

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 338**

21 Número de solicitud: **201130965**

51 Int. Cl.:

C12N 9/10 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **09.06.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
20.12.2012

71 Solicitante/s:

**ISDIN, S. A. (33.3%)
Provençals, 33
08019 BARCELONA, ES;
HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA (33.3%) y
INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES
AUGUST PI I SUNYER (33.3%)**

72 Inventor/es:

**TRULLAS CABANAS, Carlos Ramón;
PUIG I SARDA, Susana y
MALVEHY GUILERA, Josep**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **USO DE FOTOLIASA PARA LA REDUCCIÓN O MEJORA DEL CAMPO DE CANCERIZACIÓN
SUBCLÍNICO ASOCIADO A LA QUERATOSIS ACTÍNICA.**

57 Resumen:

La presente invención se refiere al uso de enzimas del tipo fotoliasa para reducir o mejorar el campo de cancerización cutáneo subclínico que se asocia a la queratosis actínica o al cáncer de piel no melanoma (NMSC) y a métodos para el tratamiento terapéutico del campo de cancerización subclínico que se asocia a la queratosis actínica y/o al cáncer de piel no melanoma (NMSC).

ES 2 393 338 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de fotoliasa para la reducción o mejora del campo de cancerización subclínico asociado a la queratosis actínica

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere al uso de enzimas del tipo fotoliasa para reducir o mejorar el campo de cancerización cutáneo subclínico que se asocia a la queratosis actínica o al cáncer de piel no melanoma (NMSC) y a métodos para el tratamiento terapéutico del campo de cancerización subclínico que se asocia a la queratosis actínica y/o al cáncer de piel no melanoma (NMSC).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La queratosis actínica se define como una neoplasia maligna de los queratinocitos epidérmicos desencadenada por la exposición a la radiación ultravioleta y representa una etapa inicial en el proceso continuo desde la proliferación de queratinocitos atípicos hasta el desarrollo de un cáncer de piel no melanoma (NMSC) (non melanoma skin cancer).

15 Se conoce desde hace tiempo que el desarrollo de la queratosis actínica viene acompañado y frecuentemente precedido de alteraciones subclínicas en la epidermis que circunda o va a circundar a la lesión de queratosis actínica. Dichas alteraciones subclínicas conforman lo que ha venido en denominarse como campo de cancerización subclínico. Se ha observado que existe una elevada probabilidad de que se desarrollen lesiones de queratosis actínica y/o un
20 cáncer de las células escamosas en el campo de cancerización (Boudewijn, J.M. et al. 2003. A Genetic Explanation of Slaughter's Concept of Field Cancerization: Evidence and Clinical Implications. Cancer Research 63:1727-1730). Se conoce como campo de cancerización cutáneo el área de la piel que comparte un riesgo genético de desarrollar carcinomas cutáneos debido al daño producido por la radiación ultravioleta. En él podemos encontrar áreas en las que ya existe lesión de queratosis actínica o de cáncer de piel no melanoma y que muestran daño a nivel celular (p.e. atipia celular) o histológico (p.e. paraqueratosis) pero también áreas morfológicamente normales en las que podemos identificar a nivel molecular los mismos cambios genéticos inducidos por la luz ultravioleta que caracterizan los
25 carcinomas escamosos cutáneos, p.e. mutaciones o cambios en la expresión del gen p53 (Padilla, R.S. et al. 2010. Gene Expression Patterns of Normal Human Skin Actinic Keratosis, and Squamous Cell Carcinoma. Arch. Dermatol. 146(3):288-293). En la presente invención entendemos como campo de cancerización subclínico aquella zona de la piel que presentando los cambios genéticos antes mencionados no presenta lesión de queratosis actínica ni de cáncer de piel no melanoma.

30 Por ello existe desde hace tiempo interés por encontrar terapias que sean capaces de reducir el campo de cancerización subclínico y, opcionalmente, también las lesiones de queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma (NMSC) ya presentes. Uno de los tratamientos más comunes es la aplicación tópica de una crema de Imiquimod al 5%. La aplicación de dicha crema provoca una respuesta inflamatoria en el campo de cancerización mientras que no provoca dicha reacción en las células normales indicando una reacción específica con las células alteradas.

35 Por otro lado se ha descrito el uso de enzimas de tipo fotoliasa para reparar los daños causados al ADN por la radiación ultravioleta, más concretamente para eliminar los dímeros de bases pirimidínicas (CPDs) que se producen al ser expuesta la piel a la radiación ultravioleta (Stegge, H. 2001. Effect of xenogenic repair enzymes on photoimmunology and photocarcinogenesis. Journal of Photochemistry 65:105-108). Según dicho artículo la aplicación tópica de fotoliasa además de la eliminación de los dímeros de bases pirimidínicas, permitió reducir la inmunosupresión inducida por radiación UVB.

40 En el mercado también se pueden encontrar cremas protectoras solares (ERYFOTONA® AK-NMSC de ISDIN, S.A.) que contienen liposomas de fotoliasa y que se recomiendan para prevenir la aparición de queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma.

No obstante no existía hasta la fecha ninguna evidencia que la aplicación tópica de fotoliasa permita reducir o mejorar el campo de cancerización cutáneo subclínico que se asocia con la queratosis actínica y/o el cáncer de piel no melanoma (NMSC).

RESUMEN DE LA INVENCION

45 La presente invención se refiere al uso de enzimas del tipo fotoliasa para reducir o mejorar el campo de cancerización cutáneo subclínico que se asocia a la queratosis actínica y/o al cáncer de piel no melanoma (NMSC) y a métodos para el tratamiento terapéutico del campo de cancerización cutáneo subclínico que se asocia a la queratosis actínica y/o al
50 cáncer de piel no melanoma (NMSC). Los métodos de tratamiento que reducen el campo de cancerización subclínico son de particular utilidad para la prevención de la queratosis actínica y/o del cáncer de piel no melanoma (NMSC) en pacientes que ya han manifestado dichas patologías con anterioridad, ya que particularmente en dichos pacientes la presencia de un campo de cancerización subclínico aumenta la probabilidad de desarrollar nuevas lesiones de queratosis actínica y/o del cáncer de piel no melanoma (NMSC).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 5 Los inventores han descubierto que la aplicación tópica de fotoliasa en pacientes humanos permite no únicamente reducir las lesiones de queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma, sino también reducir o mejorar el campo de cancerización cutáneo subclínico que se asocia a dichas lesiones. La reducción o mejora del campo de cancerización cutáneo subclínico es de particular relevancia ya que se conoce que la probabilidad de desarrollar queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma en dicho campo de cancerización subclínico es más elevada que la probabilidad de que dichas patologías se desarrollen en tejido epidérmico sano.
- 10 El campo de cancerización cutáneo subclínico es una zona de la epidermis que sufre alteraciones subclínicas frecuentemente causadas por su exposición a la radiación ultravioleta y que habitualmente circunda o va a circundar a la lesión de queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma una vez que estas se desarrollen. Dicho campo de cancerización cutáneo subclínico se caracteriza por que las células epidérmicas que lo componen presentan niveles de expresión alterados de determinados genes, en particular del gen P53. La determinación de dichos niveles de expresión puede realizarse por ejemplo mediante la técnica de "arrays" de ARN.
- 15 Las fotoliasas (EC 4.1.99.3) son enzimas reparadores del ADN capaces de escindir los dímeros de pirimidina que se forman cuando el ADN se expone a la radiación ultravioleta. Para realizar dicha escisión las fotoliasas precisan ser expuestas a luz visible.
- 20 Las fotoliasas están disponible comercialmente y métodos para su preparación y purificación se encuentran descritos por ejemplo en el libro DNA REPAIR: A LABORATORY MANUAL OF RESEARCH PROCEDURES editado por E. Friedberg y P.C. Hanawalt y publicado por Marcel Dekker, Nueva York, Volumen I, parte A y en la solicitud de patente europea número 0 423 214 A. El producto Photosomes® comercializado por AGI Dermatics es un ejemplo de fotoliasas en forma de liposomas que se encuentra disponible comercialmente.
- 25 En un aspecto la presente invención se dirige al uso de fotoliasa para la preparación de una composición tópica para la reducción o mejora del campo de cancerización cutáneo subclínico en un paciente humano.
- En otro aspecto la presente invención se dirige al uso de fotoliasa para la preparación de una composición tópica para reducir el riesgo de desarrollar lesiones de queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma (NMSC) en pacientes humanos que ya han manifestado dichas patologías con anterioridad o que ya presentan dichas lesiones. En el caso de pacientes que ya presentan queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma (NMSC) se reduce el riesgo de desarrollar nuevas lesiones.
- 30 En otro aspecto la presente invención se dirige a un método para reducir o mejorar el campo de cancerización cutáneo subclínico que comprende la aplicación tópica en el campo de cancerización cutáneo de una composición tópica que comprende fotoliasa.
- 35 En otro aspecto la presente invención se dirige a un método para reducir el riesgo de desarrollar lesiones de queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma (NMSC) en pacientes humanos que ya han manifestado dichas patologías con anterioridad o que ya presentan dichas lesiones que comprende la aplicación en el campo de cancerización de una composición tópica que comprende fotoliasa.
- 40 En una realización de la presente invención se usa la fotoliasa para la preparación de una composición tópica para la reducción o mejora del campo de cancerización cutáneo subclínico y/o para reducir el riesgo de desarrollar lesiones de queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma (NMSC) en pacientes que padecen Xeroderma Pigmentosum.
- En otra realización de la presente invención la composición tópica comprende fotoliasa incorporada en liposomas, preferiblemente en liposomas que comprenden fosfolípidos y más preferiblemente en liposomas que comprende una mezcla de fosfolípidos sensibles al pH tales como la fosfatidiletanolamina y fosfolípidos no sensibles al pH tales como la fosfatidilcolina y opcionalmente otros lípidos no fosforilados tales como el hemisuccinato de colesterol.
- 45 En otra realización de la presente invención las fotoliasas se escogen entre las fotoliasas, preferiblemente las deazaflavin fotoliasas obtenidas de cianobacterias, preferiblemente del género *Anacystis nidulans*. Se entiende por deazaflavin fotoliasas aquellas fotoliasas que, además de utilizar el FADH⁺ como cofactor, utilizan como cofactor adicional la 8-hidroxi-7,8-didemetil-5-deazariboflavina (8-HDF).
- En una realización preferida la fotoliasa se utiliza en forma de liposomas comercializados por AGI Dermatics bajo la marca comercial Photosomes®.
- En otra realización de la presente invención la composición de tópica de fotoliasa comprende además filtros UV.

REIVINDICACIONES

1. Uso de fotoliasa para la preparación de una composición tópica para la reducción o mejora del campo de cancerización subclínico asociado a la queratosis actínica o al cáncer de piel no melanoma en un paciente humano.
- 5 2. Uso de fotoliasa para la preparación de una composición tópica para reducir o mejorar el riesgo de desarrollar lesiones de queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma (NMSC) en pacientes humanos que ya han manifestado dichas patologías con anterioridad o que ya presentan dichas lesiones.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el paciente padece Xeroderma Pigmentosum.
4. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la composición contiene fotoliasa incorporada en liposomas.
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4 en el que los liposomas comprenden fosfolípidos.
- 10 6. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la fotoliasa es una deazaflavin fotoliasa.
7. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la fotoliasa se obtiene a partir de cianobacterias.
8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que las cianobacterias son del género *Anacystis nidulans*.
- 15 9. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la composición tópica comprende además filtros UV.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201130965

②② Fecha de presentación de la solicitud: 09.06.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	YAROSH, DB et al.: "DNA Repair and Photoprotection", (2009) Basic Clin. Dermatology, vol. 43 (Clinical Guide to Sunscreens and Photoprotection), pp.: 169-179.	1-9
A	US 5296231 A (YAROSH DANIEL B) 22.03.1994, todo el documento.	1-9
A	US 2009117060 A1 (GOLZ-BERNER KARIN et al.) 07.05.2009, todo el documento.	1-9
A	JP 2005246013 A (ITO KK et al.) 15.09.2005, (resumen) BASE DE DATOS WPI [en línea], Thomson Corp., Philadelphia, USA, [recuperado el 06.11.2012]. Recuperado de WPI en EPOQUENET, (EPO), DW200567, N° DE ACCESO 2005-652210.	1-9
A	ES 2269335 T3 (STADA ARZNEIMITTEL AG) 01.04.2007, todo el documento.	1-9
A	US 2004057917 A1 (WOLF PETER et al.) 25.03.2004, todo el documento.	1-9
A	AGAR N et al. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage?. MUTATION RESEARCH, 20050401 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. Vol. 571, No. 1-2, Páginas: 121-132. Isbn: ISSN 0027-5107.	1-9

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
07.11.2012

Examinador
A. Maquedano Herrero

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C12N9/10 (2006.01)

A61K9/127 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

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

C12N, A61K, A61P

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, BIOSIS, CA

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.11.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SI
	Reivindicaciones	NO

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 se publica.

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	YAROSH, DB et al.: "DNA Repair and Photoprotection", (2009) Basic Clin. Dermatology, vol. 43 (Clinical Guide to Sunscreens and Photoprotection), pp.: 169-179.	
D02	US 5296231 A (YAROSH DANIEL B)	22.03.1994
D03	US 2009117060 A1 (GOLZ-BERNER KARIN et al.)	07.05.2009
D04	JP 2005246013 A (ITO KK et al.)	15.09.2005
D05	ES 2269335 T3 (STADA ARZNEIMITTEL AG)	01.04.2007
D06	US 2004057917 A1 (WOLF PETER et al.)	25.03.2004
D07	AGAR N et al. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage?. MUTATION RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. Vol. 571, No. 1-2, Páginas: 121-132. Isbn: ISSN 0027-5107.	01.04.2005

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 solicitud reivindica el uso de fotoliasa para la preparación de una composición tópica para la reducción o mejora del campo de cancerización subclínico asociado a la queratosis actínica o al cáncer de piel no melanoma (nmsc) en pacientes humanos. Es decir, se trata de reducir el riesgo de desarrollar lesiones de queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma en pacientes humanos que ya han manifestado dicha/s patología/s con anterioridad o que la/s sufren en ese momento.

La fotoliasa se puede aplicar en forma de liposomas, que comprenden fosfolípidos. La fotoliasa se obtiene de *Anacystis nidulans* (cianobacteria).

D01-D07 representan el estado de la técnica anterior. Se refieren a distintas composiciones para provenir problemas de piel derivados de la radiación solar y que contienen fotoliasa como componente activo. Sin embargo ninguno de ellos se refiere a casos específicos como aquel al que se refiere la solicitud. Tampoco se infiere de dichos documentos la posibilidad de que un experto en la materia, de manera obvia, hubiera pensado en usar dicha enzima en pacientes humanos que sufran o hayan sufrido queratosis actínica y/o cáncer de piel no melanoma para reducir el riesgo de lesiones.

Por todo ello, se considera que las reivindicaciones 1-9 de la solicitud cumplen los requisitos de novedad en el sentido del artículo 6.1 de la Ley 11/1986 y de actividad inventiva en el sentido del artículo 8.1 de la Ley 11/1986.