

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



PCT

(43) Fecha de publicación internacional  
2 de Julio de 2009 (02.07.2009)

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 2009/080850 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:  
A61K 36/9066 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)

COVISA VILLA, Angel [ES/ES]; Calle Sagitario 14,  
E-03006 Alicante (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/ES2008/000787

(74) Mandatario: PARDO ZAPATA, José; Calle Sagitario 14,  
E-03006 Alicante (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:  
19 de Diciembre de 2008 (19.12.2008)

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

(25) Idioma de presentación: español  
(26) Idioma de publicación: español  
(30) Datos relativos a la prioridad:  
PCT/ES2007/000753  
21 de Diciembre de 2007 (21.12.2007) ES  
EP08003253 22 de Febrero de 2008 (22.02.2008) EP  
EP08019146 31 de Octubre de 2008 (31.10.2008) EP

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

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):  
ASAC COMPAÑIA DE BIOTECNOLOGIA E INVESTIGACION, S.A. [ES/ES]; Calle Sagitario, 14, E-03006  
Alicante (ES).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones

(72) Inventores: DÍAZ ALPERI, Joaquín; Calle Sagitario 14,  
E-03006 Alicante (ES). RAMÍREZ BOSCÁ, Ana Adela;  
Calle Sagitario 14, E-03006 Alicante (ES). BERND,  
August; Department of Dermatology, Johann Wolfgang  
Goethe University, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt/M (DE).

(72) Inventor; e  
(75) Inventor/Solicitante (para US solamente): SANCHEZ-

(54) Title: METHOD FOR INCREASING THE THERAPEUTIC EFFICACY OF CURCUMINOIDS AND ANALOGUES

(54) Título: MÉTODO PARA AUMENTAR LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS CURCUMINOIDES Y ANÁLOGOS.

(57) Abstract: The invention relates to a method for increasing the therapeutic efficacy of curcuminoids and analogues. More specifically, the invention relates to a method for increasing the therapeutic efficacy of systemically administered formulations that contain curcuminoids and the equivalent therapeutics thereof. The method is characterised in that together with the administration of the formulation the patient is irradiated with visible-ultraviolet radiation. The invention also relates to phototherapy devices that emit visible radiation over a surface area greater than 0.2 m<sup>2</sup> and irradiance of more than 2 mW/cm<sup>2</sup>, suitable for use in the treatment of proliferative diseases, particularly moderate-to-severe psoriasis or tumoral processes.

(57) Resumen: Método para aumentar la eficacia terapéutica de los curcuminoides y análogos. Se describe un método para aumentar la eficacia terapéutica de las formulaciones de administración sistémica que comprenden curcuminoides y sus equivalentes terapéuticos. El método se caracteriza porque concomitantemente con la administración de la formulación se irradia sobre el paciente una radiación visible-ultravioleta. También se describen equipos de fototerapia que emiten una radiación de luz visible sobre una superficie mayor de 0.20 m<sup>2</sup> y una irradiancia mayor de 2 mW/cm<sup>2</sup> de utilidad en el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente, psoriasis moderada-grave o procesos tumorales

WO 2009/080850 A1

**Título de la invención**

Método para aumentar la eficacia terapéutica de los curcuminoïdes y análogos.

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención describe un método para aumentar la eficacia terapéutica de las formulaciones que comprenden curcuminoïdes y sus análogos cuando son administradas por vía sistémica. El método se caracteriza porque concomitantemente con la administración de la 10 formulación se irradia sobre el paciente una radiación visible-ultravioleta cuantificable.

La presente invención también describe equipos de fototerapia que emiten una radiación de luz visible sobre una superficie mayor de 0.20 m<sup>2</sup> y una irradiancia 15 mayor de 2 mW/cm<sup>2</sup> y su uso en enfermedades dermatológicas y/o proliferativas.

**Estado de la técnica**

La curcumina y sus equivalentes terapéuticos o análogos: rizomas de Curcuma, extractos, curcuminoïdes 20 (desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina, tetrahidrocurcumina), profármacos y metabolitos han mostrado diferentes actividades farmacológicas tales como antioxidante, agente antiproliferativo, inductor de la apoptosis, etc. En base a los resultados *in Vitro* la 25 Curcuma es un agente potencial para el tratamiento de las enfermedades descritas en el estado de la técnica, por ejemplo, psoriasis, cáncer, procesos inflamatorios o vitílico, etc.

Mas la curcumina y sus equivalentes tienen una 30 biodisponibilidad casi nula. Br J Cancer. 2004 Mar 8;90(5):1011-5 describe que tras la administración de curcumina sólo se encontraron trazas de sus metabolitos en hígado y no curcumina, por consiguiente, los

curcuminoides adolecen de eficacia *in vivo* o es muy reducida en comparación con la actividad mostrada *in vitro*. J Am Acad Dermatol. 2008 Apr;58(4):625-31 corrobora este hecho (publicado después de la fecha de 5 prioridad). Él enseña que un ensayo en fase II, no controlado, en pacientes mayores de 18 años a los que se les administraron 4,5 gramos curcuminoides/día tuvo que ser abandonado porque sólo el 17% de los pacientes respondieron al tratamiento con una reducción del 75% de 10 la placa psoriática.

El experto en la materia, como describe Anand et al Biochem Pharmacol. 2008 Aug 19. [Epub ahead of print] (publicado después de la fecha de prioridad), estaba y está motivado a buscar soluciones para aumentar la 15 eficacia de las formulaciones de curcuminoides *in vivo* y encontrar la "supercurcumina". Las soluciones encontradas han sido, por ejemplo, modificaciones en la estructura de la curcumina para aumentar la absorción (EP1837030), nuevas formulaciones galénicas (WO/2008/030308) o 20 administrar elevadas dosis de droga junto con otros principios activos (US 5925376, WO03088986).

La fototerapia es una herramienta útil para el tratamiento de diferentes enfermedades como patologías proliferativas y/o dermatológicas (psoriasis, cáncer), 25 acné o ictericia y basa su actividad en los cambios estructurales producidos por la radiación.

La fototerapia se utiliza para el tratamiento de la ictericia de neonatos. El neonato, con una superficie corporal 0.20 m<sup>2</sup>, es irradiado con una luz visible, 30 preferentemente con un máximo de emisión a 550 nm, con una irradiancia aproximada de 40 W/m<sup>2</sup> para destruir la bilirrubina.

La luz actínica (emisión máxima 420 nm) en base a sus propiedades bactericidas se está utilizando para el tratamiento del acné. La superficie irradiada por estas lámparas es menor 400 cm<sup>2</sup>.

5 La foto quimioterapia, administración concomitante de psoralenos e irradiación con luz ultravioleta es el tratamiento de elección en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, pero el tratamiento tiene muchos efectos secundarios: hiperpigmentaciones, hepatotoxicidad o  
10 reacciones de hipersensibilización y se debe ajustar cuidadosamente la dosis irradiada.

El ácido aminolevulínico combinado con luz azul se ha mostrado eficaz en el tratamiento de queratosis actínicas, y sobre este hecho J Invest Dermatol. 2002  
15 Jul;119(1):77-83 describe su uso sistémico (vía oral) combinado una radiación de 1-20 J/cm<sup>2</sup> de luz visible (LED emisión máxima 417 nm) en el tratamiento psoriasis, pero la efectividad del tratamiento es limitada y el tratamiento no se puede utilizar en psoriasis moderada-  
20 grave. Los resultados obtenidos muestran que sobre 15 placas de 1.5\*1.5 cm (34 cm<sup>2</sup>) la severidad de las placas sólo mejoró en un 42% respecto al basal.

En los ensayos *in vitro* y en vía tópica los fotorradicales o artefactos generados *in situ* por la  
25 radiación son inestables y son los responsables de la actividad farmacológica. La fotosensibilización tras la administración de un agente fotosensibilizante por vía sistémica no se puede producir al instante; la droga se tiene que metabolizar y posteriormente se debe foto  
30 activar. En resumen, la efectividad la fototerapia no se puede predecir a priori, ya que depende de la biodisponibilidad del fármaco administrado y de la

actividad farmacológica de los artefactos formados durante la irradiación.

En el caso particular de la curcumina, el estado de la técnica muestra que es muy poco biodisponible y, 5 además, también es conocido que los curcuminoïdes muestran foto descomposición cuando son irradiados con luz visible-ultravioleta tanto en solución como en estado sólido. El mayor producto de degradación es un producto de ciclación de curcumina formado por la pérdida de 2 10 átomos de hidrógeno.

La psoriasis es una enfermedad crónica de etiología desconocida. Clínicamente está caracterizada por la presencia de pápulas o placas eritematosas de tamaño diverso y tono rojo oscuro, bordes delimitados y 15 habitualmente cubierta de escamas que son debidas alteraciones en la proliferación celular marcada por mecanismos genéticos e inmunológicos. De esta forma, la psoriasis es considerada como una enfermedad proliferativa.

20 La gravedad de la psoriasis se determina mediante el PASI (Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis o *Psoriasis Área Severity Index*), BSA (área de superficie corporal y PGA (valoración clínica global) así la según la PGA la psoriasis se puede clasificar como:

25 -Psoriasis leve o moderada: Buen control de las lesiones con tratamiento tópico; BSA<10% PASI < 10,

-Psoriasis moderada: Aún es posible controlar la enfermedad con tratamiento tópico; BSA >10 % PASI 10 ó superior,

-Psoriasis moderada-grave: El tratamiento tópico no puede controlar la enfermedad; BSA >10% PASI 10-20; lesiones de gran espesor en regiones difíciles de tratar,

-Psoriasis grave: Se necesita tratamiento sistémico para controlar la enfermedad; BSA > 20% ó PASI > 20 %; signos locales muy importantes con lesiones de gran espesor con BSA > 10%.

En el momento actual no existe ningún modelo animal para evaluar la eficacia terapéutica de los fármacos in vivo en psoriasis. La eficacia de un fármaco se debe testar en humanos que padecen psoriasis o en modelos animales estudiando la inhibición de la proliferación tumoral, como por ejemplo en la proliferación de celular de la línea A431 (células de carcinoma epidérmico).

El PASI, índice objetivo que mide la gravedad de la Psoriasis, es utilizado para evaluar la eficacia terapéutica de los fármacos. Los criterios de la Agencia Europea del Medicamento establecen que un paciente es respondedor y el tratamiento es eficaz si el PASI se reduce en más de un 75% sobre el basal.

El Efalizumab ,autorizado recientemente para el tratamiento de la psoriasis tiene una eficacia. Los estudios a 12 semanas muestran porcentajes del 22-35% de pacientes que alcanzan el PASI-75 (mejoría del 75%).

La foto quimioterapia con ácido aminolevulinico y luz visible solamente produjo una mejoría del 42% sobre el basal en las placas psoriáticas. Si se sigue el criterio de la Agencia Europea del Medicamento, la terapia es ineficaz, especialmente, en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave y grave.

Los pacientes psoriáticos tienden a esconder sus lesiones y es habitual que abandonen los tratamientos por vía tópica ya que manchan la ropa .En este sentido, de acuerdo con un sondeo realizado por la Federación Europea de Asociaciones de Pacientes con Psoriasis, existe un elevado grado de insatisfacción en los enfermos de psoriasis en cuanto a la eficacia de los tratamientos para esta enfermedad y se abandona el tratamiento.

EP1133992 describe la actividad fotosensibilizante con luz visible-UV de los curcuminoïdes administrados en forma de extracto por vía tópica para el tratamiento de la psoriasis. La crema descrita en EP1133992 debe aplicarse antes de la radiación, pero el tratamiento es abandonado por los pacientes, ya que los extractos de Curcuma son productos coloreados y manchan la ropa. La psoriasis moderada-grave, que afecta a más de un 10% de la superficie corporal, no puede ser tratada por vía tópica, porque los pacientes no responden a los tratamientos por vía tópica.

Los resultados obtenidos en fototerapia por vía tópica no pueden extrapolarse a la vía sistémica como se ha descrito para el ácido aminolevulínico.

Otro tipo de fototerapia utilizada en la actualidad es la terapia fotodinámica. Se administra un fármaco y se irradia al paciente con una alta irradiancia de luz pulsada, aproximadamente 300 mW/cm<sup>2</sup>, durante un corto intervalo de tiempo para irradiar 100 J/cm<sup>2</sup> en una pequeña superficie, pero esta terapia produce dolor en los pacientes.

Los equipos de fototerapia más cercanos a la invención son:

- cabinas que irradian 2-30 mW/cm<sup>2</sup> de luz ultra-violeta sobre toda la superficie corporal del paciente, pero sin emitir luz visible,
- equipos de luz visible que irradian una pequeña superficie, aproximadamente 500 cm<sup>2</sup>, pero en todo caso una superficie menor al 10% de la superficie corporal de un adulto,
- Tubos de descarga que emiten en el visible 400-550 nm y que son acoplables en las cabinas de UV, por ejemplo tubos Phillips TLK 40 W/03 ó TLK 140 W/03 pero estos tubos se utilizan para la iluminación de acuarios y en fotoimpresión.

También existen filtros pueden absorber selectiva ciertas longitudes de onda y trastimir las radiaciones con longitud de onda 400-430 nm.

Dado que hasta la fecha ningún fármaco ha mostrado eficacia en fototerapia con luz visible, el experto en la materia no hubiera combinado las características de los equipos anteriores para fabricar equipo de fototerapia que irradie más de 2 mW/cm<sup>2</sup> de luz visible sobre una superficie mayor de 0.2 m<sup>2</sup>.

#### **Objeto de la invención**

El problema que resuelve la invención es aumentar la eficacia terapéutica de los curcuminoïdes y sus equivalentes terapéuticos cuando son administrados por vía sistémica.

La solución encontrada los inventores es combinar la administración sistémica de curcuminoïdes con una radiación de luz visible- ultravioleta cuantificable.

Mediante la solución encontrada por los inventores se reduce el PASI en más del 75% tras ser irradiados tanto con luz visible como con luz UV de 1-18 J/cm<sup>2</sup> en más del 80% de los pacientes psoriáticos, con una

probabilidad del 80% y se alcanza la eficacia terapéutica especificada por la EMEA.

Contrariamente a J Am Acad Dermatol. 2008 Apr;58(4):625-31, que muestra que los curcuminoïdes a 5 dosis de 4,5 gramos/día en el tratamiento de la psoriasis es ineficaz, la combinación curcuminoïdes, tanto con luz visible como con luz ultravioleta, es eficaz y permite alcanzar en todos los pacientes una reducción del PASI del 75% y ningún paciente abandona el 10 tratamiento. A mitad del ensayo, en 4 semanas (8 sesiones de fototerapia), el 50 % de los pacientes alcanzaron una reducción del PASI mayor al 75% sobre el basal. La eficacia a mitad del tratamiento superior a la eficacia del Efalizumab después de 12 semanas de tratamiento sin 15 sus efectos secundarios.

En los modos preferentes para el tratamiento de la psoriasis, los equivalentes terapéuticos de la curcumina son extractos Curcuma (hidroalcohólico al 12% en curcuminoïdes o alcohólico 90% en curcuminoïdes).

20 En otro modo preferente la curcumina se administra por vía parenteral (intraperitonealmente) para inhibir el crecimiento de tumores en ratones combinada con luz visible mientras que la curcumina sola o la luz sola no inhibieron el crecimiento de los tumores.

25 La combinación de luz visible y/o UV con curcuminoïdes produce un efecto sinérgico y puede ser utilizada para el tratamiento de todas patologías en las que la curcumina había sugerido una potencial actividad. Sin embargo, la luz visible es preferida ya que el uso de 30 curcuminoïdes o sus equivalentes por vía sistémica permite administrar el fármaco con las comidas principales y no dos horas antes de la radiación.

La administración de curcumina, curcuminoides, sus metabolitos o sus pro fármacos por vía oral para el tratamiento de la psoriasis concomitantemente con una radiación visible- UV evita los problemas habituales 5 asociados a la quimioterapia. Mediante la administración de curcumina o sus análogos por vía sistémica e irradiación:

- se aumenta la eficacia terapéutica in vivo la curcumina y se alcanza una efectividad mayor que en los 10 tratamientos autorizados,
- no se necesita ajustar la dosis de curcuminoides administrados ni radiación suministrada cuando se utiliza luz visible.
- los pacientes no manchan la ropa,
- 15 - se mejora el estado emocional y mejoran las relaciones personales de los pacientes tratados,
- si se combina luz visible y UV tras el tratamiento los pacientes se hallan bronceados homogéneamente, sin hiperpigmentaciones,
- 20 -por la ausencia de efectos adversos es posible utilizar la terapia en pacientes pediátricos,
- se evita proteger al paciente de la luz después de la fototerapia,
- las transaminasas están normalizadas y el producto en 25 combinación con la radiación no es hepatotóxico,
- se evita o, al menos, se reduce la aplicación de corticoides y antihistamínicos tras la irradiación,

10

- se aumenta la adherencia al tratamiento y los pacientes no lo abandonan,
  - se aumenta la dosis irradiada por sesión de fototerapia, reduciéndose el número de sesiones de 5 fototerapia y se acortan los tiempo de blanqueado de las lesiones psoriáticas,
  - en el caso de la luz visible, se evitan los efectos secundarios producidos por la acumulación de luz ultravioleta con la misma eficacia terapéutica.
- 10 En otro aspecto, el problema resuelto por la invención es encontrar un equipo de fototerapia para el tratamiento enfermedades proliferativas, especialmente la psoriasis moderada-grave y/o grave. La solución encontrada por los inventores es un sistema de 15 fototerapia caracterizado porque irradia luz visible con una irradiancia mayor de 2 mW/cm<sup>2</sup> sobre una superficie mayor de 0.2 m<sup>2</sup> . En un modo preferente la longitud de onda máxima de emisión son 420 nm y la fuente luminosa son los LEDs y opcionalmente el equipo puede tener una 20 fuente de luz ultravioleta para producir una óptima pigmentación y un bronceado saludable.

El uso de éste sistema de fototerapia junto con la administración por vía sistémica de curcumina o sus equivalentes terapéuticos tiene mayor eficacia que la 25 producida por las cabinas de UV usadas actualmente.

#### **Descripción detallada de la invención**

Los curcumínicos, en forma de curcumina, extractos alcohólicos de Curcuma (90% curcumínicos) o extractos 30 hidroalcohólicos de Curcuma 12% curcumínicos) , aumentan su eficacia terapéutica in vivo cuando se combina su

administración por vía sistémica con una radiación de luz visible-UV (315-550 nm).

Alternativamente, otros equivalentes terapéuticos o análogos de los curcuminoides descritos en el estado de la técnica, por ejemplo, los descritos en Anand et al Biochem Pharmacol. 2008 Aug 19. [Epub ahead of print], rizomas de Curcuma o curcumina ciclada por la acción de la irradiación aumentarán su eficacia in vivo cuando se administren concomitantemente con una radiación visible-UV.

Cuando se administran por vía oral curcuminoides la combinación luz visible/curcuminoides tiene la misma efectividad en psoriasis moderada- grave que la combinación luz Ultravioleta.

En un modelo murino la luz visible irradiada sobre los ratones combinada con curcumina por vía intraperitoneal produce una inhibición del 70% de la proliferación de las células de carcinoma humano epidérmico (A431). La combinación luz visible-ultravioleta con curcuminoides por vía sistémica será efectiva en el tratamiento de cualquier tipo de tumores por ejemplo, epidérmicos, esófago, duodeno, colon, mama, hígado, riñón o próstata. En el caso de usar la luz visible se podrá utilizar cualquier irradiancia y cualquier tipo de luz, incoherente, polarizada, pulsada o láser por la ausencia de efectos secundarios. En un modo preferente se pueden utilizar irradiancias entre 2 - 300 mW/cm<sup>2</sup> y más preferente irradiancias entre 2-30 mW/cm<sup>2</sup> para irradiar entre 1- 18 J/cm<sup>2</sup>.

La combinación curcuminoides/ luz visible-UV es eficaz terapéuticamente a dosis más bajas que las descritas en el estado de la técnica, por ejemplo 1 mg/kg día en psoriasis por vía oral o 50 mg/Kg día en la

inhibición de tumores en un modelo murino en la administración intraperitoneal.

En un estudio en vitílico la combinación luz UV/curcuminoídes produce una pigmentación en los pacientes 5 tratados sin producir quemaduras, la combinación de curcuminoídes/luz visible más luz UV permitirá la pigmentación homogénea de todos pacientes que sean tratados con curcuminoídes/luz visible.

De esta forma, se pueden desarrollar formulaciones 10 que comprendan al menos un curcuminoide o análogo junto a excipientes aceptables para administración sistémica, y opcionalmente otros principios activos.

Una vez descubierto que existe un fármaco capaz de aumentar su eficacia *in vivo* cuando se administra 15 concomitantemente con luz visible, el experto en la materia puede desarrollar cualquier sistema de fototerapia que comprenda medios para irradiar una longitud de onda visible (400-550 nm) con una irradiancia mayor de 2 mW/cm<sup>2</sup> sobre una superficie mayor a 0.20 m<sup>2</sup>. 20 Como fuentes de luz se pueden utilizar, por ejemplo tubos de descarga, LEDs, luz polarizada, un haz de láseres o la radiación solar filtrada.

Entre los tubos de descarga que emiten en el rango de 400-550 nm con un máximo a 420 nm se pueden citar los 25 tubos Phillips TLK 40W/03 ó Phillips TLK 140W/03. Las dimensiones de los tubos son 60\*4 cm y 140\*4 cm respectivamente. 10 tubos Phillips TLK 40W/03 a una distancia de 45 cm emiten 5500 lx que corresponden una irradiancia de 3 mW/cm<sup>2</sup>. Lógicamente, si la distancia 30 entre la fuente y la superficie irradiada disminuye la irradiancia aumentara. Si un fuente con una irradiancia de 3 mW/cm<sup>2</sup> emite durante 20 minutos dosis radiada serán 3\*20\*60/1000 J/Cm<sup>2</sup>= 3.6 J/cm<sup>2</sup>. Los tubos anteriores se

pueden acoplar sin dificultad a las cabinas de fototerapia actuales que utilizan tubos de descarga de luz UV.

El desarrollo de la tecnología de los LEDs permite 5 obtener radiaciones con un mayor rendimiento lumínico y con una longitud de onda de emisión muy estrecha ( $\pm 5$  nm) y uso en fototerapia. J Invest Dermatol. 2002 Jul;119(1):77-83 utiliza paneles de LED para irradiar una superficie de 30 cm<sup>2</sup> irradiando de 9-11 mW/cm<sup>2</sup>, pero 10 sin especificar la distancia entre la fuente y la placa psoriática. Si disminuye la distancia entre la fuente de emisión la superficie irradiada disminuirá pero la irradiancia aumentará. Irradiando a una distancia de 5 cm es posible conseguir con los LEDs comercializados 15 actualmente irradiancias de 30 mW/cm<sup>2</sup>.

De la misma manera, aumentando el número de paneles de LEDs se aumenta la superficie irradiada, 60 paneles de 12\*25 cm similares al descrito en J Invest Dermatol. 2002 Jul;119(1):77-83 podrían irradiar la toda superficie 20 corporal de un adulto con una irradiancia 30 mW/cm<sup>2</sup> a una distancia de 5 cm para tratar la psoriasis moderada-grave.

Se debe hacer notar que pequeñas variaciones 25 espectrales en la radiación y en los ángulos de incidencia provocan variaciones en las medidas radiométricas.

**Ejemplos:**

I Efecto de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa administrado por vía oral en combinación con luz 30 ultravioleta en psoriasis moderada-grave

Se diseñó un ensayo clínico piloto para el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placas moderada - grave, en los que habían fracasado otros tratamientos

tales como tratamiento con cicloesporina, psoralenos/UVA o corticoides. Los parámetros del estudio fueron:

- Número de pacientes: 22

-Duración del ensayo: 8 semanas// 16 radiaciones UV

5 -Medicación: 24 mg de curcuminoïdes en forma de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa al 12% en curcuminoïdes. Los excipientes utilizados en la formulación fueron: celulosa, estearato magnésico, almidón de maíz, almidón glicolato sódico, hidrógeno 10 fosfato potásico y dióxido de silicio. El pH de una dispersión en agua de un comprimido al 5%(p/v) fue 5.

El extracto de Curcuma se obtuvo según el siguiente proceso: Extracción de los rizomas de Curcuma longa con etanol, evaporación del disolvente y cuantificación del 15 contenido en curcuminoïdes expresados como curcumina; Extracción de los rizomas en la fase anterior con agua y evaporación del disolvente; mezcla de los extractos anteriores para obtener un extracto con 10-15% en curcuminoïdes.

20 -Régimen de administración: 3 comprimidos al día antes de las comidas. (72 mg curcuminoïdes/día)

-Fuente radiación: Cabina PUVA COMBI LIGHT equipada con 32 lámparas de UVA Philips UVA 100 W (315-400 nm máximo 365 nm).

25 -Superficie irradiada: Todo el cuerpo desnudo, excepto los genitales, aproximadamente 2 m<sup>2</sup>

-Dosis: Se realizaron dos sesiones de fototerapia por semana. Inicialmente se irradiaron 2.5 J/cm<sup>2</sup>. La dosis se aumentó en 0.5-1 J/cm<sup>2</sup> hasta conseguir un ligero eritema

30 y posteriormente en 2 J/cm<sup>2</sup> por sesión hasta alcanzar 16 J/cm<sup>2</sup>. Los tiempos de exposición para alcanzar los 16 J/cm<sup>2</sup> fueron 30 minutos aproximadamente.

-Medicación de rescate:

-un emoliente que contiene vitamina B3 para el alivio sintomático de las manifestaciones cutáneas.

-Desloratadina si se presentara prurito.

Los pacientes estudiados tenían fototipo de piel 5 tipo I, II, III, IV. El peso medio de los pacientes era de 70 kg.

La reducción del PASI en las diferentes visitas V1...V16 (2 visitas por semana) se detalla a continuación.

Los pacientes que alcanzaron una reducción del PASI del 10 90% salieron del estudio.

PACIENTE	Reducción PASI																						
	No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
v1	11	36	42	0	15	24	35	25	0	7	20	13	11	17	32	40	34	48	31	53	49	49	
V2	31	51	63	21	43	65	53	35	6	45	17	25	32	21	47	60	61	52	49	54	58	69	
v3	25	36	54	35	35	54	55	54	21	39	39	38	44	54	55	78	82	82	61	60	73	65	
V4	47	41	63	33	44	69	55	26	30	36	36	47	59	45	40	80	83	84	63	75	79	67	
V5	49	50	59	26	47	73	63	42	36	45	51	39	68	66	53	86	85	87	78	75	82	79	
V6	26	56	52	40	47	78	70	42	38	37	72	54	73	73	52	82	89	96	80	78	85	85	
V7	37	67	47	35	69	78	73	52	40	54	79	63	69	73	62	88	93		84	79	87	85	
V8	45	67	59	69	69	78	80	67	48	42	77	37	69	77	62	89			85	85	92	88	
V9	57	67	64	67	73	92	80	67	46	50	76	63	69	79	70	89			91	87		93	
V10	76	73	71	68	66		93	83	44	67	78	67	82	82	70	90			88				
V11	80	77	74	80	69			81	47	57	86	69	82	85	76	91			90				
V12	79	77	77	74	80			80	59	69	82	82	89	84	80								
V13	79	81	84	77	87			80	70	70	82	86	91	87	80								
V14	79	87	82	75	89			83	70	66	89	87		86	81								
V15	81	81	82	77	89			87	75	78	86	85		88	82								
V16	91	89	87	88	93			93	76	86	94	87		88	82								

A título de ejemplo, las dosis irradiadas a los pacientes 1, 2, 3 y 9 fueron:

Paciente	1	2	3	9	Paciente	1	2	3	9
Fototipo	III	II	I	IV	fototipo	III	II	I	IV
visita 1	2,5	2,5	2,5	2,5	visita 10	15,5	16	15,5	15
visita 2	3,5	3,5	3,5	3,5	visita 11	16	16	16	15,5
Visita3	4,5	4,5	4,5	4	visita 12	16	16	16	16
visita 4	5,5	5,5	5,5	5	visita 13	16	16	16	16
visita 5	5,5	7,5	6,5	6	visita 14	16	16	16	16
visita 6	7,5	9,5	8,5	8	visita 15	16	16	16	16
visita 7	9,5	11,5	10,5	10	visita 16	16	16	16	16
visita 8	11,5	13,5	12,5	12					
Visita 9	13,5	15,5	14,5	14					

Los 22 pacientes alcanzaron la radiación de 16 J/cm<sup>2</sup> y las dosis acumuladas fueron del orden de 170 - 180 5 J/cm<sup>2</sup>.

Ningún paciente abandonó el tratamiento y la radiación fue bien tolerada no manifestándose reacciones fototóxicas de gravedad, solamente a un paciente se le administró un comprimido de desloratadina 5 mg.

10 Despues de la 7<sup>a</sup> sesión de fototerapia, los pacientes mostraban un bronceado saludable sin manchas ni hiperpigmentaciones. En ningún caso aparecieron hiperpigmentaciones.

Los parámetros hepáticos fueron los normales y no se 15 estimó hepatotoxicidad. Se observó un aumento en la serie roja.

Terminado el tratamiento, los pacientes se encontraron satisfechos con la terapia y confesaron que había aumentado su autoestima, optimismo y sus relaciones 20 personales habían mejorado.

Los resultados anteriores muestran el potencial de la curcumina, curcumoides, metabolitos o profármacos de los mismos como filtro solar contra la radiación visible-

ultravioleta, es decir, no se producen hiperpigmentaciones en los fototipos III y IV y se evita la aparición de eritema y léntigo en los fototipos de piel clara.

5 A mitad del ensayo, 4 semanas y con sólo 8 sesiones de fototerapia, el 50 % de los pacientes alcanzaron una reducción del PASI mayor al 75%. La eficacia a mitad del tratamiento es similar a la eficacia con Efalizumab en doce semanas sin efectos secundarios.

10 La reducción del PASI para todos los pacientes alcanzó el 80%.

II Efecto de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa administrado por vía oral en combinación con luz visible en psoriasis moderada grave

15 Los parámetros fueron:

- Número de pacientes: 10

-Duración del ensayo: 8 semanas// 16 radiaciones luz visible

20 -Medicación: 24 mg de curcuminoïdes en forma de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa al 12% en curcuminoïdes. Los excipientes utilizados en la formulación fueron: celulosa, estearato magnésico, almidón de maíz, almidón glicolato sódico, hidrógeno fosfato potásico y dióxido de silicio. El pH de una dispersión en agua de un comprimido al 5%(p/v) fue 5. El extracto de Curcuma se obtuvo de la misma forma que en el estudio citado anteriormente.

25 -Régimen de administración: 3 comprimidos al día antes de las comidas. (72 mg curcuminoïdes/día)

30 -Fuente radiación: Lámpara Philips TLK 40W/03 5500 visible-light 100\*40 W) 400-550 nm, emisión máxima 420 nm

-Superficie irradiada: 100\*60\*4 cm = 2.4 m2.Sobre el cuerpo desnudo.

-Dosis: Se realizaron dos sesiones de fototerapia por semana. La dosis irradiada fue de 18 J/cm<sup>2</sup>, tiempo irradiación 1 hora 40 minutos.

-Medicación de rescate:

5 -un emoliente que contiene vitamina B3 para el alivio sintomático de las manifestaciones cutáneas.

-Desloratadina si se presentara prurito.

Los pacientes estudiados tenían fototipo de piel tipo II y III. El peso medio de los pacientes era de 10 70 kg.

La reducción del PASI en las diferentes visitas (V1, V2, ... V16) (2 visitas por semana) se detalla a continuación. Los pacientes que alcanzaron una reducción del PASI del 90% salieron del estudio.

15

#### Reducción PASI

##### Paciente

VISITA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
V1	23	17	48	30	40	42	37	25	0	30
V2	25	40	54	42	35	50	49	54	12	42
V3	31	38	63	61	44	57	65	46	25	57
V4	39	50	77	62	47	69	69	66	26	66
V5	47	70	80	70	47	75	81	72	39	73
V6	56	78	83	68	69	79	83	72	45	67
V7	45	78	85	69	69	78	86	77	48	67
V8	68	79	89	70	75	88	87	79	59	78
V9	65	86	92	78	79	93	91	83	65	83
V10	70	82		80	85			85	73	85
V11	79	85		84	85			80	76	86
V12	79	84		87	91			84	80	95
V13	79	87		85				87	84	
V14	82	81		86				88	84	
V15	85	89		88				88	86	
V16	85	90		89				88	87	

Los resultados obtenidos indican que se alcanza la misma eficacia terapéutica utilizando luz visible que luz ultravioleta. Todos los pacientes redujeron el PASI al 80% antes de las 8 semanas de tratamiento.

5 El tratamiento fue bien tolerado y no se administraron anti histamínicos, ni corticoides

III Efecto de un extracto alcohólico de Curcuma longa administrado por vía oral en combinación con luz visible en psoriasis moderada grave

10 Se realizó un estudio clínico sobre 4 pacientes, edad media 48 años, peso medio 68 Kg., diagnosticados de psoriasis moderada-grave.

Los criterios diagnósticos fueron el PASI sobre una placa de 30-35 cm<sup>2</sup> en espalda o glúteos.

15 Las irradiaciones se realizaron con una lámpara de LEDs emisión máxima a 420 nm a una distancia de 5 cm una irradiancia de 30 mW/cm<sup>2</sup>. La superficie irradiada fueron 40 cm<sup>2</sup>.

20 Tras la visita de inclusión en las que se realizaron las analíticas y electrocardiograma se incluyen los pacientes, de cada paciente se eligió la placa más significativa con una superficie entre 30-35 cm<sup>2</sup>.

25 Los pacientes recibieron 280 miligramos de curcuminoïdes en una sola cápsula al día, en forma de un extracto alcohólico al 90% en curcuminoïdes. A la semana de la primera toma se iniciaron las irradiaciones en la placa seleccionada y las irradiaciones continuaron 2 veces por semana. La dosis inicial irradiada fue 2 J/cm<sup>2</sup> y se fue aumentando progresivamente hasta alcanzar 16 J/cm<sup>2</sup>.

30 Los cuatro pacientes alcanzaron una reducción del PASI del 90% respecto al inicial a la octava semana en la placa irradiada.

IV Efecto de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa administrado por vía oral en combinación con luz ultravioleta en vitílico

Seis pacientes afectados se vitílico fueron tratados 5 con 3 comprimidos al día de un extracto hidroalcohólico de Curcuma (72 mg curcumoides/día) e irradiando en una cabina de UVA (315-400 nm, máximo 365 nm). La dosis inicial fue 1 J/cm<sup>2</sup> y se fue aumentando en 2 J/cm<sup>2</sup> hasta 7 J/cm<sup>2</sup> y las últimas sesiones se irradiaron 10 8 J/cm<sup>2</sup>.

-Paciente 1 Vitílico generalizado, gran afectación facial. 8 sesiones de fototerapia. Se produce un rápido aumento del bronceado, sin eritema ni quemaduras.

-Paciente 2. Vitílico, afectación en manos, barbilla y 15 piernas. 8 sesiones de fototerapia sobre las manos de 12 J/cm<sup>2</sup>. Aparecen en bordes de algunas manchas focos de pigmentos.

-Paciente 3 Vitílico extenso asociado a fibromialgia y a 20 trastorno tiroideo. 8 sesiones de fototerapia. Inicia movimiento pigmentario en el cuello. Buen bronceado.

-Paciente 4. Vitílico extenso 8 sesiones de fototerapia. Hipotiroidismo. Aumento rápido del bronceado sin quemaduras. Aparición de pigmento en la zona del abdomen.

-Paciente 5. Vitílico extenso con gran afectación facial. 25 8 sesiones de fototerapia. Buen bronceado sin quemaduras. Aparición de pigmento en cara y cuello.

-Paciente 6. Vitílico extenso con gran afectación facial. 8 sesiones de fototerapia. Buen bronceado. Vitílico de localización articular. Presencia de nidos pigmentarios 30 en codos.

V. Efecto de la curcumina administrada intraperitonealmente en la inhibición del crecimiento tumoral en ratones

5\*10<sup>6</sup> células A431 (carcinoma epidérmico humano) fueron inyectadas subcutáneamente en los flancos derecho e izquierdo de ratones atípicos (NMRI) de 5-6 semanas y 20-24 g. Los ratones fueron alimentados en condiciones libres de patógenos. Los animales fueron alimentados *ad libitum* con comida esterilizada. Los animales fueron esterilizados con ketamina/xylazina. Para el tratamiento, 5 mg de curcumina se disolvieron primero en 50 µl de etanol, se diluyeron en 2 ml de una solución al 1% de metilcelulosa y se esterilizaron. Los ratones fueron alimentados por vía intraperitoneal 2 veces al día con 200 µl de solución o con metilcelulosa sola. 50 mg curcuminoides/kg día.

15 Un grupo de ratones (curcumina y metilcelulosa) tras la inyección fueron irradiados durante 20 minutos con 5500 lx. El sistema de irradiación estaba formado por 10 lámparas Phillips TLK 40W/03 (60 cm longitud \*4 cm diámetro), a una distancia de 45 cm. Las lámparas tenían 20 un rango de emisión entre 400-550 nm con un máximo a 420 nm.

Los grupos de control, grupo metilcelulosa y grupo de curcumina sin irradiar, fueron protegidos de la luz después de una hora de la inyección. El tumor fue medido 25 inicialmente y a los 10-12 días, posteriormente el volumen del tumor y el peso se determinó 2 veces por semana. Al final del experimento 29 días, los animales fueron anestesiados y sacrificados.

Los resultados muestran que sólo el grupo tratado 30 con curcumina/luz mostró una diferencia significativa en la inhibición del crecimiento tumoral comparado con el grupo de control. El volumen medio del tumor a los 12 días se redujo al 70% en comparación con los grupos de

control. El volumen del tumor del grupo tratado con curcumina, pero sin radiar, no produjo ninguna disminución significativa ( $p=0.16$ ), es decir que la luz visible aumenta la efectividad *in vivo* de los 5 curcuminoïdes.

**Reivindicaciones**

1. Equipo para fototerapia que comprende medios para emitir una radiación de luz visible (400- 550 nm) sobre una superficie mayor de 0.20 m<sup>2</sup> y una irradiancia mayor de 2 mW/cm<sup>2</sup>.
- 5 2. Equipo para fototerapia según la reivindicación 1 caracterizada porque adicionalmente contiene una fuente de luz ultravioleta.
- 10 3. Equipo según la reivindicación 1 caracterizado porque la fuente luminosa tiene un máximo de emisión a 420 nm.
4. Equipo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque la fuente luminosa 15 son LEDs.
5. Equipo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque la superficie irradiada son 1.0 - 2.0 m<sup>2</sup>.
6. Equipo según cualquiera de las reivindicaciones 20 anteriores caracterizado porque la irradiancia es menor de 300 mW/cm<sup>2</sup>.
7. Método para la fabricación de los equipos descritos en las reivindicaciones 1-6.
8. Uso de los equipos según la reivindicaciones 1-6 25 caracterizados porque el agente fotosensibilizante comprende curcumina o sus equivalentes terapéuticos, tales como curcumoides, tetrahidrocircumina, metabolitos, profármacos, rizomas de Curcuma o extractos de Curcuma.
- 30 9. Uso según la reivindicaciones 8 en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como psoriasis, lichen o cáncer y vitílico.

10. Uso según la reivindicación 8 para reducir el PASI de los pacientes psoriáticos en más del 75% tras ser irradiados con 1-18 J/cm<sup>2</sup> en más del 80% de los pacientes psoriáticos, con una probabilidad del 80%.
- 5
11. Método para aumentar la eficacia terapéutica de la curcumina o sus equivalentes terapéuticos cuando se administran por vía sistémica a un mamífero caracterizado porque el mamífero es irradiado con una dosis mayor de 1 J/cm<sup>2</sup> de luz visible-UV( 315-10 550 nm)
12. Método según la reivindicación 11 caracterizado porque la radiación es luz visible con un máximo de emisión a 420 nm.
- 15 13. Método según las reivindicaciones 11-12 caracterizado porque la dosis de curcumina equivalente administrada por vía sistémica son 1-40 mg/Kg\*día.
14. Método según las reivindicaciones 11-13 caracterizado porque los curcuminoides están presentes en forma un extracto de Curcuma longa.
- 20
15. Método según la reivindicación 11-14 para el tratamiento de enfermedades proliferativas
- 25
16. Método según las reivindicaciones 11-15 caracterizado porque el mamífero sufre psoriasis moderada-grave y se irradian las placas psoriáticas.
17. Método según la reivindicación 16 caracterizado porque la superficie irradiada es mayor al 10% de la superficie corporal del paciente.
- 30

18. Método según la reivindicación 17 caracterizado porque la superficie irradiada son 0.1 m<sup>2</sup>.

19. Método según la reivindicación 15 para el tratamiento tumores.

5 20. Kit formado por una composición de administración sistémica que comprende al menos un curcuminoide y una fuente de luz visible que irradie al menos 2 mW/cm<sup>2</sup>.

10 21. Uso de los curcumina, curcuminoïdes, metabolitos de los mismos o profármacos de la curcumina para la fabricación de una formulación de administración por vía sistémica, junto a excipientes farmaceúticamente, para el tratamiento de tumores cuando es administrada concomitantemente con una 15 radiación visible.

20 22. Composición farmacéutica que comprende al menos un curcuminoide, excipientes aceptables para la administración sistémica caracterizada porque la dosis diaria de curcmuninoide por peso del paciente es 1 mg/ kg.

23. Vestido que comprende filtros para absorber la radiación solar excepto las longitudes de onda de 400-430 nm que son trasmitidas e irradiadas sobre el paciente.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2008/000787

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES,EPODOC,WPI,NPL,EMBASE, BIOSIS,HCAPLUS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1133992 A1 (ASAC COMPAÑIA DE BIOTECNOLOGIA E INVESTIGACION, S.A.) 19.09.2001, paragraphs [0050-0055], [0083-0090], [0095]; examples 7,8.	20,22,23
X	WO 03039452 A2 (THE QUIGLEY CORPORATION) 15.05.2003, example 1.	22
X	US 6440468 B1 (A.S.A.C. PHARMACEUTICAL INTERNATIONAL, A.I.E.) 27.08.2002, column 3, lines 52-65.	22
Y	DUJIC, J. et al., Low Concentrations of Curcumin Induce Growth Arrest and Apoptosis in Skin Keratinocytes Only in Combination with UVA or Visible Light, J. Investigative Dermatology, 2007, Vol.127, pgs. 1992-2000.	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition, or other means	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search <b>06 May 0209 (06.05.0209)</b>	Date of mailing of the international search report <b>(20/05/2009)</b>
Name and mailing address of the ISA/ O.E.P.M.  Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. Facsimile No. +34 91 3495304	Authorized officer <b>M. García Poza</b>  Telephone No. +34 91 349 55 68

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/ES 2008/000787

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CASACCI, M., et al., Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo-a multicentre controlled strudy, JEADV, 2007, Vol. 21, pgs. 956-963, paragraph "Phototherapy sources".	1-18
Y	SHEHZAD, T., et al. Efficacy of Concitant Use of PUVA and Methotrexate in Disease Clearance Time in Plaque Type Psoriasis, J. Pakistan Medical Association, 2004, Vol. 54, pgs. 453-455, paragraph "Patients and Methods".	1-18
A	BISSONNETTE, R., et al., Systemic Photodynamic therapy with Aminolevulinic Acid Induces Apoptosis in Lesional T Lymphocytes of Psoriatic Plaques, J. Investigative Dermatology, 2002, Vol.119, pgs. 77-83, paragraph "Materials and Methods".	1-23
A	US 5897865 A (VAN BICH, N.) 27.04.1999, the whole document.	1-23

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2008/000787

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1133992 A	19.09.2001	WO 0121185 A CA 2351482 A ES 2154615 AB ES 2154610 AB AU 7525300 A ES 2157862 AB JP 2003509464 T US 2004126442 A US 7220438 B US 6841177 B	29.03.2001 29.03.2001 01.04.2001 01.04.2001 24.04.2001 16.08.2001 11.03.2003 01.07.2004 22.05.2007 11.01.2005
WO 03039452 A	15.05.2003	CA 2465945 A US 2003105031 A US 2003105027 A US 2003103954 A US 7435725 B US 2003103953 A US 6753325 B WO 03051287 A US 2003118536 A CA 2465888 A AU 2002365155 A AU 2002365155 B MXPA 04004377 A MXPA 04004376 A EP 1505984 A JP 2005510509 T EP 1536801 A CN 1630521 A CN 1635907 A JP 2005528333 T ZA 200403365 A ZA 200403364 A NZ 532775 A AU 2002309615 B NZ 532774 A	15.05.2003 05.06.2003 05.06.2003 05.06.2003 14.10.2008 05.06.2003 22.06.2004 26.06.2003 26.06.2003 26.06.2003 30.06.2003 18.10.2007 11.08.2004 11.08.2004 16.02.2005 21.04.2005 08.06.2005 22.06.2005 06.07.2005 22.09.2005 31.05.2006 25.10.2006 27.10.2006 18.10.2007 29.08.2008
US 6440468 B	27.08.2002	WO 9603999 A ES 2081264 AB EP 0726074 AB ES 2092452 AB JP 9503528 T JP 3048642 B ES 2103689 AB DK 726074 T PT 726074 E ES 2197203 T DE 69531146 T	15.02.1996 16.02.1996 14.08.1996 16.11.1996 08.04.1997 05.06.2000 16.09.1997 06.10.2003 31.10.2003 01.01.2004 03.06.2004
US 5897865 A	27.04.1999	US 6048533 A	11.04.2000 11.04.2000

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2008/000787

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
			11.04.2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2008/000787

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

***A61K 36/9066*** (2006.01)

***A61P 17/06*** (2006.01)

***A61P 35/00*** (2006.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ ES 2008/000787

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

### Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

### B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, HCPLUS

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	EP 1133992 A1 (ASAC COMPAÑIA DE BIOTECNOLOGIA E INVESTIGACION, S.A.) 19.09.2001, párrafos [0050-0055], [0083-0090], [0095]; ejemplos 7,8.	20,22,23
X	WO 03039452 A2 (THE QUIGLEY CORPORATION) 15.05.2003, ejemplo 1.	22
X	US 6440468 B1 (A.S.A.C. PHARMACEUTICAL INTERNATIONAL, A.I.E.) 27.08.2002, columna 3, líneas 52-65.	22
Y	DUJIC, J. et al., Low Concentrations of Curcumin Induce Growth Arrest and Apoptosis in Skin Keratinocytes Only in Combination with UVA or Visible Light, J. Investigative Dermatology, 2007, Vol.127, págs. 1992-2000.	1-18

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

“A”	Categorías especiales de documentos citados: documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	“T”	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
“E”	solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	“X”	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
“L”	documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	“Y”	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
“O”	documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	“&”	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
“P”	documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

06 Mayo 0209 (06.05.0209)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

20 de Mayo de 2009 (20/05/2009)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

M. García Poza

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Nº de teléfono +34 91 349 55 68

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2008/000787

C (continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
Y	CASACCI, M., et al., Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo-a multicentre controlled strudy, JEADV, 2007, Vol. 21, págs. 956-963, apartado "Phototherapy sources".	1-18
Y	SHEHZAD, T., et al. Efficacy of Concitant Use of PUVA and Methotrexate in Disease Clearance Time in Plaque Type Psoriasis, J. Pakistan Medical Association, 2004, Vol. 54, págs. 453-455, apartado "Patients and Methods".	1-18
A	BISSONNETTE, R., et al., Systemic Photodynamic therapy with Aminolevulinic Acid Induces Apoptosis in Lesional T Lymphocytes of Psoriatic Plaques, J. Investigative Dermatology, 2002, Vol.119, págs. 77-83, apartado "Materials and Methods".	1-23
A	US 5897865 A (VAN BICH, N.) 27.04.1999, todo el documento.	1-23

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional Nº

PCT/ES 2008/000787

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
EP 1133992 A	19.09.2001	WO 0121185 A CA 2351482 A ES 2154615 AB ES 2154610 AB AU 7525300 A ES 2157862 AB JP 2003509464 T US 2004126442 A US 7220438 B US 6841177 B	29.03.2001 29.03.2001 01.04.2001 01.04.2001 24.04.2001 16.08.2001 11.03.2003 01.07.2004 22.05.2007 11.01.2005
WO 03039452 A	15.05.2003	CA 2465945 A US 2003105031 A US 2003105027 A US 2003103954 A US 7435725 B US 2003103953 A US 6753325 B WO 03051287 A US 2003118536 A CA 2465888 A AU 2002365155 A AU 2002365155 B MXPA 04004377 A MXPA 04004376 A EP 1505984 A JP 2005510509 T EP 1536801 A CN 1630521 A CN 1635907 A JP 2005528333 T ZA 200403365 A ZA 200403364 A NZ 532775 A AU 2002309615 B NZ 532774 A	15.05.2003 05.06.2003 05.06.2003 05.06.2003 14.10.2008 05.06.2003 22.06.2004 26.06.2003 26.06.2003 26.06.2003 30.06.2003 18.10.2007 11.08.2004 11.08.2004 16.02.2005 21.04.2005 08.06.2005 22.06.2005 06.07.2005 22.09.2005 31.05.2006 25.10.2006 27.10.2006 18.10.2007 29.08.2008
US 6440468 B	27.08.2002	WO 9603999 A ES 2081264 AB EP 0726074 AB ES 2092452 AB JP 9503528 T JP 3048642 B ES 2103689 AB DK 726074 T PT 726074 E ES 2197203 T DE 69531146 T	15.02.1996 16.02.1996 14.08.1996 16.11.1996 08.04.1997 05.06.2000 16.09.1997 06.10.2003 31.10.2003 01.01.2004 03.06.2004
US 5897865 A	27.04.1999	US 6048533 A	11.04.2000 11.04.2000

## INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2008/000787

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
			11.04.2000

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ ES 2008/000787

## CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K 36/9066** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)