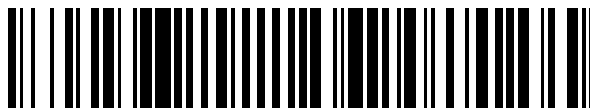


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 523**

21 Número de solicitud: 201131696

51 Int. Cl.:

**A61K 38/51** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**21.10.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**06.05.2013**

71 Solicitantes:

**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:

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

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 2 402 523 A1

**DESCRIPCIÓN**

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

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

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  
10 y/o al cáncer de piel no melanoma (NMSC).

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La queratosis actínica se define como una neoplasia maligna de los queratinocitos epidérmicos desencadenada por la exposición a la radiación ultravioleta y representa  
15 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).

Se conoce desde hace tiempo que el desarrollo de la queratosis actínica viene  
20 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 cáncer de las células escamosas en el campo de  
25 cancerización (Boudewjin, 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  
30 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

carcinomas escamosos cutáneos, p.e. mutaciones o cambios en la expresión del gen TP53 (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  
5 zona de la piel que presentando los cambios genéticos antes mencionados no presenta lesión de queratosis actínica ni de cáncer de piel no melanoma.

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  
10 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.

Por otro lado se ha descrito el uso de enzimas de tipo fotoliasa para reparar los  
15 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 (Stege, 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  
20 dímeros de bases pirimidínicas, permitió reducir la inmunosupresión inducida por radiación UVB.

En el mercado también se pueden encontrar cremas protectoras solares (ERYFOTONA<sup>®</sup> 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  
25 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).

### 30 **RESUMEN DE LA INVENCION**

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 cáncer de piel no melanoma (NMSC). Los métodos de tratamiento que reducen el campo de cancerización subclínico son de particular utilidad para la  
 5 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).

10

### **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

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  
 15 piel no melanoma, sino también reducir o mejorar el campo de cancerización cutáneo subclínico que se asocia a dichas lesiones. Se entiende por mejora del campo de cancerización el aumento del nivel de expresión, por parte de las células epidérmicas que integran el campo de cancerización, de determinados mediadores, p.e. p53, y genes, en particular de uno o más de los siguientes genes: TP53, PPP1R14A y WDR72 lo cual  
 20 se traduce en una disminución de una o más de las siguientes alteraciones patológicas a nivel celular, sub-celular o molecular: hipertrofia de la epidermis, disminución del espesor de la epidermis, atipia focal y/o difusa, inflamación focal,... Se entiende por reducción del campo de cancerización, la disminución del área de la piel que presenta niveles de expresión alterados por parte de las células epidérmicas que integran el  
 25 campo de cancerización, de determinados genes, en particular niveles de expresión alterados de TP53, niveles de expresión disminuidos de PPP1R14A y niveles de expresión disminuidos de WDR72, en relación a los niveles de expresión en la piel sana. La reducción o mejora del campo de cancerización cutáneo subclínico es de particular relevancia ya que se conoce que la probabilidad de desarrollar queratosis  
 30 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.

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. El diagnóstico clínico de la queratosis actínica suele realizarse mediante la inspección visual de las lesiones, opcionalmente acompañada de una inspección dermatoscópica de las mismas. En este sentido en la presente invención se entiende que existen signos clínicos de queratosis actínica cuando la piel presenta alteraciones detectables a simple vista o mediante el uso de un dermatoscopio y que, cuando las alteraciones no son detectables mediante los medios antes mencionados, nos encontramos ante un cuadro subclínico. Es decir que en el campo de cancerización cutáneo subclínico, las alteraciones a nivel celular y/o tisular no son detectables a simple vista ni mediante el uso de un dermatoscopio aunque sí pueden evidenciarse mediante técnicas con alta definición, como microscopia confocal, y/o técnicas que precisan de la extracción de una muestra del tejido a analizar. 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 relación a los niveles de expresión de dichos genes en el tejido cutáneo sano (es decir que no presenta alteraciones histopatológicas), en particular niveles de expresión alterados de uno o más de los siguientes genes: TP53, PPP1R14A y WDR72. La determinación de dichos niveles de expresión puede realizarse por ejemplo mediante la técnica de “arrays” de ARN.

El gen PPP1R14A (UniGene Hs.631569) codifica para la subunidad reguladora (inhibidora) 14A de la proteína fosfatasa 1, (PPP1R14A). El gen WDR72 (UniGene Hs.122125) codifica para la proteína 72 que contiene repeticiones WD. El gen TP53 codifica para la tumor proteína p53 (UniGene Hs.654481) codifica para el antígeno tumoral celular p53.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que la aplicación de composiciones tópicas que comprenden fotoliasa modifica el nivel de expresión, por parte de las células epidérmicas que integran el campo de cancerización, de determinados genes, en particular de uno o más de los siguientes genes: TP53, PPP1R14A y WDR72 lo cual constituye un signo de la mejora del campo de cancerización. En particular la aplicación de composiciones tópicas que comprenden fotoliasa aumenta el nivel de expresión de uno o más de los siguientes genes:

PPP1R14A y WDR72. 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.

5 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<sup>®</sup>  
10 comercializado por AGI Dermatics es un ejemplo de fotoliasas en forma de liposomas que se encuentra disponible comercialmente.

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.

15 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  
20 no melanoma (NMSC) se reduce el riesgo de desarrollar nuevas lesiones.

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.

25 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.

30 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 colesterilo.

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<sup>-</sup> 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<sup>®</sup>.

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  
5 cáncer de piel no melanoma en un paciente humano.
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.
- 10 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  
15 fosfolípidos.
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.
- 20 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que las cianobacterias son del género *Anacystis nidulans*.
9. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la composición tópica comprende además filtros UV.





- ②① N.º solicitud: 201131696  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.10.2011  
②③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
E	ES 2393338 A1 (ISDIN S A et al.) 20.12.2012, todo el documento, especialmente reivindicaciones.	1-9
X	WILLIAM L CAMP <i>et al.</i> New Agents for Prevention of Ultraviolet-Induced Nonmelanoma SkinCancer. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 12.02.2011, VOL: 30 No: 1 Pags: 6-13 ISSN 1085-5629 Doi: doi:10.1016/j.sder.2011.01.003. Ver resumen, página 6, columna izquierda; página 7, columna derecha, párrafo 3; página 8, columna derecha, párrafo 2; y página 10, columna derecha, párrafo 2.	2,4-9
X	STEGE <i>et al.</i> Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. Proceedings of the National Academy of Sciences, 15.02.2000 VOL: 97 No: 4 Pags: 1790-1795 ISSN 0027-8424 Doi: doi:10.1073/pnas.030528897. Ver resumen; página 1791, columna izquierda, párrafo 3 y columna derecha, párrafo 3; y apartado "Discussion".	2,4-9
X	KRAEMER K H <i>et al.</i> Topical enzyme therapy for skin diseases? Journal of the American Academy of Dermatology, 01.03.2002, VOL: 46 No: 3 Pags: 463-466 ISSN 0190-9622 Doi: doi:10.1067/mjd.2002.119102. Ver todo el documento.	2,4-8
X	DECOME L <i>et al.</i> Evaluation of photolyase (Photosome ( R)) repair activity in humankeratinocytes after a single dose of ultraviolet B irradiation using the comet assay. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 13.05.2005 VOL: 79 No: 2 Pags: 101-108 ISSN 1011-1344 Doi:10.1016/j.jphotobiol.2004.11.022. Ver resumen, página 102, columna izquierda, párrafo 2, página 105, columna izquierda, párrafo 1; y página 107, columna izquierda, párrafo 1.	2,4-6,9
A	ES 2306890 T3 (COTY BV) 16.11.2008, todo el documento.	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 31.01.2013	Examinador B. Pérez Esteban	Página 1/5
--	--------------------------------	---------------

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K38/51** (2006.01)

**A61P35/00** (2006.01)

**A61P17/00** (2006.01)

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

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, TXTUS0, TXTUS1, TXTUS2, TXTUS3, TXTUS4, TXTUS5, TXTEP1, TXTGB1, TXTWO1, TXTAU1, TXTCA1, TCPAT, MEDLINE, BIOSIS, NPL, EMBASE, XPESP, XPESP2.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.01.2013

**Declaración**

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

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	ES 2393338 A1 (ISDIN S A et al.)	20.12.2012
D02	WILLIAM L CAMP <i>et al.</i> Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 12.02.2011, VOL: 30 No: 1 Pags: 6-13 ISSN 1085-5629 Doi: doi:10.1016/j.sder.2011.01.003.	12.02.2011
D03	STEGE <i>et al.</i> Proceedings of the National Academy of Sciences, 15.02.2000 VOL: 97 No: 4 Pags: 1790-1795 ISSN 0027-8424 Doi: doi:10.1073/pnas.030528897.	15.02.2000
D04	KRAEMER K H <i>et al.</i> Journal of the American Academy of Dermatology, 01.03.2002, VOL: 46 No: 3 Pags: 463-466 ISSN 0190-9622 Doi: doi:10.1067/mjd.2002.119102.	01.03.2002
D05	DECOME L <i>et al.</i> Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 13.05.2005 VOL: 79 No: 2 Pags: 101-108 ISSN 1011-1344 Doi:10.1016/j.jphotobiol.2004.11.022.	13.05.2005
D06	ES 2306890T T3 (COTY BV)	16.11.2008

**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 describe y reivindica el uso de la enzima fotoliasa para preparar 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, y para reducir o mejorar el riesgo de desarrollar lesiones de estas enfermedades en pacientes humanos. Se reivindica la fotoliasa incorporada en liposomas que comprenden fosfolípidos, y se trata de una deazaflavín fotoliasa obtenida de la cianobacteria *Anacystis nidulans*. La composición tópica, además, comprende filtros ultravioleta (UV).

El documento D01 se considera el más cercano del estado de la técnica. Divulga los usos de la enzima fotoliasa tal y como están reivindicados en la solicitud, por lo que este documento afecta la novedad de las reivindicaciones 1 a 9 de la solicitud según los artículos 6.1 y 6.3 de la Ley de Patentes (D01 tiene fecha de presentación anterior a la de la solicitud de patente, aunque ha sido publicada en fecha posterior).

Se han encontrado varios documentos en el estado de la técnica que divulgan el uso de la fotoliasa para prevenir y tratar daños en la piel causados por exposición a la luz ultravioleta, y, por ello, para tratar lesiones de queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma.

A efectos de este informe, se ha interpretado la expresión "reducción o mejora del campo de cancerización subclínico" de la reivindicación 1 a la luz de la descripción, y se ha entendido como tal la definición dada por el solicitante en la página 3 de la solicitud, líneas 16 a 28. Es decir, una mejora del campo de cancerización sería el aumento del nivel de expresión de los genes TP53, PPP1R14A y WDR72 en las células epidérmicas que integran este campo de cancerización, y una reducción del campo de cancerización sería una disminución del área de piel que presenta niveles alterados de estos tres genes en las células epidérmicas, concretamente, una alteración de los niveles de TP53, y una disminución de los niveles de PPP1R14A y WDR72.

Atendiendo a esta interpretación de la reivindicación 1, los documentos D02 a D05 citados no indican ninguna relación entre la aplicación tópica de fotoliasa y la alteración de los niveles de expresión de los genes TP53, PPP1R14A y WDR72. Tampoco permiten al experto en la materia deducir de forma evidente ese efecto de la fotoliasa. Por consiguiente, estos documentos no afectan la novedad de las reivindicaciones 1 a 9, ni la actividad inventiva de las reivindicaciones 1 y 3 de la solicitud, según los artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes, respectivamente. Sin embargo, estos documentos afectan la actividad inventiva de las reivindicaciones 2 y 4 a 9 de la solicitud, como se explica a continuación.

En el documento D02 se describen una serie de posibles tratamientos para prevenir y tratar el cáncer de piel no melanoma y la queratosis actínica. Entre otros, menciona que la fotoliasa obtenida de *Anacystis nidulans* y encapsulada en una loción liposomal disminuye los daños causados por la luz UV y es, por ello, útil para el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas. El documento incluye también el uso de protectores solares con este fin, y la posibilidad de combinar varios agentes preventivos. Por tanto, la información contenida en D02 afecta la actividad inventiva de las reivindicaciones 2, 4, 7, 8 y 9 de la presente solicitud, según el artículo 8 de la Ley de Patentes. Además, ya que es ampliamente conocido en el estado de la técnica que los liposomas contienen fosfolípidos (como se puede ver en los documentos D03 y D06, comentados más adelante), y que es evidente que si se obtiene la fotoliasa de *Anacystis nidulans*, será una deazaflavínfotoliasa (ver documento D05, más adelante), las reivindicaciones 5 y 6 de la solicitud tampoco cumplen el requisito de actividad inventiva del artículo 8 de la Ley de Patentes. En resumen, ninguna de las reivindicaciones 2 ni 4 a 9 de la solicitud tienen actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el documento D02.

En el documento D03 encontramos la utilidad de la fotoliasa de *Anacystis nidulans*, encapsulada en liposomas que comprenden fosfolípidos, para la reparación de los daños causados en piel irradiada con luz UV. En consecuencia, el documento propone la aplicación tópica de la enzima, combinada con protectores solares, para el tratamiento y prevención de los carcinomas provocados por esta irradiación, como son los reivindicados en la solicitud. Por ello, el documento D03 afecta la actividad inventiva de las reivindicaciones 2 y 4 a 9 de la solicitud, según el artículo 8 de la Ley de Patentes.

También en el documento D04 se describe el tratamiento y prevención de carcinoma de células escamosas y queratosis actínica con T4 endonucleasa o con fotoliasa (obtenida de *Anacystis nidulans* y aplicada tópicamente en una formulación liposomal), que reparan los daños causados en el ADN por exposición a la luz ultravioleta. Por tanto, el documento D04 afecta la actividad inventiva de las reivindicaciones 2 y 4 a 8 de la solicitud, según el artículo 8 de la Ley de Patentes.

Igualmente, en el documento D05 se emplea una deazaflavín fotoliasa para reparar los dímeros inducidos en el ADN por la radiación UV en un cultivo celular de queratinocitos humanos, y se propone su utilización como componente adicional de los protectores solares para reducir el riesgo de desarrollar tumores de piel. En consecuencia, el documento D05 afecta la actividad inventiva de las reivindicaciones 2, 4 a 6 y 9 de la presente solicitud, según el artículo 8 de la Ley de Patentes.

En el documento D06 se emplea la fotoliasa de *Anacystes nidulans*, encapsulada en liposomas formados por tres tipos de fosfolípidos y combinada con filtros solares, como cosmético de efecto reparador para la piel. Puesto que en este documento no se menciona un uso terapéutico como antitumoral de la enzima, se considera D06 como un documento cercano del estado de la técnica de la solicitud, pero que no afecta la novedad ni la actividad inventiva de las reivindicaciones 1 a 9 de la solicitud, según los artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes, respectivamente.