

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
23 de diciembre de 2010 (23.12.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/146212 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C30B 29/30 (2006.01) **A61K 50/00** (2006.01)
C30B 29/32 (2006.01) **A61N 1/00** (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2010/070399

(22) Fecha de presentación internacional:

15 de junio de 2010 (15.06.2010)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 200930311 15 de junio de 2009 (15.06.2009) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (UAM)** [ES/ES]; Ciudad Universitaria de Cantoblanco, C/ Einstein, 3, E-28049 Madrid (ES). **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **BLÁZQUEZ, Alfonso** [ES/ES]; Universidad Autónoma De Madrid (uam), Ciudad Universitaria de Cantoblanco, C/ Einstein, 3, E-28049 Madrid (ES). **STOCKERT COSSU, Juan Carlos** [ES/ES]; Centro De Investigaciones Biológicas (cib), C/ Ramiro de Maeztu, 9, E-28040 Madrid (ES). **JUANRRANZ DE LA FUENTE, Ángeles** [ES/ES]; Universidad Autónoma De Madrid (uam), Ciudad Universitaria de Cantoblanco, C/ Einstein, 3, E-28049 Madrid (ES). **CARRASCOSA RICO, Mercedes** [ES/ES]; Universidad Autónoma De Madrid (uam), Ciudad Universitaria de Cantoblanco, C/ Einstein, 3, E-28049 Madrid (ES). **GARCÍA CABAÑES, Ángel**

[ES/ES]; Universidad Autónoma De Madrid (uam), Ciudad Universitaria de Cantoblanco, C/ Einstein, 3, E-28049 Madrid (ES). **AGULLÓ LÓPEZ, Fernando** [ES/ES]; Universidad Autónoma De Madrid (uam), Ciudad Universitaria de Cantoblanco, C/ Einstein, 3, E-28049 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta de Rubén Dario, 4, E-28010 Madrid (ES).

(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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: COMPOUND FOR PRODUCING A PHOTOTHERAPY DRUG

(54) Título : COMPUESTO PARA LA ELABORACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE FOTOTERAPIA

(57) Abstract: The present invention relates to use, in bulk, of a compound with photovoltaic effects for producing a phototherapy drug for preventing or treating a medical disorder such as, for example, a tumour or cancer, an inflammatory and/or autoimmune disease, a medical disorder associated with angiogenesis or with an abnormal or unwanted myoendothelial proliferation, fibrosis or a medical disorder associated with fibrosis, and for preventing or treating a dermatological disorder or disease or for treating an infectious disease of viral, fungal, bacterial or parasitic origin.

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



WO 2010/146212 A1

COMPUESTO PARA LA ELABORACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE FOTOTERAPIA.

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

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

En la actualidad existen diversos procedimientos para tratar patologías que cursan con una excesiva proliferación celular, tales como tumores o placas ateroscleróticas, mediante el uso de compuestos que presentan citotoxicidad al absorber radiación luminosa. Estos compuestos forman la base de la denominada fotoquimioterapia, entendida ésta en sentido general. La variante más conocida y desarrollada de la fotoquimioterapia es la terapia fotodinámica (MacDonald y Dougherty. 2001. J. Porphyrins Phthalocyanines, 5, 105-129). Se basa en la administración de un compuesto inocuo, su posterior acumulación en las células que se desea eliminar y la activación de la acción citotóxica cuando el compuesto absorbe radiación en el rango del ultravioleta-visible-infrarrojo. Para la adecuada acción del efecto fotodinámico es necesaria la presencia de oxígeno molecular en la diana celular a tratar. El oxígeno molecular es el aceptor final de electrones de una serie de reacciones redox que dañan a los componentes celulares. La fotoquimioterapia con radiación ultravioleta A (UVA) se fundamenta en la fotoquímica de determinados compuestos, entre los que destacan los psoralenos, que establecen uniones covalentes con el ADN celular tras absorber fotones en la región UVA

(Hönigsmann. 2001. Clinical and Experimental Dermatology, 26, 343-350; Oliven y Shechter. 2001. Blood Reviews, 15, 103-108; Carneiro et al. 2004. J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 76, 49-53). Sin embargo, puede dar lugar a peligrosas alteraciones genéticas si la célula tratada no recibe daño suficiente como para ser destruida. Estos dos procedimientos comentados presentan la ventaja de dañar selectivamente el área deseada, ya que sólo se produce toxicidad en la región iluminada.

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

El efecto fotovoltaico en volumen (EFV) permite la generación de campos y corrientes eléctricas tras la absorción de fotones por parte de ciertos materiales (Glass et al. Appl. Phys. Lett., 25(4), 233-235; Buse et al. 1997. Appl. Phys. B, 64, 273-291; Sturman et al. 2008. Phys. Rev. B, 78, 245114). Es debido a la excitación de electrones desde la banda de valencia o una impureza (como átomos de hierro) hasta la banda de conducción de determinados materiales (como niobatos, titanatos o tantalatos). Estos materiales presentan un eje de polarización espontánea debido al cual los electrones excitados tienden a migrar preferentemente en una dirección del cristal. No es preciso aplicar campo externo alguno para obtener este fenómeno. La acumulación de cargas eléctricas en extremos opuestos del eje polar del cristal supone el establecimiento de un campo eléctrico interno, denominado campo fotovoltaico. Este campo aumenta hasta que el contracampo generado por la carga acumulada impide la llegada de nuevos electrones. En ese momento el campo no aumenta (campo de saturación) pero tampoco disminuye mientras una fuente luminosa aporte energía. El campo de saturación máximo en niobato de litio dopado con hierro ($\text{LiNbO}_3:\text{Fe}$) se estima

en torno a 10^7 V/m, lo que permite alcanzar, en determinadas circunstancias, incluso el límite de rotura dieléctrica del aire con la generación de pequeños arcos voltaicos (Grousseau et al. 1983. J.Appl. Phys., 54(6), 3012-3016; Falk et al. 2007. Appl. Phys. B, 87, 119-122).

5

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

15

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

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

25

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

30

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

El efecto fotovoltaico en volumen (EFV) permite la generación de campos y corrientes eléctricas tras la absorción de fotones por parte de ciertos materiales debido a la excitación de electrones desde la banda de valencia o una impureza (como, por ejemplo, pero sin limitarse, átomos de hierro) hasta la banda de conducción de determinados materiales (como, por ejemplo, pero sin limitarse, niobatos, titanatos o tantalatos). Estos materiales se caracterizan por presentar un eje de polarización espontánea debido al cual los electrones excitados tienden a migrar preferentemente en una dirección del cristal. No es preciso aplicar campo externo alguno para obtener este fenómeno. La

acumulación de cargas eléctricas en extremos opuestos del eje polar del cristal supone el establecimiento de un campo eléctrico interno, denominado campo fotovoltaico. Este campo aumenta hasta que el contracampo generado por la carga acumulada impide la llegada de nuevos electrones. En ese momento el
5 campo no aumenta (campo de saturación) pero tampoco disminuye mientras una fuente luminosa aporte energía.

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

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

20

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

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

lista que comprende: escandio, itrio, lutecio, titanio, circonio, hafnio, vanadio, niobio, tántalo, cromo, molibdeno, wolframio, manganeso, renio, hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, paladio, platino, cobre, plata, oro o zinc. Más preferiblemente, el metal de transición se selecciona de la lista que
5 comprende: cobre o hierro.

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

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

20

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

25 En primer lugar, el propio campo puede afectar el delicado equilibrio que mantiene el potencial de membrana de la célula viva. Este potencial de membrana es debido al bombeo selectivo de iones por parte de la célula. Este bombeo no es espontáneo y depende de energía. Existen canales de iones en la membrana celular que son sensibles a cambios del potencial a ambos lados
30 de la membrana celular. Un campo eléctrico externo, continuo o alterno, puede modificar el tránsito de iones a través de estos canales, dando como resultado una alteración grave de la composición interna del medio celular y, en

condiciones adecuadas, la muerte de la célula.

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

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

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

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

excesivo de células del sistema inmune, o en el tratamiento de enfermedades infecciosas, donde puede servir para eliminar el tejido dañado.

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

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

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

La muerte celular viene generada por una modificación eléctrica y/o química del medio y de las estructuras celulares, por lo que el material genético de la célula no resultaría dañado, a diferencia de lo que ocurre en la fotoquimioterapia con UVA. Aunque esta fotoquimioterapia es también independiente de la presencia de oxígeno molecular, provoca la muerte celular por daño directo al material genético. Si la célula no muere la terapia puede generar importantes

mutaciones capaces de provocar tumores con el paso del tiempo. También tiene esta desventaja la quimioterapia clásica. La metodología propuesta con partículas fotovoltaicas no provocaría daños al material genético de la célula, presentando la ventaja de reducir el riesgo de inducción tumoral a medio y
5 largo plazo.

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

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

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

Tumores o cánceres de cabeza y cuello son, por ejemplo, pero sin limitarnos,
30 un tumor o un cáncer de labio, un tumor o un cáncer de cavidad oral, un tumor o un cáncer de glándula salival, un tumor o un cáncer de cavidad nasal y de seno paranasal, un tumor o un cáncer de orofaringe, un tumor o un cáncer de

hipofaringe, un tumor o un cáncer de laringe, un tumor o un cáncer de nasofaringe, o un cáncer escamoso metastásico del cuello con tumor primario oculto. Tumores o cánceres del aparato digestivo son, por ejemplo, pero sin limitarnos, un tumor o un cáncer de esófago, un tumor o un cáncer de estómago, un tumor o un cáncer de intestino delgado, un tumor o un cáncer de duodeno, un tumor o un cáncer de colon, un tumor o un cáncer de recto, un tumor o un cáncer de ano, un tumor o un cáncer de hígado, un tumor o un cáncer de vesícula biliar, un tumor o un cáncer de las vías biliares extrahepáticas, o un tumor o un cáncer de páncreas. Tumores o cánceres del sistema nervioso son, por ejemplo, pero sin limitarnos, un astrocitoma, un glioblastoma, un xantoastrocitoma, un oligodendroglioma, un oligoastrocitoma, un ependimoma, un subependimoma, un astroblastoma, un glioma, un gangliocitoma, un ganglioglioma, un neurocitoma, un liponeurocitoma, un paraganglioma, un ependimoblastoma, un meduloblastoma, un tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, un pineoblastoma, un pinealocitoma, un papiloma o un carcinoma del plexo coroideo, un meningioma, un hemangiopericitoma, un germinoma, un teratoma, un tumor del saco vitelino, un carcinoma embrionario, un coriocarcinoma, un tumor mixto de células germinales, un adenoma o un carcinoma de la hipófisis, un craneofaringioma, un hemangioblastoma, un schwannoma. Tumores o cánceres el sistema urinario son, por ejemplo, pero sin limitarnos, un tumor o un cáncer de célula renal, un tumor o un cáncer de vejiga, un tumor o un cáncer de células de transición de la pelvis renal y del uréter, o un tumor o un cáncer de uretra. Tumores o cánceres ginecológicos son, por ejemplo, pero sin limitarnos, un tumor o un cáncer de ovario, un tumor o un cáncer de cuello de útero, un tumor o un cáncer de vagina o un tumor o un cáncer de vulva. Ejemplos de tumores o cánceres del aparato genital masculino son, por ejemplo, un tumor o un cáncer de próstata, un tumor o un cáncer de testículo o un tumor o un cáncer de pene. Ejemplos de tumores o cánceres del aparato respiratorio son, por ejemplo, un tumor o un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un tumor o un cáncer de pulmón de células pequeñas o un mesotelioma maligno. Tumores o cánceres del sistema endocrino son, por ejemplo, un tumor o un cáncer de tiroides, un

tumor o un cáncer de paratiroides, un tumor o un cáncer de la glándula pituitaria, un tumor o un cáncer de la corteza suprarrenal, un tumor o un cáncer de células de los islotes del páncreas endocrino o un feocromocitoma. Son sarcomas, por ejemplo, pero sin limitarnos, un fibrosarcoma, un histiocitoma, un dermatofibrosarcoma, un liposarcoma, un rabdomiosarcoma, un leiomiomasarcoma, un sarcoma fusocelular, un hemangiosarcoma, un sarcoma de Kaposi, un linfangiosarcoma, un sarcoma sionovial, un neurofibrosarcoma, un condrosarcoma o un osteosarcoma. Son tumores o cánceres de piel no melanoma, por ejemplo, pero sin limitarnos, un tumor o un cáncer de células basales, un tumor o un cáncer de células escamosas o un tumor o un cáncer de células de Merkel. Son neoplasias del tejido hematopoyético o linfoide, por ejemplo, pero sin limitarnos, un linfoma o una leucemia linfoblástica de célula precursora B, un linfoma o una leucemia de célula periférica B, un linfoma o una leucemia linfoblástica de células precursoras T, un linfoma o una leucemia de células periféricas T, un linfoma o una leucemia de células NK, un linfoma de Hodgkin, una neoplasia de histiocitos, una neoplasia de células dendríticas, una leucemia mieloide aguda, una leucemia linfoblástica aguda, una leucemia aguda bifenotípica o un síndrome mielodisplásico.

Una realización más preferida de este aspecto de la invención, se refiere al uso del compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de un tumor o un cáncer que se selecciona de la lista que comprende: tumor o cáncer de cabeza y cuello, tumor o cáncer del aparato digestivo, tumor o cáncer del sistema nervioso, tumor o cáncer del sistema urinario, tumor o cáncer de mama, tumor o cáncer del aparato genital masculino, tumor o cáncer del aparato respiratorio, sarcoma, retinoblastoma o tumor o cáncer de piel no melanoma.

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

- basales, un tumor o un cáncer de células escamosas, enfermedad de Paget de la mama, enfermedad de Bowen, un tumor o un cáncer de esófago, un tumor o un cáncer de estómago, un tumor o un cáncer de esófago de duodeno, un tumor o un cáncer de colon, un tumor o un cáncer de recto, un tumor o un
- 5 cáncer hepatobiliar, un glioma, un astrocitoma, un glioblastoma, un ependimoma, un cáncer de pulmón, un cáncer de mama, un cáncer de cavidad oral, un cáncer de cavidad nasal, un cáncer de faringe, un cáncer de laringe, un cáncer de vejiga, un cáncer de próstata o un sarcoma de Kaposi.
- 10 El término “enfermedades inflamatorias”, tal y como se utiliza en la presente descripción, se refiere a aquellas en las que tienen lugar lesiones causadas por una reacción inmunitaria o una reacción inflamatoria del organismo. Algunos ejemplos de enfermedades inflamatorias son, por ejemplo, pero sin limitarse
- 15 conjuntivitis, iritis, uveítis, vitritis, escleritis, retinitis, otitis, mastoiditis, rinitis, laberintitis, sinusitis, faringitis, tonsilitis, bronquitis, neumonía, bronconeumonía, pleuritis, mediastinitis, endocarditis, tromboflebitis, sinovitis, osteomielitis, poliarteritis, nefritis, cistitis, estomatitis, esofaguitis, gastritis, colitis, apendicitis, hepatitis, colecistitis, pancreatitis, peritonitis, tiroiditis, dermatitis, encefalitis, meningitis, neuromielitis óptica, polineuritis, polimiositis, miositis osificante,
- 20 osteitis, osteoartritis o artritis reumatoide. Algunas enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, son trastornos de naturaleza autoinmune. Dentro del concepto “enfermedades autoinmunes” se engloban diferentes procesos patológicos que cursan con una respuesta inmunitaria contra el propio organismo. Ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero sin
- 25 limitarse, enfermedad de Crohn, anemia perniciosa, diabetes tipo I, enfermedad de Addison, enfermedad celíaca, enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, polimialgia reumática o artritis
- 30 reumatoide. En las enfermedades inflamatorias o autoinmunes otros tipos celulares como, por ejemplo, células epiteliales, fibroblastos o células endoteliales.

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

5 esclerodermia, dermatitis, sarcoidosis o psoriasis.

La proliferación de células endoteliales y vasculares del músculo liso (proliferación mio-endotelial) es la característica principal de angiogénesis. Así,

10 el compuesto de la invención es útil para la elaboración de un medicamento, preferiblemente, de fototerapia, para la prevención y/o el tratamiento de un proceso patológico que dependa completamente o en parte de la angiogénesis. Además, el compuesto de la invención es útil para la elaboración de un medicamento, preferiblemente, de fototerapia, para la prevención y/o el

15 tratamiento de un proceso patológico asociado a la proliferación mio-endotelial que no esté necesariamente relacionado con la angiogénesis.

Algunos ejemplos de procesos patológicos asociados a angiogénesis o a proliferación mio-endotelial anormal o no deseada son acné rosácea,

20 telangiectasia, esclerodermia, endometriosis, artritis reumatoide, psoriasis, fibrosis, arterioesclerosis, cáncer o enfermedades oculares (como, por ejemplo, pero sin limitarse, retinoblastoma, degeneración macular, histoplasmosis ocular, miopía patológica, estrías angioideas, coroiditis, novascularización coroidea, neovascularización retiniana, rubeosis, retinopatía diabética o

25 vitreorretinopatía proliferativa).

Entre los procesos patológicos asociado a angiogénesis y proliferación mio-endotelial anormal, se encuentra la arterioesclerosis, que se caracteriza por el engrosamiento y disfunción de las paredes de los vasos. Dentro de ésta, el

30 evento más común y más grave es la formación de la placa de ateroma, caracterizada por la acumulación de lípidos a nivel subendotelial, asociada en multitud de casos isquemia miocárdica, cerebral, músculo-esquelética o

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

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

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

El término “fibrosis”, tal y como se utiliza en la presente descripción, se refiere a la formación o desarrollo en exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparativo o reactivo, en

contraposición a la formación de tejido fibroso como constituyente normal de un órgano o tejido. En el proceso de fibrosis tiene lugar la migración y la proliferación de fibroblastos en el lugar de lesión y el depósito de matriz extracelular por estas células.

5

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

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

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

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

enfermedad infecciosa de la piel.

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

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

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

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

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

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

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

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

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como, por ejemplo, edad, peso, sexo o tolerancia del animal. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad

terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de la composición farmacéuticamente efectiva que produzca el efecto deseado y, en general, vendrá determinada entre otras causas, por las características propias de dicha composición farmacéutica y del efecto terapéutico a conseguir. Los
5 "adyuvantes" o "vehículos" farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos en el estado de la técnica.

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

La composición farmacéutica de la invención, puede ser administrada individualmente, o en combinación con otros compuestos terapéuticos o composiciones farmacéuticas. Por supuesto, la elección de los compuestos
25 terapéuticos o composiciones farmacéuticas que pueden ser coadministrados con la composición farmacéutica de la invención, dependerá, en parte, de la patología o la enfermedad que debe ser prevenida o tratada. Por ejemplo, cuando se administra a un paciente que se encuentra en tratamiento contra el cáncer, la composición farmacéutica de la invención puede ser administrada,
30 por ejemplo, pero sin limitarse, con compuestos quimioterapéuticos y/o compuestos que traten efectos secundarios de la radioterapia.

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

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

10

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

EJEMPLOS

15

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

20

EJEMPLO 1. Tratamiento para la inducción de fotodaño celular mediante la aplicación de $\text{LiNbO}_3\text{:Fe}$.

25

METODOLOGÍA:

Los experimentos se han realizado con células HeLa (carcinoma de útero humano) crecidas en DMEM con un 10% de suero fetal bovino y un 0.5% de antibióticos (penicilina y estreptomicina). Las células fueron crecidas en placas de plástico de 24 pocillos a una temperatura de 37° C, con una humedad del 95% y una concentración de CO_2 del 5%. El material fotovoltaico en volumen

30

que se ha utilizado es niobato de litio dopado con un 0,1% de hierro (LiNbO₃:Fe). El material fue molido en mortero y se obtuvo una muestra en polvo de tamaño heterogéneo. Para la incubación con las células se colocó una porción de este molido en líquido de cultivo y se agitó vigorosamente. Se dejó
5 decantar unos segundos para eliminar de la suspensión la porción del polvo de mayor tamaño. Se tomó el líquido con polvo en suspensión y se añadió a los pocillos correspondientes. Microscópicamente se observó que el tamaño de las partículas añadidas a los cultivos celulares era muy diversa, con tamaños estimados entre 1 micra y 100 micras. Tras colocar el polvo de LiNbO₃:Fe en
10 los cultivos correspondientes se procedió a la irradiación de algunos de los pocillos con dos fuentes de luz adecuadas para la excitación del LiNbO₃:Fe: una fuente de diodos emisores de luz (LEDs) con pico de emisión a 405 nm y una lámpara halógena con espectro de emisión ancho comprendido entre 350 y 700 nm. Las condiciones evaluadas fueron:

15

- Control.
- Células en presencia de polvo de LiNbO₃:Fe.
- Células irradiadas 30 min con luz de la fuente de LEDs.
- Células irradiadas 30 min con la lámpara halógena.
- 20 • Células con polvo de LiNbO₃:Fe irradiadas 30 min con luz de la fuente de LEDs.
- Células con polvo de LiNbO₃:Fe irradiadas 30 min con la lámpara halógena.

25 Tras la irradiación las células fueron introducidas en el incubador durante 24 horas. Tras este periodo se procedió a estimar la supervivencia celular mediante el método del MTT. Se incubó las células 1 hora en presencia de una disolución de MTT 50 µg/mL en medio de cultivo. Tras este periodo se retiró el medio de incubación y se añadió dimetil-sulfóxido para solubilizar el producto
30 de una reacción de reducción del MTT a formazán, reacción que sólo tiene lugar en las células vivas. El formazán presenta un intenso color violeta. Se procedió a medir la absorción en cada pocillo mediante un lector de placas

Tecan, obteniéndose una medida de la población celular viva en cada condición frente a un control. Los experimentos se han realizado por cuádruplicado.

5 RESULTADOS:

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

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

En resumen, podemos afirmar que la combinación de luz en la región azul-violeta del espectro óptico y la presencia de material particulado de tamaño micrométrico de un compuesto con efecto fotovoltaico en volumen ($\text{LiNbO}_3\text{:Fe}$) generan en torno a un 60% de muerte celular tras 30 minutos de exposición a

la radiación luminosas. Los datos de muerte celular presentan diferencias estadísticamente significativas tanto con el grupo control como con los grupos que sólo han recibido iluminación, tanto de la fuente de LEDs como de la lámpara halógena. Queda demostrada la viabilidad del procedimiento para

5 inducir muerte celular en células tumorales de origen humano.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto con efecto fotovoltaico en volumen para la elaboración de un medicamento de fototerapia.
- 5 2. Uso del compuesto según la reivindicación 1 donde el compuesto se selecciona de entre: un niobato, un tantalato o un titanato de un metal alcalino o alcalinotérreo.
- 10 3. Uso del compuesto según la reivindicación 2 donde el niobato, el tantalato o el titanato de metal alcalino o alcalinotérreo está dopado con un metal de transición o una tierra rara.
- 15 4. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3 donde el metal alcalino o alcalinotérreo se selecciona de la lista que comprende: litio, potasio o bario.
- 20 5. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 donde el metal de transición se selecciona de la lista que comprende: cobre o hierro.
6. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 donde la tierra rara es de un elemento que se selecciona de la lista que comprende: neodimio, holmio, erbio o tulio
- 25 7. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la elaboración de un medicamento de fototerapia para la prevención y/o el tratamiento de un proceso patológico asociado a proliferación celular anormal o no deseada.
- 30 8. Uso del compuesto según la reivindicación 7 donde el proceso patológico asociado a proliferación celular anormal o no deseada es un tumor o un cáncer.

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

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16 que comprende
5 además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 17 que comprende además otro principio activo.

1/1

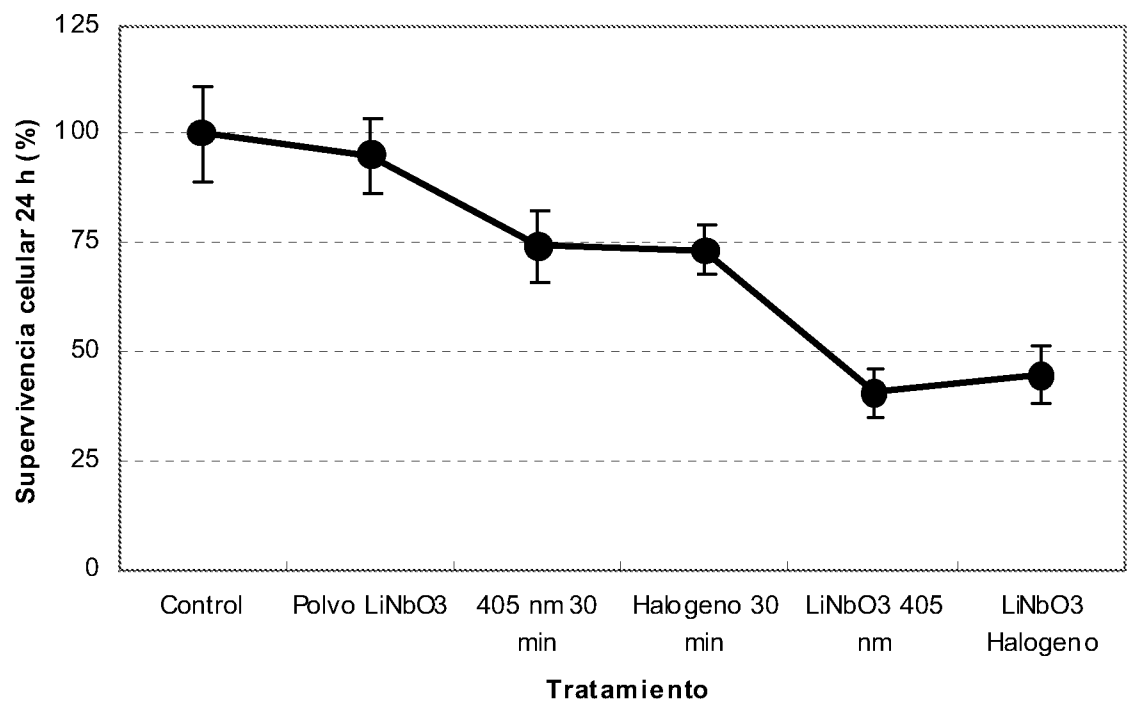


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2010/070399

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)

C30B29/30, C30B29/32, A61K33/00, A61K50/00, A61N1/00

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, NLP, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	B. STURMAN ET AL. "Light-induced charge transport in LiNbO ₃ crystals" PHYSICAL REVIEW B, Vol. 78, 2008, pages 245114-1-245114-8. Apartado VI.	1-18
A	MARIA WARTENBERG ET AL. "Direct current electrical fields induce apoptosis in oral mucosa cancer cells by NADPH Oxidase-derived reactive oxygen species". BIOELECTROMAGNETICS, Vol. 29, 2008, pages 47-54. Page 48.	1-18
A	HERBERT HÖNIGSMANN. "Phototherapy for psoriasis" CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, Vol.26, 2001, pages 343-350. Page 345.	1-18
A	D. PATRICK O'NEAL ET AL. " Photo-thermal tumor ablation in mice near using infrared-absorbing nanoparticles" CANCER LETTERS, Vol. 209, 2004, pages 171-176. Page 172.	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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

29 September 2010 (29.09.2010)

Date of mailing of the international search report

(01/10/2010)

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

S. González Peñalba

Telephone No. +34 91 349 30 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2010/070399

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C30B 29/30 (2006.01)

C30B 29/32 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 50/00 (2006.01)

A61N 1/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ ES 2010/070399

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)

C30B29/30, C30B29/32, A61K33/00, A61K50/00, A61N1/00

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, NLP, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	B. STURMAN ET AL. "Light-induced charge transport in LiNbO ₃ crystals" PHYSICAL REVIEW B, Vol. 78, 2008, páginas 245114-1-245114-8. Apartado VI.	1-18
A	MARIA WARTENBERG ET AL. "Direct current electrical fields induce apoptosis in oral mucosa cancer cells by NADPH Oxidase-derived reactive oxygen species". BIOELECTROMAGNETICS, Vol. 29, 2008, páginas 47-54. Página 48.	1-18
A	HERBERT HÖNIGSMANN. "Phototherapy for psoriasis" CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, Vol.26, 2001, páginas 343-350. Página 345.	1-18
A	D. PATRICK O'NEAL ET AL. " Photo-thermal tumor ablation in mice near using infrared-absorbing nanoparticles" CANCER LETTERS, Vol. 209, 2004, páginas 171-176. Página 172.	1-18

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"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.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"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.
"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).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"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.

29 Septiembre 2010 (29.09.2010)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

01-OCTUBRE-2010 (01/10/2010)

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

O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

S. González Peñalba

N° de teléfono +34 91 349 30 25

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C30B 29/30 (2006.01)

C30B 29/32 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 50/00 (2006.01)

A61N 1/00 (2006.01)