



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 352 625**

② Número de solicitud: 200930311

⑤ Int. Cl.:

C30B 29/30 (2006.01)

C30B 29/32 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 50/00 (2006.01)

A61N 1/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **15.06.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2011**

⑬ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
22.02.2011

⑦ Solicitante/s:
Universidad Autónoma de Madrid (Titular al 85 %)
Ciudad Universitaria de Cantoblanco
c/ Einstein, 3
28049 Madrid, ES
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
(CSIC) (Titular al 15 %)

⑦ Inventor/es: **Juarranz de la Fuente, Ángeles;**
Carrascosa Rico, Mercedes;
Stockert Cossu, Juan Carlos;
García Cabañes, Ángel;
Agulló López, Fernando y
Blázquez, Alfonso

⑦ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

④ Título: **Compuesto para la elaboración de un medicamento de fototerapia.**

⑤ Resumen:

Compuesto para la elaboración de un medicamento de fototerapia.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto con efecto fotovoltaico en volumen para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención o el tratamiento de un proceso patológico como, por ejemplo, un tumor o un cáncer, una enfermedad inflamatoria y/o autoinmune, un proceso patológico asociado a angiogénesis o a proliferación mio-endotelial anormal o no deseada, una fibrosis o un proceso patológico asociado a fibrosis; para la prevención o el tratamiento de una afección o una enfermedad dermatológica o para el tratamiento de una enfermedad infecciosa de origen vírico, fúngico, bacteriano o parasitario.

ES 2 352 625 A1

DESCRIPCIÓN

Compuesto para la elaboración de un medicamento de fototerapia.

5 La presente invención se refiere al uso de un compuesto con efecto fotovoltaico en volumen para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención o el tratamiento de un proceso patológico como, por ejemplo, un tumor o un cáncer, una enfermedad inflamatoria y/o autoinmune, un proceso patológico asociado a angiogénesis o a proliferación mio-endotelial anormal o no deseada, una fibrosis o un proceso patológico asociado a fibrosis; para la prevención o el tratamiento de una afección o una enfermedad dermatológica o para el tratamiento de una enfermedad infecciosa de origen vírico, fúngico, bacteriano o parasitario.

Estado de la técnica anterior

15 En la actualidad existen diversos procedimientos para tratar patologías que cursan con una excesiva proliferación celular, tales como tumores o placas ateroscleróticas, mediante el uso de compuestos que presentan citotoxicidad al absorber radiación luminosa. Estos compuestos forman la base de la denominada fotoquimioterapia, entendida ésta en sentido general. La variante más conocida y desarrollada de la fotoquimioterapia es la terapia fotodinámica (MacDonald y Dougherty. 2001. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 5, 105-129). Se basa en la administración de un compuesto inocuo, su posterior acumulación en las células que se desea eliminar y la activación de la acción citotóxica cuando el compuesto absorbe radiación en el rango del ultravioleta-visible-infrarrojo. Para la adecuada acción del efecto fotodinámico es necesaria la presencia de oxígeno molecular en la diana celular a tratar. El oxígeno molecular es el aceptor final de electrones de una serie de reacciones redox que dañan a los componentes celulares. La fotoquimioterapia con radiación ultravioleta A (UVA) se fundamenta en la fotoquímica de determinados compuestos, entre los que destacan los psoralenos, que establecen uniones covalentes con el ADN celular tras absorber fotones en la región UVA (Hönigsmann. 2001. *Clinical and Experimental Dermatology*, 26, 343-350; Oliven y Shechter. 2001. *Blood Reviews*, 15, 103-108; Carneiro *et al.* 2004. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 76, 49-53). Sin embargo, puede dar lugar a peligrosas alteraciones genéticas si la célula tratada no recibe daño suficiente como para ser destruida. Estos dos procedimientos comentados presentan la ventaja de dañar selectivamente el área deseada, ya que sólo se produce toxicidad en la región iluminada.

30 También se utilizan procedimientos basados en el paso de corrientes eléctricas para dañar células en excesiva proliferación (Turler *et al.* 2000. *Bioelectromag.*, 21, 395-401; Wartenberg *et al.* 2008. *Bioelectromag.*, 29, 47-54). Sólo se produce daño a nivel local, en la región situada entre los electrodos, pero éstos presentan el inconveniente de ser de gran tamaño por lo general, lo que entorpece o imposibilita su aplicación en muchos casos.

35 El efecto fotovoltaico en volumen (EFV) permite la generación de campos y corrientes eléctricas tras la absorción de fotones por parte de ciertos materiales (Glass *et al.* Appl. 1974. *Phys. Lett.*, 25(4), 233-235; Buse *et al.* 1997. *Appl. Phys. B*, 64, 273-291; Sturman *et al.* 2008. *Phys. Rev. B*, 78, 245114). Es debido a la excitación de electrones desde la banda de valencia o una impureza (como átomos de hierro) hasta la banda de conducción de determinados materiales (como niobatos, titanatos o tantalatos). Estos materiales presentan un eje de polarización espontánea debido al cual los electrones excitados tienden a migrar preferentemente en una dirección del cristal. No es preciso aplicar campo externo alguno para obtener este fenómeno. La acumulación de cargas eléctricas en extremos opuestos del eje polar del cristal supone el establecimiento de un campo eléctrico interno, denominado campo fotovoltaico. Este campo aumenta hasta que el contracampo generado por la carga acumulada impide la llegada de nuevos electrones. En ese momento el campo no aumenta (campo de saturación) pero tampoco disminuye mientras una fuente luminosa aporte energía. El campo de saturación máximo en niobato de litio dopado con hierro (LiNbO₃:Fe) se estima en torno a 10⁷ V/m, lo que permite alcanzar, en determinadas circunstancias, incluso el límite de rotura dieléctrica del aire con la generación de pequeños arcos voltaicos (Grousseau *et al.* 1983. *J. Appl. Phys.*, 54(6), 3012-3016; Falk *et al.* 2007. *Appl. Phys. B*, 87, 119-122).

50 Los materiales que presentan EFV se han utilizado principalmente en la fabricación de dispositivos ópticos. Entre sus aplicaciones fotónicas más extendidas están la fabricación de guías de onda y fibras ópticas activas para óptica integrada y la implementación de sistemas de procesado óptico de señal e imagen. Existen algunas aplicaciones propuestas para la obtención de energía eléctrica a partir de estos materiales (US 3,975,632; US 5,364,710). Recientemente se ha comercializado una fuente de rayos-X basada en el efecto piroeléctrico, muy parecido al EFV, excepto que el campo eléctrico generado por el material es debido a un cambio de temperatura en vez de a la absorción de luz (Kukhtarev *et al.* 2004. *J. Appl. Phys.*, 96(11), 6794-6798). A menudo materiales que presentan EFV también poseen actividad piroeléctrica.

60 Explicación de la invención

La presente invención se refiere al uso de un compuesto con efecto fotovoltaico en volumen (EFV) para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención o el tratamiento de un proceso patológico como, por ejemplo, un tumor o un cáncer, una enfermedad inflamatoria y/o autoinmune, un proceso patológico asociado a angiogénesis o a proliferación mio-endotelial anormal o no deseada, una fibrosis o un proceso patológico asociado a fibrosis; para la prevención o el tratamiento de una afección o una enfermedad dermatológica o para el tratamiento de una enfermedad infecciosa de origen vírico, fúngico, bacteriano o parasitario.

Un primer aspecto de la presente invención, se refiere al uso de un compuesto con EFV (de aquí en adelante, compuesto de la invención) para la elaboración de un medicamento de fototerapia.

Por fototerapia se entiende una diversidad de procedimientos en los cuales la excitación de un compuesto, endógeno o exógeno, mediante la absorción de luz genera un efecto terapéutico deseado. Éste puede ser la activación de un proceso fisiológico o la inhibición de un proceso patológico, por ejemplo un desarrollo tumoral. Idealmente, en ausencia de luz, no debe producirse el efecto deseado o se produce con una eficiencia órdenes de magnitud menor que en presencia de radiación luminosa. Una de las fototerapias más utilizadas en la actualidad es la denominada terapia fotodinámica. La terapia fotodinámica es una aproximación terapéutica basada en la fotoactivación de una sustancia fotosensibilizante en presencia de oxígeno molecular; la iluminación específica de las lesiones mediante una fuente de luz visible que activa dicha sustancia induce efectos citotóxicos selectivos. La necesidad de oxígeno molecular es la principal limitación de este tipo concreto de fototerapia. En la presente invención, el EFV se emplea para inducir citotoxicidad celular. Debido a la necesidad de luz para su activación y a sus características fisicoquímicas particulares el uso del EFV con fines terapéuticos debe considerarse un nuevo tipo de fototerapia. Al igual que con la terapia fotodinámica el efecto citotóxico dependiente de la iluminación (fotocitotoxicidad) permite delimitar el daño de estructuras biológicas solamente a aquellas regiones que sean sometidas a irradiación. Sin embargo, la fototerapia por EFV es independiente de la presencia de oxígeno molecular en el medio.

El efecto fotovoltáico en volumen (EFV) permite la generación de campos y corrientes eléctricas tras la absorción de fotones por parte de ciertos materiales debido a la excitación de electrones desde la banda de valencia o una impureza (como, por ejemplo, pero sin limitarse, átomos de hierro) hasta la banda de conducción de determinados materiales (como, por ejemplo, pero sin limitarse, niobatos, titanatos o tantalatos). Estos materiales se caracterizan por presentar un eje de polarización espontánea debido al cual los electrones excitados tienden a migrar preferentemente en una dirección del cristal. No es preciso aplicar campo externo alguno para obtener este fenómeno. La acumulación de cargas eléctricas en extremos opuestos del eje polar del cristal supone el establecimiento de un campo eléctrico interno, denominado campo fotovoltáico. Este campo aumenta hasta que el contracampo generado por la carga acumulada impide la llegada de nuevos electrones. En ese momento el campo no aumenta (campo de saturación) pero tampoco disminuye mientras una fuente luminosa aporte energía.

En el ejemplo 1 de la presente invención, se muestra como el niobato de litio dopado con hierro ($\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$) presenta fotocitotoxicidad en presencia de iluminación en la región de 400 nm y en la de 475 nm, dentro del rango visible. Este material no presenta toxicidad a corto plazo (días-semanas) tanto a nivel celular como a nivel de organismo en un mamíferos.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el compuesto de la invención se selecciona de entre: un niobato, un tantalato o un titanato de un metal alcalino o alcalinotérreo. El metal alcalino o alcalinotérreo se selecciona de la lista que comprende: litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, francio, berilio, magnesio, calcio, estroncio o bario. Preferiblemente, el metal alcalino se selecciona de la lista que comprende: litio, potasio o bario.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el niobato, tantalato o titanato de metal alcalino o alcalinotérreo se encuentra dopado con un metal de transición o una tierra rara, para aumentar la absorción en la región visible e incluso infrarroja del espectro electromagnético. Todos estos materiales son insolubles en agua.

El metal de transición se selecciona de la lista que comprende: escandio, itrio, lutecio, laurencio, titanio, circonio, hafnio, rutherfordio, vanadio, niobio, tántalo, dubnio, cromo, molibdeno, wolframio, seaborgio, manganeso, tecnecio, renio, bohrio, hierro, rutenio, osmio, asio, cobalto, rodio, iridio, meitnerio, níquel, paladio, platino, darmstadio, cobre, plata, oro, roentgenio, zinc, cadmio, mercurio o ununbio. Preferiblemente, el metal de transición se selecciona de la lista que comprende: escandio, itrio, lutecio, titanio, circonio, hafnio, vanadio, niobio, tántalo, cromo, molibdeno, wolframio, manganeso, renio, hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, paladio, platino, cobre, plata, oro o zinc. Más preferiblemente, el metal de transición se selecciona de la lista que comprende: cobre o hierro.

La tierra rara se selecciona de la lista que comprende: lantano, cerio, praseodimio, neodimio, prometio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio o lutecio. Preferiblemente, la tierra rara es de un elemento que se selecciona de la lista que comprende: neodimio, holmio, erbio o tulio.

Preferiblemente, el compuesto de la invención se encuentra en forma de partículas de tamaño micrométrico o nanométrico. Estas partículas podrían funcionalizarse para aumentar la selectividad hacia la estructura que se desea dañar mediante iluminación posterior. La funcionalización de dichas estructuras consistiría en la modificación de su superficie mediante distintos compuestos (tales como anticuerpos, avidina, ácidos grasos, colesterol, etc.) que aumenten la localización en las células estimadas como dianas celulares para la terapia.

El intenso campo electrostático generado en las inmediaciones de las partículas al ser iluminadas puede ejercer su acción citotóxica sobre las células a través de varias vías complementarias entre sí.

En primer lugar, el propio campo puede afectar el delicado equilibrio que mantiene el potencial de membrana de la célula viva. Este potencial de membrana es debido al bombeo selectivo de iones por parte de la célula. Este bombeo no es espontáneo y depende de energía. Existen canales de iones en la membrana celular que son sensibles a cambios

ES 2 352 625 A1

del potencial a ambos lados de la membrana celular. Un campo eléctrico externo, continuo o alterno, puede modificar el tránsito de iones a través de estos canales, dando como resultado una alteración grave de la composición interna del medio celular y, en condiciones adecuadas, la muerte de la célula.

5 En segundo lugar, las partículas, debido al campo fotovoltaico, pueden actuar como elementos electroquímicos. Este efecto tiene lugar en la superficie de la partícula, donde se acumulan cargas de signo opuesto bajo iluminación. De esta manera, la partícula puede actuar a modo de fuente electroquímica modificando diversos componentes del medio extracelular y generando compuestos tóxicos para la célula.

10 En tercer lugar, las partículas pueden llevar a cabo una electrólisis del agua en su superficie, en virtud del campo fotovoltaico. Esta electrólisis puede tener dos aspectos citotóxicos: la generación de agentes oxidantes (radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno, oxígeno molecular) y reductores (hidrógeno atómico, hidrógeno molecular), y el establecimiento de un gradiente de pH (ácido-alcálico) en extremos opuestos de las partículas por generación de protones (H_3O^+) y aniones hidroxilo (OH^-).

15 En cuarto lugar, el oxígeno presente en el medio extracelular puede interactuar con la superficie de las partículas dando lugar a compuestos oxidantes tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y oxígeno singlete. Estos mecanismos de daño celular no dependen de la localización con respecto a la célula, pudiendo localizarse las partículas en el exterior o en el interior de las células indistintamente.

20 Debido a su acción fotocitotóxica, el compuesto de la invención sirve para el tratamiento de patologías que cursen con una excesiva proliferación celular, incluyendo, pero no restringiéndose, al tratamiento de tumores. El compuesto de la invención también permite tratar otras patologías tales como el desarrollo de placas de ateroma, que son una de las causas principales de los accidentes vasculares, o el excesivo desarrollo de vasos sanguíneos en la degeneración macular, que es la principal causa de pérdida de visión en personas mayores de 60 años. El compuesto de la invención también es útil para el tratamiento en enfermedades autoinmunes, en las cuales es necesario eliminar un número excesivo de células del sistema inmune, o en el tratamiento de enfermedades infecciosas, donde puede servir para eliminar el tejido dañado.

30 El uso de un compuesto de la invención presenta interesantes ventajas con respecto a otros compuestos del estado de la técnica empleados con estos mismos fines.

35 La primera ventaja de este procedimiento es que permite activar el material citotóxico sólo en aquellas regiones que son iluminadas de forma adecuada. Las regiones no iluminadas no se verán dañadas por las partículas. En este sentido la metodología propuesta minimiza el daño a estructuras biológicas sanas, cosa que no es posible con los métodos quimioterapéuticos tradicionales.

40 En segundo lugar el procedimiento propuesto permite, además de una activación selectiva en función de la iluminación, una independencia de la presencia de oxígeno molecular en el medio extra- o intracelular. Los tres primeros mecanismos descritos en la sección previa ejercen su acción citotóxica al margen de la presencia de oxígeno molecular. Esta es una importantísima ventaja frente a la terapia fotodinámica descrita hasta la fecha ya que el elemento más importante que limita su eficacia es el consumo del oxígeno que tiene lugar al aplicarla. Como el efecto fototóxico de esta terapia se basa en la excitación del oxígeno molecular presente en el entorno celular, la propia aplicación del procedimiento consume al agente citotóxico y auto-limita el adecuado tratamiento de la patología proliferativa.

45 La muerte celular viene generada por una modificación eléctrica y/o química del medio y de las estructuras celulares, por lo que el material genético de la célula no resultaría dañado, a diferencia de lo que ocurre en la fototerapia con UVA. Aunque esta fototerapia es también independiente de la presencia de oxígeno molecular, provoca la muerte celular por daño directo al material genético. Si la célula no muere la terapia puede generar importantes mutaciones capaces de provocar tumores con el paso del tiempo. También tiene esta desventaja la quimioterapia clásica. La metodología propuesta con partículas fotovoltaicas no provocaría daños al material genético de la célula, presentando la ventaja de reducir el riesgo de inducción tumoral a medio y largo plazo.

50 Una realización preferida de este aspecto de la invención, se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de un proceso patológico asociado a proliferación celular anormal o no deseada.

55 Una realización más preferida de la presente invención, se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de un proceso patológico asociado a proliferación celular anormal o no deseada seleccionado de la lista que comprende: tumor, cáncer, trastorno proliferativo de vasos sanguíneos, fibrosis, procesos patológicos asociados a fibrosis, enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmune.

60 Los términos "tumor" o "tumoral", tal y como se utilizan en la presente descripción, se refieren a células transformadas que presentan un crecimiento incontrolado. Dependiendo de su posible evolución puede tratarse de un tumor benigno, que permanece en su lugar de inicio y no produce metástasis; o tumor maligno o cáncer, invasivo o que produce metástasis. Por tanto, los términos "cáncer" o "canceroso", tal y como se utilizan en la presente descripción, se refieren a una alteración de las células tumorales que tienen capacidad de invadir tejidos o de producir metástasis en lugares distantes del tumor primario.

ES 2 352 625 A1

Tumores o cánceres de cabeza y cuello son, por ejemplo, pero sin limitarnos, un tumor o un cáncer de labio, un tumor o un cáncer de cavidad oral, un tumor o un cáncer de glándula salival, un tumor o un cáncer de cavidad nasal y de seno paranasal, un tumor o un cáncer de orofaringe, un tumor o un cáncer de hipofaringe, un tumor o un cáncer de laringe, un tumor o un cáncer de nasofaringe, o un cáncer escamoso metastásico del cuello con tumor primario oculto.

5 Tumores o cánceres del aparato digestivo son, por ejemplo, pero sin limitarnos, un tumor o un cáncer de esófago, un tumor o un cáncer de estómago, un tumor o un cáncer de intestino delgado, un tumor o un cáncer de duodeno, un tumor o un cáncer de colon, un tumor o un cáncer de recto, un tumor o un cáncer de ano, un tumor o un cáncer de hígado, un tumor o un cáncer de vesícula biliar, un tumor o un cáncer de las vías biliares extrahepáticas, o un tumor o un cáncer de páncreas. Tumores o cánceres del sistema nervioso son, por ejemplo, pero sin limitarnos, un astrocitoma,

10 un glioblastoma, un xantastrocitoma, un oligodendroglioma, un oligoastrocitoma, un ependimoma, un subependimoma, un astroblastoma, un glioma, un gangliocitoma, un ganglioglioma, un neurocitoma, un liponeurocitoma, un paraganglioma, un ependimoblastoma, un meduloblastoma, un tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, un pineoblastoma, un pinealocitoma, un papiloma o un carcinoma del plexo coroideo, un meningioma, un hemangiopericitoma, un germinoma, un teratoma, un tumor del saco vitelino, un carcinoma embrionario, un coriocarcinoma, un tumor mixto de células germinales, un adenoma o un carcinoma de la hipófisis, un craneofaringioma, un hemangioblastoma, un schwannoma. Tumores o cánceres el sistema urinario son, por ejemplo, pero sin limitarnos, un tumor o un cáncer de célula renal, un tumor o un cáncer de vejiga, un tumor o un cáncer de células de transición de la pelvis renal y del uréter, o un tumor o un cáncer de uretra. Tumores o cánceres ginecológicos son, por ejemplo, pero sin limitarnos, un tumor o un cáncer de ovario, un tumor o un cáncer de cuello de útero, un tumor o un cáncer de vagina o un tumor o un cáncer de vulva. Ejemplos de tumores o cánceres del aparato genital masculino son, por ejemplo, un tumor o un cáncer de próstata, un tumor o un cáncer de testículo o un tumor o un cáncer de pene. Ejemplos de tumores o cánceres del aparato respiratorio son, por ejemplo, un tumor o un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un tumor o un cáncer de pulmón de células pequeñas o un mesotelioma maligno. Tumores o cánceres del sistema endocrino son, por ejemplo, un tumor o un cáncer de tiroides, un tumor o un cáncer de paratiroides, un tumor o un cáncer de la glándula pituitaria, un tumor o un cáncer de la corteza suprarrenal, un tumor o un cáncer de células de los islotes del páncreas endocrino o un feocromocitoma. Son sarcomas, por ejemplo, pero sin limitarnos, un fibrosarcoma, un histiocitoma, un dermatofibrosarcoma, un liposarcoma, un rabdomiosarcoma, un leiomiomasarcoma, un sarcoma fusocelular, un hemangiosarcoma, un sarcoma de Kaposi, un linfangiosarcoma, un sarcoma sionovial, un neurofibrosarcoma, un condrosarcoma o un osteosarcoma. Son tumores o cánceres de piel no melanoma, por ejemplo, pero sin limitarnos, un tumor o un cáncer de células basales, un tumor o un cáncer de células escamosas o un tumor o un cáncer de células de Merkel. Son neoplasias del tejido hematopoyético o linfoide, por ejemplo, pero sin limitarnos, un linfoma o una leucemia linfoblástica de célula precursora B, un linfoma o una leucemia de célula periférica B, un linfoma o una leucemia linfoblástica de células precursoras T, un linfoma o una leucemia de células periféricas T, un linfoma o una leucemia de células NK, un linfoma de Hodgkin, una neoplasia de histiocitos, una neoplasia de células dendríticas, una leucemia mieloide aguda, una leucemia linfoblástica aguda, una leucemia aguda bifenotípica o un síndrome mielodisplásico.

Una realización más preferida de este aspecto de la invención, se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de un tumor o un cáncer que se selecciona de la lista que comprende: tumor o cáncer de cabeza y cuello, tumor o cáncer del aparato digestivo,

40 tumor o cáncer del sistema nervioso, tumor o cáncer del sistema urinario, tumor o cáncer de mama, tumor o cáncer del aparato genital masculino, tumor o cáncer del aparato respiratorio, sarcoma, retinoblastoma o tumor o cáncer de piel no melanoma.

Una realización aún más preferida de este aspecto de la invención, se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de un tumor o un cáncer que se selecciona de la lista que comprende: un tumor o un cáncer de células basales, un tumor o un cáncer de células escamosas, enfermedad de Paget de la mama, enfermedad de Bowen, un tumor o un cáncer de esófago, un tumor o un cáncer de estómago, un tumor o un cáncer de esófago de duodeno, un tumor o un cáncer de colon, un tumor o un cáncer de recto, un tumor o un cáncer hepatobiliar, un glioma, un astrocitoma, un glioblastoma, un ependimoma, un

50 cáncer de pulmón, un cáncer de mama, un cáncer de cavidad oral, un cáncer de cavidad nasal, un cáncer de faringe, un cáncer de laringe, un cáncer de vejiga, un cáncer de próstata o un sarcoma de Kaposi.

El término “enfermedades inflamatorias”, tal y como se utiliza en la presente descripción, se refiere a aquellas en las que tienen lugar lesiones causadas por una reacción inmunitaria o una reacción inflamatoria del organismo. Algunos ejemplos de enfermedades inflamatorias son, por ejemplo, pero sin limitarse conjuntivitis, iritis, uveítis, vitritis, escleritis, retinitis, otitis, mastoiditis, rinitis, laberintitis, sinusitis, faringitis, tonsilitis, bronquitis, neumonía, bronconeumonía, pleuritis, mediastinitis, endocarditis, tromboflebitis, sinovitis, osteomielitis, poliarteritis, nefritis, cistitis, estomatitis, esofaguitis, gastritis, colitis, apendicitis, hepatitis, colecistitis, pancreatitis, peritonitis, tiroiditis, dermatitis, encefalitis, meningitis, neuromielitis óptica, polineuritis, polimiositis, miositis osificante, osteítis, osteoartritis o artritis reumatoide. Algunas enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, son trastornos de naturaleza autoinmune. Dentro del concepto “enfermedades autoinmunes” se engloban diferentes procesos patológicos que cursan con una respuesta inmunitaria contra el propio organismo. Ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero sin limitarse, enfermedad de Crohn, anemia perniciosa, diabetes tipo I, enfermedad de Addison, enfermedad celíaca, enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, polimialgia reumática o artritis reumatoide. En las enfermedades inflamatorias o autoinmunes otros tipos celulares como, por ejemplo, células epiteliales, fibroblastos o células endoteliales.

ES 2 352 625 A1

Una realización más preferida de este aspecto de la invención, se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o autoinmune que se selecciona de la lista que comprende: esclerodermia, dermatitis, sarcoidosis o psoriasis.

La proliferación de células endoteliales y vasculares del músculo liso (proliferación mio-endotelial) es la característica principal de angiogénesis. Así, el compuesto de la invención es útil para la elaboración de un medicamento, preferiblemente, de fototerapia, para la prevención y/o el tratamiento de un proceso patológico que dependa completamente o en parte de la angiogénesis. Además, el compuesto de la invención es útil para la elaboración de un medicamento, preferiblemente, de fototerapia, para la prevención y/o el tratamiento de un proceso patológico asociado a la proliferación mio-endotelial que no esté necesariamente relacionado con la angiogénesis.

Algunos ejemplos de procesos patológicos asociados a angiogénesis o a proliferación mio-endotelial anormal o no deseada son acné rosácea, telangiectasia, esclerodermia, endometriosis, artritis reumatoide, psoriasis, fibrosis, arterioesclerosis, cáncer o enfermedades oculares (como, por ejemplo, pero sin limitarse, retinoblastoma, degeneración macular, histoplasmosis ocular, miopía patológica, estrías angioideas, coroiditis, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana, rubeosis, retinopatía diabética o vitreorretinopatía proliferativa).

Entre los procesos patológicos asociado a angiogénesis y proliferación mio-endotelial anormal, se encuentra la arterioesclerosis, que se caracteriza por el engrasamiento y disfunción de las paredes de los vasos. Dentro de ésta, el evento más común y más grave es la formación de la placa de ateroma, caracterizada por la acumulación de lípidos a nivel subendotelial, asociada en multitud de casos isquemia miocárdica, cerebral, músculo-esquelética o esplácnica, por lo que la disminución de la placa sería un evento deseable.

Además la inestabilidad de la placa formada puede producir la liberación de lípidos altamente trombogénicos que produzcan eventos cardiovasculares agudos, como, por ejemplo, infarto de miocardio, isquemia aguda de miembros inferiores, isquemia aguda esplácnica o infartos cerebrales. Por tanto, una realización más preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de placas arterioscleróticas, cardiopatías isquémicas, accidentes cerebrovasculares, colitis isquémica, aneurismas aórticos, estenosis, reestenosis vascular o arteriopatías periféricas.

Otro de los procesos patológicos asociados a angiogénesis y proliferación mio-endotelial anormal, es el cáncer. La angiogénesis es un proceso de vital importancia en la progresión tumoral, por tanto, el compuesto de la invención es útil para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento del cáncer, no solamente inhibiendo la proliferación celular de células tumorales, sino también, impidiendo la formación de vasos sanguíneos necesarios para el aporte de nutrientes al tumor o para la diseminación del cáncer. Tumores o cánceres en los que la angiogénesis es de particular importancia son, por ejemplo, pero sin limitarse, un hemangioendotelioma, un hemangioma, un retinoblastoma o un sarcoma de Kaposi.

Una realización preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de un proceso patológico asociado a angiogénesis o a proliferación mio-endotelial anormal o no deseada que se selecciona de la lista que comprende: placa de ateroma, degeneración macular o telangiectasias.

El término "fibrosis", tal y como se utiliza en la presente descripción, se refiere a la formación o desarrollo en exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparativo o reactivo, en contraposición a la formación de tejido fibroso como constituyente normal de un órgano o tejido. En el proceso de fibrosis tiene lugar la migración y la proliferación de fibroblastos en el lugar de lesión y el depósito de matriz extracelular por estas células.

Ejemplos de fibrosis o de procesos patológicos asociados a fibrosis son, pero sin limitarse, fibrosis submucosa oral, fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar, fibrosis pancreática, fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis masiva progresiva, fibrosis mediastínica, fibrosis renal, fibrosis del sistema nervioso central y periférico, fibrosis del sistema vascular, fibrosis del tracto genitourinario masculino, fibrosis del tracto genitourinario femenino, fibrosis ginecológica, fibrosis inducida por fármacos, fibrosis inducida por exposiciones dietarias o medioambientales, glomerulonefritis, fascitis eosinofílica, colagenoma cutáneo familiar, esclerodermia, esclerosis sistémica, esclerosis tuberosa con manchas en la piel, queloides, cicatrices hipertróficas, distrofia muscular de Duchenne, síndrome CREST o enfermedad de Dupuytren.

Una realización más preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de una fibrosis o un proceso patológico asociado a fibrosis que se selecciona de la lista que comprende: esclerodermia, queloides o cicatrices hipertróficas.

Tal y como hemos descrito anteriormente, la fototerapia se ha empleado en diversas áreas de la medicina, pero es sobre todo en dermatología donde más ampliamente se ha empleado esta aproximación terapéutica.

ES 2 352 625 A1

Una realización preferida de este aspecto de la invención, se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de una afección o una enfermedad dermatológica como, por ejemplo, una lesión premaligna, un tumor o un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune o una enfermedad infecciosa de la piel.

5

Una realización más preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de una afección o una enfermedad dermatológica seleccionada de la lista que comprende: acné, acné rosácea, poroqueratosis actínica diseminada, queratosis actínica, cáncer de células escamosas, cáncer de células basales, melanoma, enfermedad de Paget de la mama, dermatitis, liquen escleroso y atrófico, esclerodermia, vitíligo, fotoenvejecimiento, psoriasis, la queilitis actínica, sarcoidosis, liquen plano, granuloma anular, hirsutismo, varices, infección por virus de papilomas, infección por *Leishmania* o infección por Herpes Virus Tipo I.

Una realización preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento, preferiblemente para fototerapia, para el tratamiento de una enfermedad infecciosa de origen vírico, fúngico, bacteriano o parasitario.

Ejemplos de enfermedades infecciosas que pueden ser tratadas mediante fototerapia son, por ejemplo, pero sin limitarnos, infecciones causadas por bacterias Gram positivas o Gram negativas como, por ejemplo, pero sin limitarnos, estreptococos, actinomicetos, estafilococos, estreptococos, pseudomonas, *Escherichia coli* o mico bacterias; infecciones causadas por hongos filamentosos u hongos no filamentosos como, por ejemplo, pero sin limitarnos, *Cryptosporidium*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Blastomycetoso*, *Candida*; o infecciones de parásitos causadas por amebas, *Triquinella* o *Dirodofilaria*.

Una realización más preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para el tratamiento de una enfermedad infecciosa causada por estafilococos, pseudomonas, hongos filamentosos, hongos no filamentosos o *Candida*.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende, además, un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización más preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además otro principio activo. En una realización más preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, además, otro principio activo.

Como se emplea aquí, los términos “principio activo”, “sustancia activa”, sustancia “farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” o “ingrediente farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad, o que afecte a la estructura o función del cuerpo del ser humano u otros animales.

La composición farmacéutica de la invención puede formularse para su administración en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. La composición y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal y, más preferiblemente, a un mamífero, incluyendo a un humano, por una variedad de vías, incluyendo, pero sin limitarse a parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intradérmica, epidural, intraespinal, intraestromal, intraarticular, intrasinovial, intratecal, intralesional, intraarterial, intracapsular, intracardiaca, intramuscular, intranasal, intracraneal, subcutánea, intraorbital, intracapsular o tópica.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como, por ejemplo, edad, peso, sexo o tolerancia del animal. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de la composición farmacéuticamente efectiva que produzca el efecto deseado y, en general, vendrá determinada entre otras causas, por las características propias de dicha composición farmacéutica y del efecto terapéutico a conseguir. Los “adyuvantes” o “vehículos” farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos en el estado de la técnica.

Después de la administración de la composición farmacéutica de la invención, el área tratada se expone a la radiación para conseguir el efecto fotocitotóxico. La cantidad de tiempo después de la administración, a la cual tiene lugar la exposición a la radiación, dependerá de la naturaleza de la composición farmacéutica, la afección o enfermedad que va a prevenirse o tratarse y la forma de administración. La longitud de onda utilizada para irradiación puede seleccionarse en función del compuesto de la invención particular que se emplee, pero en general, la fototerapia comprende la activación del compuesto de la invención empleando radiación con una longitud de onda de entre 350 nm y 800 nm. Por ejemplo, cuando el compuesto sea el $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$ la fototerapia comprende la activación del compuesto de la invención empleando radiación con una longitud de onda de entre 400 nm y 600 nm.

65

La composición farmacéutica de la invención, puede ser administrada individualmente, o en combinación con otros compuestos terapéuticos o composiciones farmacéuticas. Por supuesto, la elección de los compuestos terapéuticos o composiciones farmacéuticas que pueden ser coadministrados con la composición farmacéutica de la invención, de-

5 penderá, en parte, de la patología o la enfermedad que debe ser prevenida o tratada. Por ejemplo, cuando se administra a un paciente que se encuentra en tratamiento contra el cáncer, la composición farmacéutica de la invención puede ser administrada, por ejemplo, pero sin limitarse, con compuestos quimioterapéuticos y/o compuestos que traten efectos secundarios de la radioterapia.

10 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Las siguientes figuras y ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Descripción de las figuras

15 Figura 1. Muestra la inducción de fotodaño celular mediante la aplicación de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$.

Ejemplos

20 Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en este documento de patente sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica. Por tanto, los ejemplos descritos más adelante ilustran la invención sin limitar el campo de aplicación de la misma.

Ejemplo 1

25 *Tratamiento para la inducción de fotodaño celular mediante la aplicación de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$*

Metodología

30 Los experimentos se han realizado con células HeLa (carcinoma de útero humano) crecidas en DMEM con un 10% de suero fetal bovino y un 0.5% de antibióticos (penicilina y estreptomycin). Las células fueron crecidas en placas de plástico de 24 pocillos a una temperatura de 37°C, con una humedad del 95% y una concentración de CO_2 del 5%. El material fotovoltaico en volumen que se ha utilizado es niobato de litio dopado con un 0,1% de hierro ($\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$). El material fue molido en mortero y se obtuvo una muestra en polvo de tamaño heterogéneo. Para la incubación con las células se colocó una porción de este molido en líquido de cultivo y se agitó vigorosamente. Se dejó decantar unos segundos para eliminar de la suspensión la porción del polvo de mayor tamaño. Se tomó el líquido con polvo en suspensión y se añadió a los pocillos correspondientes. Microscópicamente se observó que el tamaño de las partículas añadidas a los cultivos celulares era muy diversa, con tamaños estimados entre 1 micra y 100 micras. Tras colocar el polvo de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$ en los cultivos correspondientes se procedió a la irradiación de algunos de los pocillos con dos fuentes de luz adecuadas para la excitación del $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$: una fuente de diodos emisores de luz (LEDs) con pico de emisión a 405 nm y una lámpara halógena con espectro de emisión ancho comprendido entre 350 y 700 nm. Las condiciones evaluadas fueron:

- Control.
- 45 • Células en presencia de polvo de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$.
- Células irradiadas 30 min con luz de la fuente de LEDs.
- Células irradiadas 30 min con la lámpara halógena.
- 50 • Células con polvo de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$ irradiadas 30 min con luz de la fuente de LEDs.
- Células con polvo de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$ irradiadas 30 min con la lámpara halógena.

55 Tras la irradiación las células fueron introducidas en el incubador durante 24 horas. Tras este periodo se procedió a estimar la supervivencia celular mediante el método del MTT. Se incubó las células 1 hora en presencia de una disolución de MTT 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en medio de cultivo. Tras este periodo se retiró el medio de incubación y se añadió dimetil-sulfóxido para solubilizar el producto de una reacción de reducción del MTT a formazán, reacción que sólo tiene lugar en las células vivas. El formazán presenta un intenso color violeta. Se procedió a medir la absorción en cada pocillo mediante un lector de placas Tecan, obteniéndose una medida de la población celular viva en cada condición frente a un control. Los experimentos se han realizado por cuadruplicado.

Resultados

65 En la figura 1 se presenta la curva de tratamiento-supervivencia celular para cada una de las condiciones especificadas en el apartado METODOLOGÍA. Se muestran las medias de supervivencia para cada tratamiento y las barras aluden a las desviaciones típicas calculadas.

ES 2 352 625 A1

Se constata la muerte celular en presencia de polvo de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$ e irradiación (30 minutos) con cualquiera de las dos fuentes de iluminación empleadas. El grado de muerte celular es estadísticamente significativo en relación al control y a la irradiación en ausencia de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$. El porcentaje de muerte celular tras 30 min de irradiación en presencia de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$ se sitúa en torno al 60%. También se observa un cierto grado de muerte celular (en torno al 25%) debida exclusivamente a la iluminación con la lámpara o la fuente de LEDs. Adjudicamos dicha acción a que ambas fuentes presentan en su espectro un cierto porcentaje de radiación ultravioleta-A (UVA) de leve aunque reconocido carácter citotóxico. Entre las reivindicaciones de la solicitud de patente, sin embargo, se alude explícitamente a la posibilidad de excitar al material fotovoltaico en volumen -en este caso el polvo de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$ -con fuentes de luz en el visible, eliminándose el efecto dañino del UVA. La presencia de $\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$ en polvo parece tener un cierto efecto de disminución de la supervivencia celular (5%) pero no se ha encontrado significación estadística para este punto.

En resumen, podemos afirmar que la combinación de luz en la región azul-violeta del espectro óptico y la presencia de material particulado de tamaño micrométrico de un compuesto con efecto fotovoltaico en volumen ($\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$) generan en torno a un 60% de muerte celular tras 30 minutos de exposición a la radiación luminosas. Los datos de muerte celular presentan diferencias estadísticamente significativas tanto con el grupo control como con los grupos que sólo han recibido iluminación, tanto de la fuente de LEDs como de la lámpara halógena. Queda demostrada la viabilidad del procedimiento para inducir muerte celular en células tumorales de origen humano.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 352 625 A1

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto con efecto fotovoltaico en volumen para la elaboración de un medicamento de fototerapia.

5 2. Uso del compuesto según la reivindicación 1 donde el compuesto se selecciona de entre: un niobato, un tantalato o un titanato de un metal alcalino o alcalinotérreo.

10 3. Uso del compuesto según la reivindicación 2 donde el niobato, el tantalato o el titanato de metal alcalino o alcalinotérreo está dopado con un metal de transición o una tierra rara.

4. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3 donde el metal alcalino o alcalinotérreo se selecciona de la lista que comprende: litio, potasio o bario.

15 5. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 donde el metal de transición se selecciona de la lista que comprende: cobre o hierro.

6. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 donde la tierra rara es de un elemento que se selecciona de la lista que comprende: neodimio, holmio, erbio o tulio.

20 7. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de un proceso patológico asociado a proliferación celular anormal o no deseada.

25 8. Uso del compuesto según la reivindicación 7 donde el proceso patológico asociado a proliferación celular anormal o no deseada es un tumor o un cáncer.

9. Uso del compuesto según la reivindicación 7 donde el proceso patológico asociado a proliferación celular anormal o no deseada es una enfermedad inflamatoria y/o autoinmune.

30 10. Uso del compuesto según la reivindicación 7 donde el proceso patológico asociado a proliferación celular anormal o no deseada es un proceso patológico asociado a angiogénesis o a proliferación mio-endotelial anormal o no deseada.

35 11. Uso del compuesto según la reivindicación 7 donde el proceso patológico asociado a proliferación celular anormal o no deseada es una fibrosis o un proceso patológico asociado a fibrosis.

12. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de una afección o una enfermedad dermatológica.

40 13. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la elaboración de un medicamento de fototerapia para el tratamiento de una enfermedad infecciosa de una enfermedad infecciosa de origen vírico, fúngico, bacteriano o parasitario.

45 14. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde la fototerapia comprende el empleo de una radiación con una longitud de onda de entre 350 nm y 800 nm.

15. Uso del compuesto según la reivindicación 14 donde la fototerapia comprende el empleo de una radiación con una longitud de onda de entre 400 nm y 600 nm.

50 16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

55 17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16 que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 17 que comprende además otro principio activo.

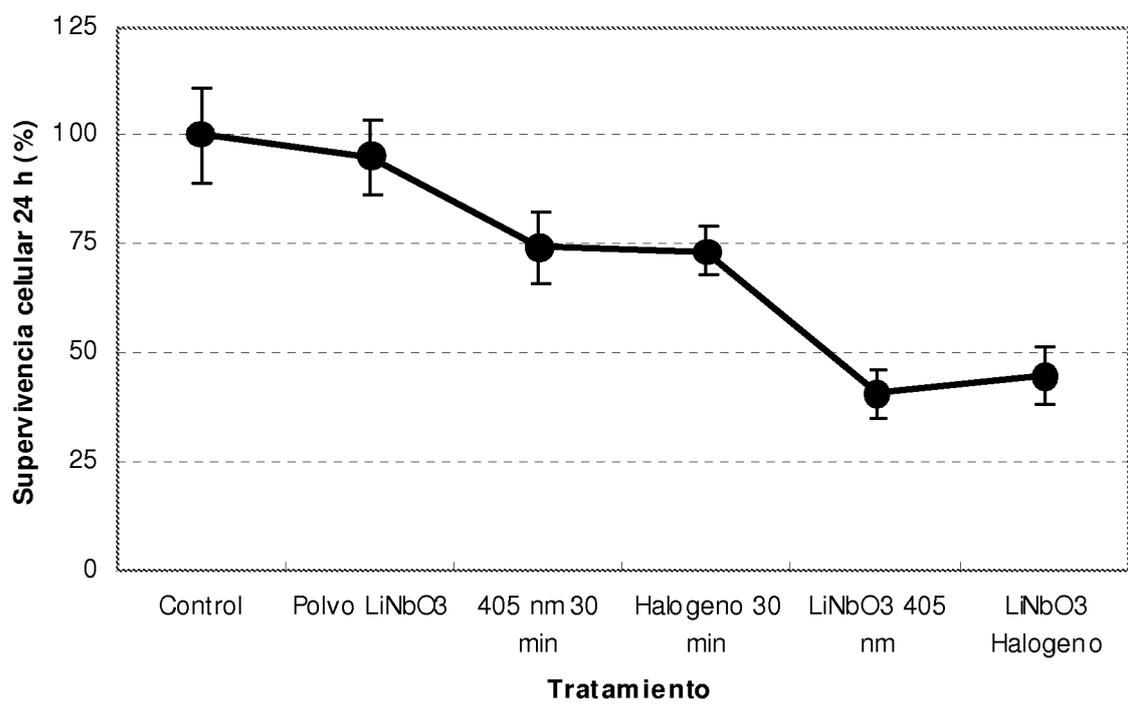


FIG. 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 200930311

22 Fecha de presentación de la solicitud: 15.06.2009

32 Fecha de prioridad: 00-00-0000
00-00-0000
00-00-0000

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: Ver hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	B. STURMAN et al. "Light-induced charge transport in LiNbO3 crystals" PHYSICAL REVIEW B, Vol. 78 2008, páginas 245114-1-245114-8. Apartado VI.	1-18
A	MARIA WARTENBERG et al. "Direct current electrical fields induce apoptosis in oral mucosa cancer cells by NADPH Oxidase-derived reactive oxygen species". BIOELECTROMAGNETICS, Vol. 29, 2008, páginas 47-54. Página 48.	1-18
A	HERBERT HÖNIGSMANN. "Phototherapy for psoriasis" CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, Vol. 26, 2001, páginas 343-350. Página 345.	1-18
A	D. PATRICK O'NEAL et al. "Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles" CANCER LETTERS, Vol. 209, 2004, páginas 171-176. Página 172.	1-18

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.09.2010

Examinador
S. González Peñalba

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C30B 29/30 (2006.01)

C30B 29/32 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 50/00 (2006.01)

A61N 1/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C30B, A61K, A61N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NLP, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.09.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-18	SÍ NO
	Reivindicaciones _____	
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-18	SÍ NO
	Reivindicaciones _____	

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Light-induced charge transport in LiNbO ₃ crystals	2008
D02	Direct current electrical fields induce apoptosis in oral mucosa cancer cells by NADPH Oxidase-derived reactive oxygen species	2008
D03	Phototherapy for psoriasis	2001
D04	Photo-thermal tumor ablation in mice near infrared-absorbing nanoparticles	2004

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud de patente hace referencia al uso de un compuesto con efecto fotovoltaico en volumen para la elaboración de un medicamento de fototerapia. (reiv. 1), en donde el compuesto se encuentra seleccionado de entre niobato, tantalato o titanato de un metal alcalino o alcalinotérreo (rev. 2), estando además dopado con un metal de transición o una tierra rara (rev. 3). Entre los metales alcalinos o alcalinotérreos se encuentra litio, potasio o bario (reiv. 4). Como metal de transición se selecciona cobre o hierro (reiv. 5) y como tierra rara neodimio, holmio, erbio o tulio (rev. 6). Se reivindica también el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o tratamiento de un proceso patológico asociado a proliferación anormal o no deseada (reivs 7-11). Además, se refiere al uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de una afección o enfermedad dermatológica (reiv. 12) o de una enfermedad infecciosa de origen vírico, fúngico, bacteriano o parasitario (reiv. 13). La fototerapia comprende el empleo de una radiación con una longitud de onda de entre 400 nm y 600 nm (reivs. 14-15). Y por último, se reivindica también una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto (reiv. 16), un vehículo farmacéuticamente aceptable (reiv. 17) y un principio activo (reiv. 18).

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA . ARTS 6 y 8 DE LA LP

El documento D01 describe el transporte de carga inducido por la luz en los cristales de LiNbO₃ y Li TaO₃. El modelo explica cual es la razón de la generación de campos eléctricos fotovoltaicos anormalmente grandes en las áreas iluminadas (véase apartado VI). Pero no hace referencia al uso de dichos compuestos para la elaboración de un medicamento de fototerapia.

El documento D02 se refiere a los efectos del tratamiento con campos eléctricos sobre la proliferación celular en células cancerosas de la mucosa oral. El tratamiento con campos eléctricos incrementa la expresión de las subunidades de la NADPH oxidasa y la generación de especies reactivas del oxígeno ROS (reactive oxygen species) induciendo apoptosis en la células cancerosas de la mucosa oral. (véase página 48).

El documento D03 trata de la fototerapia con radiación ultravioleta (UV) y de la quimioterapia con determinados compuestos entre los que destacan los psoralenos. La fotoquimioterapia con psoralenos (PUVA) es el uso combinado de psoralenos y radiación UVA. La combinación del fármaco con la radiación da lugar a un efecto terapéutico que es altamente efectivo en el caso del tratamiento de psoriasis (véase página 345).

El documento D04 hace referencia a la termo-ablación de un tumor utilizando nanopartículas que absorben en el infrarrojo cercano. La longitud de onda que se utiliza es de 808 nm (véase el resumen). Las nanopartículas que se utilizan son nanocápsulas revestidas con PEG (véase página 172). Las nanopartículas son de sílice.

Ninguno de los documentos citados solos o en combinación, revelan el uso de un compuesto con efecto fotovoltaico en volumen para la elaboración de un medicamento de fototerapia definido en las reivindicaciones 1-18, además en los documentos citados no existen sugerencias que dirijan al experto en la materia hacia la invención definida en dichas reivindicaciones, por lo que la presente solicitud de patente se considera que tiene novedad y actividad inventiva de acuerdo con los Arts 6 y 8 de la LP.