State of Residence

NO

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

PHOTOCURE ASA
Hoffsveien 4
NO-0275 Oslo
Norway

State of Nationality

NO

State of Residence

NO

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Monnier Sandrine

Facsimile No. +41 22 338 89 75

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

202

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0097422	
				Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2012 - 16:23:34	
RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA				NI 830.001.432	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495636551	21/09/2012	860.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				===== \$590.000.00 =====	
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____ ****			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____			 No. 12-164395- -00000-0000		
			Fecha: 2012-09-21 16:37:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 203		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Septiembre 21 de 2012 - 16:23:34					

203

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0097423	
				Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2012 - 16:23:34	
RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA				NI 830.001.432	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495636551	21/09/2012	860.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
5 50005-01-01 SOLICITUDES		1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	150.000.00	
				\$150.000.00	
=====					
SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____ *****			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
			No. 12-164395- -00000-0000		
			Fecha: 2012-09-21 16:37:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
			Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI		
			Act. 411 PRESENTACION Folios: 203		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Septiembre 21 de 2012 - 16:23:34					



No. 12-164395- -00000-0000

Fecha: 2012-09-21 16:37:54

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 203

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐