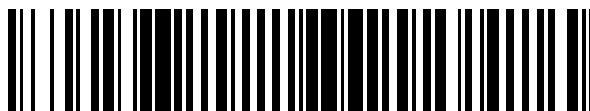


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 996**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/315 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01)
A61K 8/368 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61K 31/7024 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2004 E 04725071 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1762219**

54 Título: **Composiciones fotoprotectoras y/o fotoimmunoprotectoras de la piel y sus usos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2013

73 Titular/es:

**INDUSTRIAL FARMACÉUTICA CANTABRIA, S.A.
(100.0%)
CARRETERA DE CAZOÑA-ADARZO
39011 SANTANDER, ES**

72 Inventor/es:

**PIVEL RANIERI, JUAN PABLO;
ALONSO LEBRERO, JOSÉ LUIS;
GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, SALVADOR;
PATHAK, MADHUKAR A.;
GARCÍA MARTÍNEZ, FERNANDO;
GUERRERO GÓMEZ-PAMO, ANTONIO;
DOMÍNGUEZ VALDÉS-HEVIA, MARTA y
BRIEVA DELGADO, AURORA M^a**

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 402 996 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se relaciona, en general, con el campo de la dermatología y la fotobiología, y, en particular, con el área de la fotoprotección de piel y mucosas, incluyendo la protección del sistema inmune asociado a la piel. De forma más concreta, la invención se relaciona con una composición adecuada oralmente administrable para proteger la piel frente a la radiación ultravioleta procedente del sol o de fuentes artificiales, tales como las utilizadas en unidades de fototerapia y en salones de bronceado.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Cada vez resulta más evidente que gran número de patologías de la piel son consecuencia de la interacción de la radiación ultravioleta (UV) (290-400 nm) y visible (Vis) (400-700 nm) sobre la piel (González E, González S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:871-85). De hecho, numerosos trabajos científicos sugieren que la exposición incontrolada a la radiación solar y radiación ultravioleta procedente de lámparas artificiales es nociva para la piel humana y produce quemaduras, daños en las células epidérmicas y dérmicas, inducción de muerte celular, alteraciones de la pigmentación, inmunosupresión, envejecimiento prematuro y, eventualmente, cáncer de piel (Young AR. Chronic effects of ultraviolet radiation on the skin. Experimental aspects. In: *Dermatology in general medicine*. Edited by Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. New York, McGraw-Hill, Inc., 1993, pp. 1658-1660). Mientras la radiación UVB (290 – 320 nm) es considerada el componente más peligroso de la luz solar con respecto al desarrollo de cambios cutáneos agudos y crónicos, incluyendo cáncer de piel, la radiación UVA (320-400 nm) produce una amplia variedad de efectos bioquímicos y biológicos incluyendo la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs), daño al ADN, peroxidación de lípidos, aumento y condensación de las fibras elásticas, y entrecruzamiento del colágeno, lo que conduce a cambios de naturaleza oxidativa por fotoenvejecimiento. Por tanto, las respuestas de la piel a la radiación solar (fundamentalmente, a radiación en la región UV) se reconocen en forma de reacciones inflamatorias mediadas por varios posibles mecanismos que incluyen: a) una acción directa de los fotones absorbidos sobre el ADN de las células de la piel; b) la generación de EROs y radicales libres [por ejemplo, anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), oxígeno singlete (1O_2), radicales hidroxilo ($\cdot OH$) o peroxi ($\cdot OOH$); y c) la síntesis de prostaglandinas (PGD_2 , PGE_2), histaminas, leucotrienos y citoquinas (Black AK, Fircham N, Greaves MW, Hensby CN. Time course changes in levels of arachidonic acid and prostaglandins D2, E2, and F2 alpha in human skin following ultraviolet B irradiation. *Br J Clin Pharmacol* 10:453-457, 1980; Hawk JLM, Black AK, Jaenicke KF, Barr RM, Soter NA, Mallet AI, Gilchrest BA, Hensby CN, Parrish JA, Greaves MW. Increased concentration of arachidonic acid, prostaglandins E2, D2, and 6-oxo-F1alpha, and histamine in skin following UVA irradiation. *J Invest Dermatol* 80:496-499, 1983; Pentland AP, Needleman P. Modulation of keratinocyte proliferation in vitro by endogenous prostaglandin synthesis. *J Clin Invest* 77:246-251, 1986; Pentland AP, Jacobs SC. Bradykinin-induced prostaglandin synthesis is enhanced in keratinocytes and fibroblasts by UV injury. *Am J Physiol* 261:R543-R547, 1991; Kupper TS. Role of epidermal cytokines. Immunophysiology. Edited by Oppenheim JJ, Shervach GM. New York, Oxford University Press, 1990, pp. 285-305; Soter NA. Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. *Semin Dermatol* 9(1):11-15, 1990; Tedesco AC, Martínez L, González S. Photochemistry and Photobiology of actinic erythema. Defensive and reparative cutaneous mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 30:561-575, 1997).

45 Actualmente, el método más ampliamente aceptado de fotoprotección frente a los efectos perjudiciales de la radiación UV se basa en la aplicación tópica de dos o más productos químicos que actúan como barrera solar tópica que contienen compuestos químicos que absorben la radiación UVA y UVB y que no son fotolábiles (por ejemplo, metoxicinamato de octilo, dimetilamino-benzoato de octilo, benzofenonas, o avebenzona (parsol 1789), etc.), opcionalmente mezclados con compuestos químicos que dispersan y reflejan la radiación UV (por ejemplo, ZnO, TiO_2 en forma micronizada) incorporados en una base resistente al agua (Pathak MA. Sunscreens: Progress and perspectives on photoprotection of human skin against UVB and UVA radiation. *J Dermatol* 23 (11):783-800, 1996; Gilaberte Y, Coscojuela C, Saenz de Santamaria MC, González S. Fotoprotectores. *Actas Dermosifiliogr* 94(5):271-293, 2003). La simple aplicación tópica de barreras solares efectivas, con un factor de protección solar (SPF) comprendido entre 15 y 30, o superior, puede proporcionar una protección razonable frente a los efectos nocivos agudos de la radiación UV. Otras alternativas incluyen evitar la exposición a la luz solar y el empleo de lociones de bronceado sin sol que contienen dihidroxiacetona en combinación con compuestos químicos que absorben la radiación UVB, y compuestos químicos con propiedades antioxidantes, tales como la vitamina C, la vitamina E, β -caroteno, etc. (Rhodes LE. Topical and systemic approaches for protection against solar radiation-induced skin damage. *Clin Dermatol* 16:75-82, 1998; Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 329(16):1147-51, 1993; Gilaberte Y, Coscojuela C, Saenz de Santamaria MC, González S. Fotoprotectores. *Actas Dermosifiliogr* 94(5):271-293, 2003). La presencia de antioxidantes efectivos en la piel antes de la exposición a la radiación UV puede reducir los efectos adversos de la radiación, probablemente, disminuyendo la generación de EROs inducidas por la radiación UV (Tedesco AC, Martínez L, González S. Photochemistry and Photobiology of actinic erythema. Defensive and reparative cutaneous mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 30:561-575, 1997; Dreher F, Maibach H. Protective effects of topical antioxidants in humans. *Curr Probl Dermatol* 29:157-164, 2001).

65

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la administración sistémica repetida de antioxidantes, tales como las vitaminas C y E, β -caroteno, antioxidantes polifenólicos, isoflavonas, etc. inhiben parcialmente o minimizan numerosas reacciones inflamatorias cutáneas mediadas por la radiación UV (por ejemplo, quemaduras solares, reacciones fototóxicas cutáneas que implican una fotosensibilización por fármacos, edema epidérmico y formación de vesículas) (Darr D, Pinnell SR. Reactive oxygen species and antioxidants protection in photodermatology. Sunscreens. Edited by Lowe NJ, Shaat NA, Pathak MA. New York, Marcel Dekker, Inc., 1997, pp. 155-173; Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 354(9180):723-9, 1999; Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in human. *Am J Clin Nutr* 71:795-798, 2000). Aunque recientemente en animales de experimentación se han ampliado estos estudios para incluir beneficios cosméticos, nutracéuticos e intervenciones terapéuticas (por ejemplo, en el fotoenvejecimiento de la piel, en la carcinogénesis de piel), tan solo unos pocos compuestos de naturaleza antioxidante (por ejemplo, los antioxidantes polifenólicos: silimarina, procedente del cardo lechero, epigallocatequina-3-galeato, procedente del té verde, luteína y diversas isoflavonas) parecen prometedores en la prevención de los daños de la piel inducidos por la radiación UV (Gonzalez S, Astner S, Wu A, Goukassian D, Pathak MA. Oral Administration of Lutein modulates cell proliferation induced by acute UVB radiation in Skh-1 hairless mouse animal model. *J Invest Dermatol* 121(2):399-405, 2003; Wang Y, Zhang X, Lebowitz M, DeLeo V, Wei H. Inhibition of ultraviolet B (UVB)-induced c-fos and c-jun expression in vivo by a tyrosine kinase inhibitor genistein. *Carcinogenesis* 19(4):649-654, 1998; Wang ZY, Huang MT, Lou YR, Xie JG, Reuhl KR, Newmark HL, Ho CT, Yang CS, Conney AH. Inhibitory effects of black tea, green tea, decaffeinated black tea, and decaffeinated green tea on ultraviolet B light-induced skin carcinogenesis in 7,12-dimethylbenz [a] anthracene-initiated SKH-1 mice. *Cancer Res* 54(13):3428-3435, 1994; Wei H. Photoprotective action of isoflavone genistein: models, mechanisms, and relevance to clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 39(2 Pt 1):271-272, 1998).

Además de los reconocidos efectos directos carcinogénicos de la radiación UV (Mukhtar H, Elmetts CA. Photocarcinogenesis: mechanisms, models and human health implications. *Photochem Photobiol* 1996; 63:355-447), se acepta que la inmunosupresión inducida por la misma juega un papel crucial en la promoción y desarrollo de cáncer cutáneo así como en la mayor susceptibilidad de la piel a diversos agentes infecciosos (Mukhtar H, Elmetts CA. Photocarcinogenesis: mechanisms, models and human health implications. *Photochem Photobiol* 1996; 63:355-447; Streilein JW, Taylor JR, Vincek V, Kurimoto I, Richardson J, Tie C, Medema J.P, Golomb C. Relationship between ultraviolet radiation-induced immunosuppression and carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1994; 105(S):S107-S111; Perna JJ, Mannix ML, Rooney JF, Notkins AL, Straus SE. Reactivation of latent herpes simplex virus infection by ultraviolet light: A human model. *J Acad Dermatol* 1987; 17:473-8; Jeevan A, Kripke ML. Effect of a single exposure to ultraviolet radiation on *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin infection in mice. *J Immunol* 1989; 143:2837-43; Villarrubia VG, González S, Cuevas J. Alteraciones inmunológicas inducidas por la radiación ultravioleta. Relaciones patogénicas con el fotoenvejecimiento y el cáncer de piel. *Piel* 1996; 11:462-70). Este proceso de fotoinmunosupresión se manifiesta fundamentalmente por una reducción numérica de las células de Langerhans (Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999; 140:995-1009; Norval M. Effects of solar radiation on the human immune system. *J Photochem Photobiol B: Biology* 2001; 63:28-40) a través de distintos mecanismos y que conducen a alteraciones lógicamente relacionadas con la menor capacidad de atrapamiento de antígenos, y con alteraciones en el procesamiento y presentación de los mismos a los linfocitos T colaboradores vírgenes en los ganglios linfáticos subsidiarios de la zona de piel irradiada. Uno de los mediadores que se barajan es el ácido urocánico (UCA, histidina deaminada), frecuente en el estrato córneo, que es el cromóforo principal para los fotones de la región UV. El UCA se produce por la acción de la histidasa sobre el aminoácido histidina; la ausencia de urocianasa a nivel epidérmico evita que el UCA sea transformado y se genere el compuesto imidazolona del ácido propiónico. Diversos investigadores (Baden HP, Pathak MA. The metabolism and function of urocanic acid in skin. *J Invest Dermatol* 1967; 48:11-17; Morrison H, Avnir D, Fagan BG. Z/E Photoisomerization of urocanic acid. *Photochem Photobiol* 1980; 32:711-714; Morrison H, Pandey BG. Urocanic acid Photobiology. Photoaddition of N, N-Dimethylthymine to urocanic acid. *Photochem Photobiol* 1983; 38:23-27; Finlay-Jones JJ, Hart PH. Ultraviolet irradiation, systemic immunosuppression and skin cancer: role of uronic acid. *Australas J Dermatol* 1997; 38 Suppl 1:S7-S12) proponen al UCA como agente fotoprotector solar natural, ya que su espectro de absorción comprende longitudes de onda desde 240 nm a 400 nm (absorción máxima 275 nm) y cubre la principal región eritematogénica 290-310 nm. Los isómeros trans- del UCA presentes en la piel de forma natural sufren una reacción de fotoisomerización tras absorción de fotones pasando a isómero cis-, el cual se ha demostrado que produce muchos de los efectos inmunomoduladores de la radiación UV (Norval M. Effects of solar radiation on the human immune system. *J Photochem Photobiol B: Biology* 2001; 63:28-40; Finlay-Jones JJ, Hart PH. Ultraviolet irradiation, systemic immunosuppression and skin cancer: role of uronic acid. *Australas J Dermatol* 1997; 38 Suppl 1:S7-S12).

Los siguientes documentos se refieren principalmente a composiciones tópicas que actúan como filtros solares:

FR 2390160A1 divulga el uso de ciertos ésteres hidroxicinámicos como antiinflamatorios en productos cosméticos para la protección ante la luz solar. Se ejemplifican combinaciones de a) etil-3,4-dihidroxicinamato y b) salicilato de metilo o salicilato de benzilo o *p*-metoxicinamato de etilhexilo.

5 EP 0570230 divulga el tratamiento de la discromatosis de la piel y la inhibición de la generación de melanina con un ácido 2-hidroxibenzoico alquil o alcoxi-sustituido.

WO00/74636 A1 se refiere a una composición cosmética que comprende 0.01-30 % de peso de la composición total de ácido 3-hidroxibenzoico para la mejora y/o tratamiento de irregularidades en la piel como consecuencia de la luz solar.

10 En el documento EP 0235064 se divulgan compuestos que absorben la radiación UVB y/o UVA (amidas derivadas del ácido aminobenzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido cinámico, ácido urocánico y bezimidazoles).

KR 98034293 A y KR 98034293 A describen una composición blanqueadora para la piel que contiene ácido galoiol shiquímico y ácido quínico respectivamente. JP 2003055314 A divulga el uso de derivados del ácido hidroxicinámico como antioxidantes para cosméticos, medicamentos y productos alimenticios.

15 JP1013017 A divulga un ácido 3,4-dimetoxi-4-hydroxicinámico como componente de un cosmético para acondicionamiento de la piel.

JP 62036305 A se refiere al blanqueamiento de la piel y la prevención de las quemaduras solares debido al ácido 4-hidroxicinámico.

20 Existe, por tanto, la necesidad de desarrollar composiciones fotoprotectoras eficaces para prevenir o minimizar los efectos dañinos de la radiación UV sobre la piel.

COMPENDIO DE LA INVENCION

25 La invención se enfrenta con el problema de proporcionar una composición eficaz para prevenir o minimizar los efectos dañinos producidos por la radiación UV sobre la piel.

30 La solución proporcionada por la invención se basa en que los inventores han observado que la combinación de una serie de componentes, en unas concentraciones determinadas, rinde una composición que muestra un efecto antioxidante y fotoprotector de células cutáneas tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que permite evitar o minimizar las reacciones que acontecen en la piel tras la exposición única o repetida a la radiación UV. Adicionalmente, dicha composición puede ser administrada por vía tópica u oral sin perder su actividad fotoprotectora.

35 Por tanto, en un aspecto, la invención se relaciona con una composición fotoprotectora y/o fotoimmunoprotectora apta para prevenir o minimizar los efectos dañinos producidos por la radiación UV sobre la piel. Dicha composición puede ser utilizada en la elaboración de composiciones farmacéuticas o cosméticas, así como suplementos alimentarios utilizados en la elaboración de alimentos funcionales.

40 En otro aspecto, la invención se relaciona con una disolución acuosa de dicha composición fotoprotectora y/o fotoimmunoprotectora ajustada a un pH comprendido entre 4,6 y 6,8, preferentemente entre 5 y 6,5, y más preferentemente entre 5 y 5,5.

45 En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende dicha composición fotoprotectora y/o fotoimmunoprotectora junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el empleo de dicha composición fotoprotectora y/o fotoimmunoprotectora en la elaboración de un medicamento o composición farmacéutica para prevenir o minimizar los efectos dañinos producidos por la radiación UV sobre la piel.

50 En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición cosmética que comprende dicha composición fotoprotectora y/o fotoimmunoprotectora junto con uno o más vehículos cosméticamente aceptables.

55 En otro aspecto, la invención se relaciona con un suplemento alimentario o un alimento funcional que comprende dicha composición fotoprotectora y/o fotoimmuno-protectora junto con uno o más vehículos aceptables. Estos suplementos alimentarios pueden ser, por ejemplo, aminoácidos, otros extractos de plantas, moléculas antioxidantes, bacterias lácticas prebióticas, levaduras de uso alimentario, etc. Los alimentos funcionales pueden tener como base alimentaria, por ejemplo, leche, queso, yogur, productos fermentados basados en la leche, helados, productos basados en cereales fermentados, galletas, zumos de frutas, bebidas refrescantes, infusiones de plantas como manzanilla, menta, etc.

60 En otro aspecto, la invención se relaciona con un método para proteger la piel de un individuo de la radiación UV que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición fotoprotectora y/o fotoimmunoprotectora, o de una disolución acuosa de dicha composición, o de una composición farmacéutica proporcionada por esta invención.

65

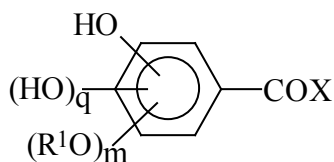
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención proporciona una composición oralmente administrable, en adelante composición de la invención, que comprende un componente A y un componente B, en donde:

5

(A) dicho **componente A** se selecciona del grupo formado por:

(A.1) un componente A.1 de fórmula (I)



10

(I)

en donde

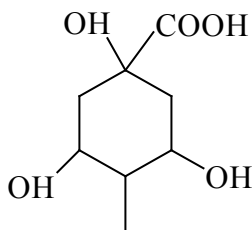
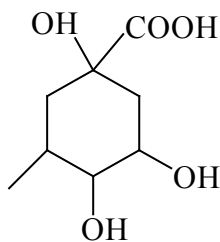
R¹ es H o CH₃;

X representa

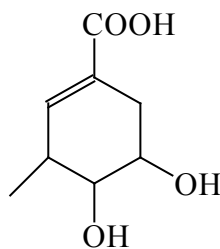
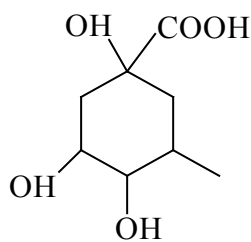
OH;

OR², donde R² es alquilo C₁-C₂ o el resto de un ácido carboxílico hidroxilado de fórmula

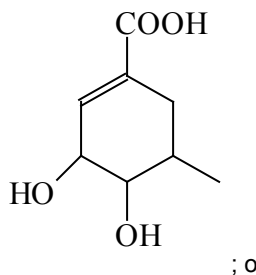
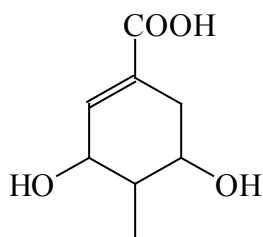
15



20



25

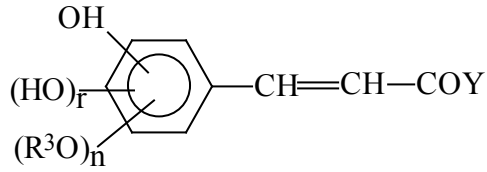


30

NH₂;
m es 0 ó 1; y
q es 0 ó 1; o

una sal del mismo;

(A.2) un componente A.2 de fórmula (II)



5

(II)

en donde

R^3 es H o CH_3 ;

Y representa

OH;

OR^2 , donde R^2 tiene los significados previamente mencionados; o

NH_2 ;

n es 0 ó 1; y

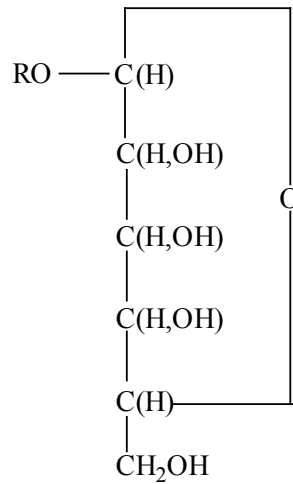
r es 0 ó 1; o

10

15

una sal del mismo;

(A.3) un componente A.3 de fórmula (III)

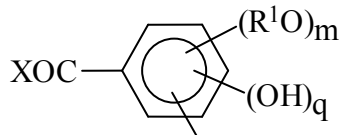


20

(III)

donde R representa

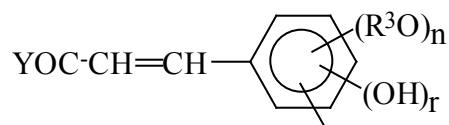
(i) un resto de fórmula (i)



25

en donde R^1 , X, m y q tienen los significados previamente mencionados; o

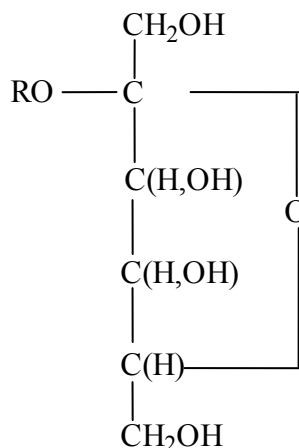
(ii) un resto de fórmula (ii)



30

en donde R^3 , Y, n y r tienen los significados previamente mencionados;

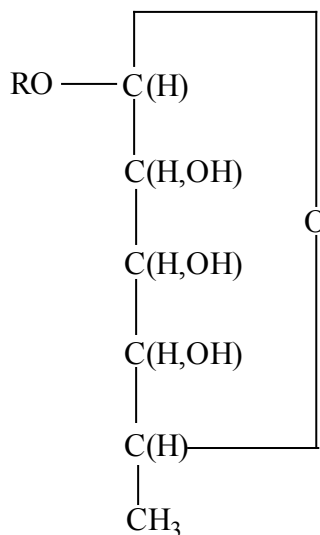
(A.4) un componente A.4 de fórmula (IV)



5

en donde R tiene el significado previamente indicado;

(A.5) un componente A.5 de fórmula (V)



10

en donde R tiene el significado previamente indicado; y

(A.6) mezclas de los mismos; y

15 (B) dicho componente B se selecciona del grupo formado por el ácido quínico, el ácido shiquímico, sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sus ésteres metílicos, y mezclas de los mismos.

Los componentes A y B pueden estar presentes en la composición de la invención en una relación componente A:componente B de 1-10:1 en peso, por ejemplo de 1,6-9,5:1 en peso, de 2-9:1 en peso, de 2,4-7,5:1 en peso, de 2,8-6:1 en peso, de 3,2-5:1 en peso.

25 El componente (A.1) es un derivado hidroxilado (mono-, di- o trihidroxilado) del ácido benzoico ($X=\text{OH}$), un éster ($X = \text{OR}^2$), una amida ($X = \text{NH}_2$) o una sal del mismo. En una realización particular, X es OR^2 donde R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ o el resto de un ácido carboxílico hidroxilado, tal como un resto del ácido 1,3,4,5-tetrahidroxiclohexano-carboxílico, por ejemplo, del ácido quínico [ácido 1R-(1 α ,3 α ,4 α ,5 β)-tetrahidroxi-ciclohexanocarboxílico], en cualquiera de sus configuraciones, o del ácido 3,4,5-trihidroxi-1-ciclohexeno-1-carboxílico, por ejemplo, del ácido shiquímico [ácido (3R-(3 α ,4 α ,5 β))-3,4,5-trihidroxi-1-ciclohexeno-1-carboxílico]. En otra realización particular X es NH_2 . Las sales del derivado hidroxilado del ácido benzoico (A.1) incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio o calcio, preferentemente, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los grupos OH y OR^1

(en su caso) pueden estar unidos a cualquiera de los átomos de carbono del anillo de benceno a excepción del átomo de carbono que está unido al grupo -COX.

5 El componente (A.2) es un derivado hidroxilado (mono-, di- o trihidroxilado) del ácido cinámico ($Y = OH$), un éster ($Y = OR^2$), una amida ($Y = NH_2$) o una sal del mismo. En una realización particular, Y es OR^2 donde R^2 es alquilo C_1-C_2 o el resto de un ácido carboxílico hidroxilado, tal como un resto del ácido 1,3,4,5-tetrahidroxiciclohexanocarboxílico, por ejemplo, del ácido quínico, en cualquiera de sus configuraciones, o del ácido 3,4,5-trihidroxi-1-ciclohexeno-1-carboxílico, por ejemplo, del ácido shiquímico. En otra realización particular Y es NH_2 . Las sales del derivado hidroxilado del ácido cinámico (A.2) incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio o calcio, preferentemente, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los grupos OH y OR^3 (en su caso) pueden estar unidos a cualquiera de los átomos de carbono del anillo de benceno a excepción del átomo de carbono que está unido a la cadena que contiene el grupo carbonilo. Los derivados hidroxilados del ácido cinámico y sus derivados (A.2) presentan isomería *cis-trans*. Cualquiera de los isómeros, *cis*, *trans* o sus mezclas, preferentemente los isómeros *trans*, puede ser utilizado como componente (A.2) en la composición de la invención.

15 El componente (A.3) es un glicósido de una aldohexosa, preferentemente de glucosa, en cualquiera de sus configuraciones (D o L). El resto R corresponde al resto de fórmula (i) o al resto de fórmula (II).

20 El componente (A.4) es un glicósido de una cetohehexosa, preferentemente de fructosa, en cualquiera de sus configuraciones (D o L). El resto R corresponde al resto de fórmula (i) o al resto de fórmula (II).

25 El componente (A.5) es un glicósido de una 6-desoxihexosa, preferentemente de ramnosa, en cualquiera de sus configuraciones (D o L). El resto R corresponde al resto de un compuesto de fórmula (I) o al resto de un compuesto de fórmula (II).

30 En general, el componente A puede estar constituido por uno o más componentes (A.1), o bien por uno o más componentes (A.2), o por uno o más componentes (A.3), o por uno o más componentes (A.4), o por uno o más componentes (A.5), o bien por cualquier mezcla de dos o más de dichos componentes (A.1) a (A.5), en donde cada uno de los componentes A.1 a A.5 puede estar compuesto, a su vez, por uno o más compuestos del mismo grupo. No obstante, en una realización particular, el componente A comprende (i) al menos, dos componentes (A.1) diferentes, y (ii) al menos, dos componentes (A.2) diferentes. En este caso, la relación molar componente (A.1):componente (A.2) está comprendida entre 0,5 y 2.

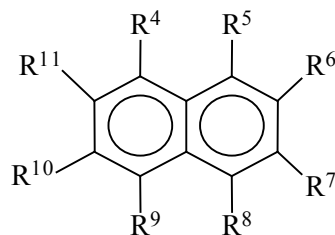
35 El componente B se selecciona del grupo formado por el ácido quínico, el ácido shiquímico, sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sus ésteres metílicos, y mezclas de los mismos. En general, el ácido quínico o shiquímico, y sus derivados (sales y ésteres) tienen los grupos hidroxilo libres. El ácido quínico y sus derivados presentan estereoisomería óptica. Cualquiera de los estereoisómeros ópticos aislados, así como sus mezclas, puede ser utilizado en la composición de la invención. El ácido shiquímico y sus derivados presentan estereoisomería óptica. Cualquiera de los estereoisómeros ópticos, aislados, así como sus mezclas, puede ser utilizado en la composición de la invención.

40 En una realización particular, el componente B se selecciona entre el ácido quínico, en cualquiera de sus posibles configuraciones (D o L) en el átomo de carbono 1 (C1), una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, sodio, potasio o calcio, de dicho ácido quínico, un éster metílico de un ácido quínico, y mezclas de los mismos. En otra realización particular, el componente B se selecciona entre el ácido shiquímico, una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, sodio, potasio o calcio, de dicho ácido shiquímico, un éster metílico del ácido shiquímico, y mezclas de los mismos. En otra realización particular, el componente B comprende una mezcla de dicho ácido quínico y/o sus derivados (sales o ésteres) y dicho ácido shiquímico y/o sus derivados (sales o ésteres).

45 Si se desea, la composición de la invención, además de los componentes A y B, también puede contener uno o más componentes seleccionados del grupo formado por el componente C, el componente D, el componente E, el componente F y sus mezclas, en donde:

55 dicho **componente C** se selecciona del grupo formado por:

(C.1) un componente C.1 de fórmula (VI)

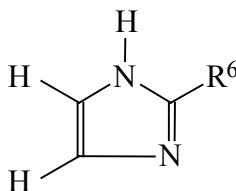


(VI)

en donde

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ y R^{11} , iguales o diferentes, independientemente entre sí, representan H, OH, OR^3 , $-CH=CH-COY$, o $-COY$ donde R^3 e Y tienen los significados previamente mencionados, o una sal del mismo, con la condición de que (i) al menos dos de $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ o R^{11} son, simultáneamente, OH, (ii) uno de $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ o R^{11} es OR^3 , (iii) el número máximo de grupos hidroxilo presentes es 3, y (iv) uno de $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ o R^{11} es $-CH=CH-COY$ o $-COY$;

(C.2) un componente C.2 de fórmula (VII)

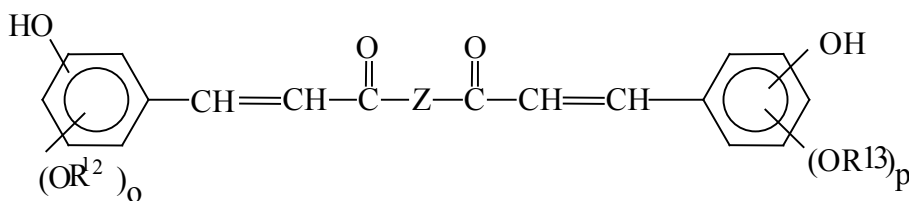


(VII)

en donde

R^6 representa H o un grupo OH, OR^3 , o $-CH=CH-COY$, donde R^3 e Y tienen los significados previamente mencionados, o una sal del mismo;

(C.3) un componente C.3 de fórmula (VIII)



(VIII)

en donde

R^{12} y R^{13} , iguales o diferentes, independientemente entre sí, representan H o CH_3 ;
Z representa $-CH_2-$, O, S o NH;
o es 0 ó 1; y
p es 0 ó 1; y

(C.4) sus mezclas;

dicho componente D se selecciona entre uno o más monosacáridos libres;

dicho componente E se selecciona del grupo formado por un ácido del ciclo de Krebs, una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo de un ácido del ciclo de Krebs, un éster mono-, di- o tri-metílico de un ácido del ciclo de Krebs, un ácido aldárico, una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo de un ácido aldárico, un derivado lactonizado de un ácido aldárico, un ácido aldónico, una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo de un ácido aldónico, un derivado lactonizado de un ácido aldónico, y mezclas de dichos compuestos; y

dicho componente F se selecciona del grupo formado por una vitamina hidrosoluble, un derivado hidrosoluble de una vitamina liposoluble, y sus mezclas.

El componente C, seleccionado del grupo formado por el componente (C.1), (C.2), (C.3) y sus mezclas, en caso de estar presente en la composición de la invención, podría estar presente en una cantidad comprendida entre el 0,1% y el 10% en peso respecto al total de la composición de la invención, preferentemente, entre el 0,5% y el 5%.

5 El componente (C.1) es un derivado del ácido 3-[(di- o tri)hidroxinaftil]-2-en-propanoico (Y = OH), un éster (Y = OR²), una amida (Y = NH₂) o una sal del mismo, o bien un derivado del ácido 3-(di- o tri)hidroxinaftoico (Y = OH), un éster (Y = OR²), una amida (Y = NH₂) o una sal del mismo. En una realización particular, Y es OR² donde R² es alquilo C₁-C₂ o el resto de un ácido carboxílico hidroxilado, tal como un resto del ácido 1,3,4,5-tetrahidroxiciclohexanocarboxílico, por ejemplo, del ácido quínico, en cualquiera de sus configuraciones, o del ácido 10 3,4,5-trihidroxi-1-ciclohexeno-1-carboxílico, por ejemplo, del ácido shiquímico. En otra realización particular Y es NH₂. Las sales del derivado del ácido 3-[(di- o tri)hidroxinaftil]-2-en-propanoico o del derivado del ácido 3-(di- o tri)hidroxinaftoico (C.1) incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio o calcio, preferentemente, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los grupos OH y OR³ (en su caso) pueden estar unidos a cualquiera de los átomos de carbono del anillo de naftaleno a excepción del átomo de carbono que está unido a la cadena que contiene el grupo -CH=CH-COY o -COY. Los derivados hidroxilados del ácido 3-[(di- o tri)hidroxinaftil]-2-en-propanoico o del derivado del ácido 3-(di- o tri)hidroxinaftoico (C.1) presentan isomería *cis-trans*. Cualquiera de los isómeros, *cis*, *trans* o sus mezclas, preferentemente los isómeros *trans*, puede ser utilizado como componente (C.1) en la composición de la invención.

20 El componente (C.2) es un derivado del ácido 3-(hidroxiimidazolil)-2-en-propanoico (Y = OH), un éster (Y = OR²), una amida (Y = NH₂) o una sal del mismo. En una realización particular, Y es OR² donde R² es alquilo C₁-C₂ o el resto de un ácido carboxílico hidroxilado, tal como un resto del ácido 1,3,4,5-tetrahidroxiciclohexanocarboxílico, por ejemplo, del ácido quínico, en cualquiera de sus configuraciones, o del ácido 3,4,5-trihidroxi-1-ciclohexeno-1-carboxílico, por ejemplo, del ácido shiquímico. En otra realización particular Y es NH₂. Las sales del derivado del ácido 3-(hidroxiimidazolil)-2-en-propanoico (C.2) incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio o calcio, preferentemente, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los derivados hidroxilados del ácido 3-(hidroxiimidazolil)-2-en-propanoico (C.2) presentan isomería *cis-trans*. Cualquiera de los isómeros, *cis*, *trans* o sus mezclas, preferentemente los isómeros *trans*, puede ser utilizado como componente (C.2) en la composición de la invención.

30 El componente (C.3), en función del significado de Z, puede incluir un grupo -CH₂-, O, S o NH. Los compuestos de fórmula (VIII) [componente (C.3)] contienen dos dobles enlaces, por lo que presentan dos centros de isomería *cis-trans*. Cualquiera de los isómeros posibles (isómeros *cis-cis*, *cis-trans*, *trans-cis* y *trans-trans*), preferentemente, los isómeros *trans-trans*, puede ser utilizado como componente (C.3) en la composición de la invención.

35 En general, el componente C puede estar constituido por uno o más componentes (C.1) diferentes, o bien por uno o más componentes (C.2) diferentes, o bien por uno o más componentes (C.3) diferentes, o bien por mezclas de uno o más componentes (C.1) y (C.2), o bien por mezclas de uno o más componentes (C.1) y (C.3), o bien por mezclas de uno o más componentes (C.2) y (C.3) diferentes, o bien por mezclas de uno o más componentes (C.1), (C.2) y (C.3). No obstante, en una realización particular, el componente C comprende al menos, un componente (C.3). La presencia del componente C en la composición de la invención podría reforzar o incrementar su actividad fotoprotectora.

45 El componente D, en caso de estar presente en la composición de la invención, podría estar presente en una cantidad comprendida entre el 35% y el 90% en peso respecto al total de la composición de la invención, preferentemente, entre el 45% y el 65%. El componente D proporciona un medio reductor fisiológico que favorece la estabilización de las moléculas de los componentes A y/o C (en su caso).

50 El componente D comprende uno o más monosacáridos libres, en cualquiera de sus configuraciones. En una realización particular, el componente D se selecciona entre glucosa, ramnosa y fructosa, en cualquiera de sus posibles configuraciones.

55 El componente E, en caso de estar presente en la composición de la invención, podría estar presente en una cantidad comprendida entre el 5% y el 30% en peso respecto al total de la composición de la invención, preferentemente entre el 10% y el 20%. El componente E proporciona una disminución del pH lo que favorece la estabilidad de la composición de la invención.

60 El componente E puede estar constituido por uno o más ácidos del ciclo de Krebs, por ejemplo, cítrico, isocítrico, α -oxoglutarico, succínico, fumárico, málico u oxalacético, preferentemente, ácido cítrico, fumárico o málico, y/o por uno o más de sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio o calcio, y/o por uno o más de sus ésteres mono-, di- o tri-metilicos. Alternativamente, dicho componente E puede estar constituido por (i) un ácido aldárico, es decir, un ácido dicarboxílico polihidroxilado, opcionalmente insaturado, procedente de una aldosa por oxidación de los átomos de carbono de los extremos de la aldosa a grupos carboxilo, o una de sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio o calcio, o sus correspondientes formas lactonizadas, o sus mezclas, y/o por (ii) un ácido aldónico, es decir, un ácido monocarboxílico polihidroxilado, opcionalmente insaturado,

65

procedente de una aldosa por oxidación de la función aldehído, o una de sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio o calcio, o las correspondientes formas lactonizadas, o sus mezclas. Entre los ácidos aldáricos que, eventualmente, pueden estar presentes en la composición de la invención se encuentran los ácidos aldáricos de 5 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, ácido xilárico, altrárico, glucárico, galactárico, etc., opcionalmente en forma de una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, o en sus formas lactonizadas, por ejemplo, 3-oxo-L-gulofuranolactona, etc. Entre los ácidos aldónicos que, eventualmente, pueden estar presentes en la composición de la invención se encuentran los ácidos aldónicos de 5 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, ácido xilónico, glucónico, etc., opcionalmente en forma de una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, o en sus formas lactonizadas, por ejemplo, D-glucono-1,4-lactona, D-glucono-1,5-lactona, etc.

El componente E puede, por tanto, estar constituido por uno o más ácidos del ciclo de Krebs, preferentemente, ácido cítrico, fumárico o málico, y/o por una o más de sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio o calcio, y/o por uno o más de sus ésteres mono-, di- o tri-metilicos, y/o por uno o más ácidos aldáricos, y/o por uno o más ácidos aldónicos, y/o por una o más sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de dichos ácidos aldáricos y/o aldónicos, y/o por uno o más ácidos aldáricos y/o aldónicos en forma lactona.

El componente F, en caso de estar presente en la composición de la invención, podría estar presente en una cantidad comprendida entre el 4% y el 20%, preferentemente entre el 8% y el 12%, en peso respecto al total de la composición de la invención. El componente F presenta una actividad antiradicalaria que favorece la estabilidad de la mezcla y complementa las defensas antiradicalarias del organismo.

El componente F puede estar constituido por una o más vitaminas hidrosolubles, tales como el ácido ascórbico, y/o por uno o más derivados hidrosolubles de vitaminas liposolubles, tales como alfa-caroteno, beta-caroteno, zeoxantina, luteína, licopeno, alfa-tocoferol, etc. En una realización particular, el componente F comprende una vitamina hidrosoluble, tal como ácido ascórbico (vitamina C) o un derivado hidrosoluble de una vitamina liposoluble, tal como un derivado hidrosoluble de tocoferol (Trolox) o bien una mezcla de tales vitaminas hidrosolubles y derivados hidrosolubles de vitaminas liposolubles. La vitamina C y/o los derivados hidrosolubles de vitamina E actúan como agentes estabilizantes y antioxidantes de la composición de la invención.

La combinación de componentes A y B constituye la base fotoprotectora de la composición de la invención. El componente C, por su parte, parece reforzar o incrementar la actividad fotoprotectora de la combinación de componentes A y B. La ausencia de aditivos estabilizantes y/o conservantes podría provocar una reducción significativa de la vida media de la composición de la invención. Por este motivo, en una realización particular, la composición de la invención incluye algún aditivo, tal como un agente conservante y/o un agente estabilizante, que contribuye a aumentar la vida media de la composición de la invención al mantener sus propiedades fotoprotectoras durante más tiempo. De este modo, la actividad fotoprotectora de la composición de la invención sería más eficaz por ser más estable y permanecería activa durante más tiempo. Ejemplos ilustrativos de dichos aditivos incluyen compuestos que contribuyen a estabilizar la composición de la invención debido a su poder reductor (componente D) o a su acidez (componente E). La adición de vitaminas o derivados de las mismas con aplicaciones conservantes y/o antioxidantes (componente F) también contribuye a estabilizar y conservar la composición de la invención.

La composición de la invención incluye cualquier combinación posible de los distintos componentes. A modo ilustrativo, la composición de la invención, incluye las siguientes combinaciones de componentes:

- componente A + componente B,
- componente A + componente B + componente C,
- componente A + componente B + componente D,
- componente A + componente B + componente E,
- componente A + componente B + componente F,
- componente A + componente B + componente C + componente D,
- componente A + componente B + componente C + componente E,
- componente A + componente B + componente C + componente F,
- componente A + componente B + componente D + componente E,
- componente A + componente B + componente D + componente F,
- componente A + componente B + componente E + componente F,
- componente A + componente B + componente C + componente D + componente E,
- componente A + componente B + componente C + componente D + componente F,
- componente A + componente B + componente D + componente E + componente F,
- y
- componente A + componente B + componente C + componente D + componente E + componente F.

Una clase de composiciones de la invención incluye las mezclas binarias de componentes A y B en donde la relación componente A:componente B es de 1-10:1 en peso. En una realización particular, la invención proporciona una composición binaria compuesta por 65-90% en peso de componente A y 35-10% en peso de componente B, preferentemente, entre 74-86% en peso de componente A y entre 26-14% en peso de componente B.

Otra clase de composiciones de la invención incluye las mezclas ternarias formadas por los componentes A y B y un tercer componente seleccionado entre el componente C, el componente D, el componente E y el componente F. La cantidad de componente C, D, E o F presente en estas composiciones es la indicada previamente al definir dichos componentes y el resto lo constituye la mezcla de componentes A y B en la relación ponderal definida previamente.

Otra clase de composiciones de la invención incluye las mezclas cuaternarias formadas por los componentes A y B y otros dos componentes seleccionados entre los componentes C, D, E y F. Entre las composiciones cuaternarias proporcionadas por esta invención, la composición formada por los componentes A, B, D y E constituye una composición preferida de la invención. En una realización particular, la invención proporciona una composición cuaternaria compuesta por

5-35% en peso de componente A + componente B, en donde la relación componente A:componente B es de 1-10:1 en peso;

35-90% en peso de componente D; y

5-30% en peso de componente E.

Una clase adicional de composiciones de la invención incluye las mezclas de cinco componentes formadas por los componentes A y B y tres componentes seleccionados entre los componentes C, D, E y F. Entre las composiciones de cinco componentes proporcionadas por esta invención, la composición formada por los componentes A, B, D, E y F constituye una composición preferida de la invención. En una realización particular, la invención proporciona una composición de cinco componentes compuesta por

5-35% en peso de componente A + componente B, en donde la relación componente A:componente B es de 1-10:1 en peso;

30-85% en peso de componente D;

5-20% en peso de componente E; y

5-15% en peso de componente F.

Finalmente, otra clase adicional de composiciones de la invención incluye las mezclas de seis componentes formadas por los componentes A, B, C, D, E y F. En una realización particular, la invención proporciona una composición de cinco componentes compuesta por

5-30% en peso de componente A + componente B, en donde la relación componente A:componente B es de 1-10:1 en peso;

1-5% en peso de componente C;

30-84% en peso de componente D;

5-20% en peso de componente E; y

5-15% en peso de componente F.

La composición de la invención puede encontrarse en fase sólida o en fase líquida. En una realización particular, la composición de la invención se encuentra en fase líquida, típicamente, en forma de una solución acuosa con un pH comprendido entre 4,8 y 6,8, mediante la adición de un agente de ajuste de pH, ácido o básico según proceda.

La composición de la invención puede obtenerse mediante un procedimiento convencional que comprende la mezcla de los distintos componentes, en las cantidades adecuadas. En una realización particular, la composición de la invención se encuentra en forma de una solución acuosa con un pH comprendido entre 4,8 y 6,8, preferentemente, entre, 5 y 6,5. Dicha solución acuosa de la composición de la invención puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende pesar los distintos componentes, medir un volumen adecuado de agua, preferentemente, destilada o desionizada, calentarla a una temperatura comprendida entre 37°C y 55°C, agitando suavemente para evitar la solubilización del oxígeno, dejar enfriar la composición a temperatura ambiente y ajustar el pH entre 4,8 y 6,8, preferentemente, entre 5 y 6,5, mediante la adición de un agente de ajuste de pH. El agente de ajuste de pH puede ser un ácido, orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido acético, clorhídrico, etc., o una base, orgánica o inorgánica, por ejemplo, hidróxido sódico, etc., capaz de proporcionar el pH deseado a la composición de la invención. La composición obtenida se filtra y se almacena en condiciones apropiadas, por ejemplo, a una temperatura igual o inferior de -20°C. El orden de adición de los componentes puede variar dependiendo, entre otros factores, de la naturaleza y composición de los distintos componentes utilizados en la elaboración de la composición de la invención. En ocasiones puede ser necesario añadir un tensioactivo y/o un agente quelante para facilitar la elaboración de la composición de la invención.

La composición de la invención tiene capacidad antioxidante, determinada mediante el método FRAP (véase el Ejemplo 1.2) y es capaz de bloquear significativamente la fotoisomerización del ácido urocánico (UCA) inducida por la radiación UV (véase el Ejemplo 1.4). Dicha composición de la invención ejerce, además, un efecto fotoprotector *in vitro* sobre queratinocitos y fibroblastos sometidos a una radiación UV severa, tal como se ha puesto de manifiesto mediante la realización de dos ensayos *in vitro* de supervivencia y proliferación celular con fibroblastos y queratinocitos (véase el Ejemplo 1.3) y un inesperado efecto fotoprotector *in vivo* de inhibición del efecto inmunosupresor inducido por la radiación ultravioleta en un modelo murino de hipersensibilidad de contacto a la oxazona (véase el Ejemplo 1.5). Por tanto, la composición de la invención puede ser utilizada en aplicaciones

terapéuticas, en sanidad humana o animal, en el campo de la dermatología, la fotomedicina y la fotobiología, y, en particular, en la fotoprotección, fotoinmunoprotección y protección de la piel. De forma más concreta, la composición de la invención puede utilizarse para proteger la piel frente los efectos nocivos de la radiación ultravioleta procedente del sol o de fuentes artificiales, tales como las utilizadas en unidades de fototerapia y salones de bronceado. A modo ilustrativo, la composición de la invención puede ser utilizada en (1) la prevención de la inmunosupresión cutánea que acontece tras exposición solar o UV procedente de una fuente artificial que facilitaría la aparición de infecciones secundarias y la promoción de cáncer cutáneo, (2) como agente adyuvante en fototerapia [fototerapia con UVB, PUVA (psoralenos plus UVA, es decir, terapia con la que se sensibiliza a un individuo administrándole psoralenos y se le irradia con radiación UVA)] de enfermedades crónicas, tales como psoriasis y vitiligo, evitando alguno de los efectos dañinos de la radiación sin afectar su eficacia terapéutica, (3) en sujetos susceptibles de cáncer cutáneo durante exposición inevitable al sol, tales como sujetos de fototipo cutáneo muy claro (fototipos I y II de Fitzpatrick), sujetos con historia previa de cáncer cutáneo en la forma de queratosis actínica, carcinomas basocelular y espinocelular y melanoma, sujetos en tratamiento con agentes inmunosupresores sistémicos, sujetos con alteraciones genéticas que favorecen la aparición de cáncer cutáneo (xeroderma pigmentoso), (4) en sujetos con fotodermatosis idiopática (erupción lumínica polimorfa, urticaria solar, dermatitis actínica crónica, etc), (5) en sujetos con fotosensibilización cutáneo por la ingesta de sustancias químicas (tetraciclinas, amiodarona, fenotizinas, quinolonas, antiinflamatorios no esteroideos, etc).

Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica oralmente administrable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención junto con, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica es útil para su administración y/o aplicación en el cuerpo de un animal, tal como un mamífero, preferiblemente el ser humano.

El empleo de la composición de la invención en la elaboración de dicha composición farmacéutica constituye un aspecto adicional de esta invención.

La composición de la invención puede ser administrada para proteger la piel de la radiación ultravioleta por cualquier medio que produzca el contacto de la composición de la invención con el sitio de acción de la misma en el cuerpo del animal.

La cantidad de composición de la invención terapéuticamente eficaz que debe administrarse así como su dosificación para tratar un estado patológico con la composición de la invención dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, la ruta y frecuencia de administración, la composición de la invención a utilizar, etc.

Las composiciones farmacéuticas que contienen la composición de la invención pueden presentarse en cualquier forma de administración, por ejemplo, sólida o líquida, y pueden administrarse por vía oral.

Por lo tanto, incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el empleo de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento o composición farmacéutica para proteger la piel de los efectos dañinos de la radiación ultravioleta; en particular, (1) en la prevención y/o tratamiento de la inmunosupresión cutánea que acontece tras exposición solar o UV procedente de una fuente artificial que facilitaría la aparición de infecciones secundarias y la iniciación y promoción de cáncer cutáneo, (2) como agente adyuvante en fototerapia de enfermedades crónicas, tales como psoriasis y vitiligo, evitando alguno de los efectos dañinos de la radiación sin afectar su eficacia terapéutica, (3) como protector cutáneo en sujetos susceptibles de cáncer cutáneo durante exposición inevitable al sol, (4) como protector en sujetos con fotodermatosis idiopática (erupción lumínica polimorfa, urticaria solar, dermatitis actínica crónica, etc), (5) como protector en sujetos con sensibilización cutánea al sol por ingesta de sustancias químicas y medicamentos, etc.

En otro aspecto, la composición de la invención podría utilizarse en la elaboración de una composición cosmética destinada a proteger la piel frente a los efectos nocivos de la radiación ultravioleta procedente del sol o de fuentes de radiación UV, tales como las utilizadas en unidades de fototerapia y salones de bronceado.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un suplemento alimentario o un alimento funcional que comprende dicha composición fotoprotectora y/o fotoinmuno-protectora junto con uno o más vehículos aceptables. Estos suplementos alimentarios pueden ser, por ejemplo, aminoácidos, extractos de plantas, moléculas antioxidantes, bacterias lácticas prebióticas, levaduras de uso alimentario, etc., o mezclas de los mismos. A modo de ejemplo, los alimentos funcionales pueden tener como base alimentaria, leche, queso, yogur, productos fermentados basados en la leche, helados, productos basados en cereales fermentados, galletas, zumos de frutas, bebidas refrescantes, infusiones de plantas como manzanilla, etc.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso para la fabricación de un medicamento para proteger la piel de un individuo de la radiación UV que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición fotoprotectora y/o fotoimmunoprotectora proporcionada por esta invención, o de dicha disolución acuosa ajustada a pH entre 4,8 y 6,8 de la composición fotoprotectora y/o fotoimmunoprotectora proporcionada por esta invención, o de dicha composición farmacéutica proporcionada por esta invención.

El siguiente ejemplo ilustra la invención y no debe ser considerado limitativo del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

Composiciones foto(inmuno)protectoras y sus propiedades 1.1 Composiciones foto(inmuno)protectoras

Se prepararon las composiciones I-VI que se indican en la Tabla 1 mediante la dosificación y mezcla de los distintos componentes hasta homogeneización, ajustándose el pH a los valores indicados mediante la adición de hidróxido sódico.

Tabla 1
Composiciones preparadas

| Componente | I | II | III | IV | V | VI | |
|--|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| A | Ac. 4-hidroxi-benzoico | 0,128 g | 0,128 g | 0,128 g | -- | 0,128 g | -- |
| | Ac. 3,4-dihidroxi-benzoico | 0,112 g | 0,112 g | 0,112 g | 0,112 g | 0,112 g | 0,112 g |
| | Ac. 3-metoxi-4-hidroxibenzoico | 0,096 g | 0,096 g | 0,096 g | 0,096 g | 0,096 g | 0,096 g |
| | Ac. 4-hidroxi-cinámico | 0,096 g | 0,096 g | 0,096 g | 0,096 g | 0,096 g | 0,096 g |
| | Ac. 3,4-dihidroxi-cinámico | 0,096 g | 0,096 g | 0,112 g | 0,096 g | 0,096 g | 0,096 g |
| | Ac. 3-metoxi-4-hidroxicinámico | 0,016 g | 0,016 g | 0,033 g | 0,106 g | -- | -- |
| | Ac. clorogénico | 0,006 g | 0,006 g | -- | 0,223 g | 0,06 g | 0,223 g |
| Amida del ácido 3,4-dihidroxi-cinámico | -- | 0,1 g | -- | -- | -- | -- | |
| B | Ac. quínico ^a | 0,150 g | 0,150 g | 0,200 g | 0,130 g | 0,150 g | 0,130 g |
| C | Curcumina | -- | -- | -- | -- | 0,032 | 0,201 g |
| pH ^b | | 5,5 | 6,5 | 5,5 | 6,5 | 5,5 | 6,5 |
| Administración | | Oral | Tópica | Oral | Tópica | Oral | Tópica |

^a: Acido 1,3,4,5-tetrahidrociclohexanocarboxílico
^b: El pH se ajustó con NaOH

Adicionalmente, se prepararon las mezclas de componentes adicionales, identificadas como 1, 2 y 3 en la Tabla 2, y se añadieron a las composiciones I-VI, dando lugar a las composiciones denominadas I-1, I-2, I-3, II-1, II-2, II-3, III-1, III-2, III-3, IV-1, IV-2, IV-3, V-1, V-2, V-3, VI-1, VI-2 y VI-3, en donde el número en romano indica la composición I-VI y el número en cifras arábigas indica la mezcla de componentes adicionales. Los valores de pH de las composiciones resultantes se ajustaron a 5,5 ó 6,5 con adición de NaOH, dependiendo de la composición I-VI de partida utilizada.

Tabla 2
Mezclas de componentes adicionales

| Componente | 1 | 2 | 3 | |
|---------------------------|---------------|--------|--------|--------|
| D | Fructosa | 0,7 g | 0,7 g | 0,7 g |
| | Glucosa | 1,7 g | 1,7 g | 1,7 g |
| | Manosa | 0,05 g | 0,05 g | 0,05 g |
| E | Ac. Cítrico | 0,16 g | 0,16 g | 0,16 g |
| | Citrato | 0,51 g | 0,5 g | 0,5 g |
| | Ac. Málico | 0,09 g | 0,09 g | -- |
| | Ac. Fumárico | -- | -- | 0,04 g |
| | Ac. Glucónico | -- | -- | 0,07 g |
| 3-oxo-L-gulofuranolactona | -- | 0,04 g | -- | |

1.2 Determinación de la capacidad antioxidante

La capacidad antioxidante de la composición descrita previamente se determinó mediante un ensayo *in vitro* conocido con el nombre de "Método FRAP".

5 El método FRAP (del inglés ferric-reducing ability of plasma, o capacidad del plasma para reducir el catión férrico) es un método redox colorimétrico con alta reproducibilidad y sensibilidad, mediante el que se monitoriza el cambio en la absorbancia a 593 nm, que denota un proceso redox férrico-ferroso (Benzie IJ and Strain JJ. *Methods in Enzymology*, vol 299: Oxidants and antioxidants, Part A (1999)).

Composición y preparación del reactivo FRAP (solución extemporánea):

- 10
- Tampón acetato: 300 mM de acetato sódico trihidratado pH 3,6 (3,1 g de acetato sódico) + 16 mL de ácido acético glacial, y enrasar con agua destilada hasta 1 L.
 - TPTZ: 10 mM de 2,4,6-tripiridil-s-triazina en HCl 40 mM (2,27 mL HCl 37% en 100 mL de agua Milli-Q). (TPTZ 10 mM = 0,312 g/100 mL HCl 40 mM).
 - Cloruro Férrico: 20 mM de cloruro férrico hexahidratado (0,541 g/100 mL de tampón acetato pH 3,6).
- 15

Mezclar las tres soluciones anteriores en proporción 10:1:1 para dar el reactivo FRAP. Mantener la mezcla a 37°C durante el ensayo.

20 Brevemente, 3 mL de reactivo FRAP y 150 µL de muestra problema (1 mg/ml) o control se mezclan en un tubo de ensayo. Se agita y se mide la absorbancia a 593 nm frente a los controles positivo y negativo. La reacción se lleva a cabo a 37°C durante 300 segundos.

Los resultados se calculan de acuerdo con la siguiente fórmula:

25 en donde
$$\%FRAP(p/p) = 100 \times [(A_{rel\ 300sec})_{muestra} \times [trolox] / (A_{rel\ 300sec})_{trolox} \times [muestra]]$$

$(A_{rel\ 300sec})_{muestra}$ es la absorbancia relativa de la muestra a 300 segundos.

$(A_{rel\ 300sec})_{trolox}$ es la absorbancia relativa del trolox a 300 segundos.

30 Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que una cantidad de 1 mg/mL de las composiciones I-1, I-2, I-3, II-1, II-2, II-3, III-1, III-2, III-3, IV-1, IV-2, IV-3, V-1, V-2, V-3, VI-1, VI-2 y VI-3, incluidas dentro del ámbito de la invención, muestran una elevada capacidad antioxidante, del orden del 40-60% vs 100% de capacidad antioxidante en relación con la del Trolox (molécula de referencia), es decir, del mismo orden de magnitud que una molécula aislada y pura como es el Trolox (la capacidad antioxidante del Trolox en las condiciones ensayadas se toma de referencia y el análisis de la actividad antioxidante de la muestra es porcentual respecto a un valor 100 que se le asigna a la actividad antioxidante del Trolox) [Trolox (molécula de referencia): derivado hidrosoluble de vitamina E con propiedades antioxidantes; químicamente es un análogo soluble de la vitamina E: ácido (R)-(+)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-3-carbonílico. (Sigma Chemicals, Ltd)].

35

40 1.3 Supervivencia y proliferación de queratinocitos y fibroblastos humanos irradiados

El efecto fotoprotector de las composiciones proporcionadas por esta invención se ha determinado en dos ensayos *in vitro* de supervivencia y proliferación celular con fibroblastos y queratinocitos, células presentes en la piel y por tanto expuestas a la radiación UV solar que alcanza la superficie terrestre. En ambos ensayos, las composiciones proporcionadas por esta invención pusieron de manifiesto, frente a un desafío ultravioleta severo, un efecto fotoprotector que permite mantener la estructura funcional de la población celular y que ésta prolifere a un ritmo cercano al de las células control no irradiadas, descartando tanto su desaparición por apoptosis como su hiperproliferación celular característica de células tumorales.

45

50 1.3.1 Supervivencia celular de queratinocitos humanos irradiados con luz ultravioleta

Se determinó el efecto fotoprotector de las composiciones proporcionadas por esta invención en cultivos de queratinocitos humanos en ensayos de supervivencia en presencia de radiación UV.

55 Brevemente, monocapas de queratinocitos humanos de la línea celular HaCat (Boukamp P, Petrussevska RT, Breitkreutz D, Hornung J, Markham A, Fusenig NE. *J Cell Biol.* 1988, 106: 761-771), se lavaron dos veces con PBS (tampón fosfato salino) e irradiaron en presencia de la composición de la invención a distintas dosis determinadas en cada experimento. Las dosis de exposición a la radiación UVA fueron suministradas en J/cm² (generalmente 5 J/cm²), mientras que las dosis de la radiación UVB fueron suministradas en mJ/cm² (generalmente 500 mJ/cm²). A continuación, se cultivaron en medio de cultivo completo, DMEM suplementado con 10 U/ml de penicilina-estreptomomicina, glutamina 10 mM y 10 % de suero de ternera fetal (todos los reactivos de Sigma) y las células fueron incubadas a 37°C en una atmósfera con CO₂ al 5% hasta que las muestras fueron analizadas (3 horas después de la irradiación).

60

65 La supervivencia celular se calculó midiendo la conversión dependiente de mitocondria de la sal de tetrazolio MTT (Sigma) en un producto formazan coloreado. Las células fueron tratadas tal como se ha indicado previamente y, a

continuación, se añadió el compuesto MTT (0,5 mg/mL en PBS) a cada pocillo y las mezclas resultantes se incubaron durante 2 h a 37 °C. A continuación, el medio fue aspirado cuidadosamente y se añadieron 200 µL de alcohol isopropílico acidulado para solubilizar el producto coloreado formazan. La absorbancia se leyó a 550 nm en un espectrofotómetro de barrido de multipocillos después de agitar vigorosamente las placas durante 5 minutos.

Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que una cantidad de 1 mg/mL de las composiciones I-1, I-2, I-3, II-1, II-2, II-3, III-1, III-2, III-3, IV-1, IV-2, IV-3, V-1, V-2, V-3, VI-1, VI-2 y VI-3, incluidas dentro del ámbito de la invención, incrementaron la supervivencia celular en un 70-80% de las células expuestas a intensidades de radiación UVA de 5 J/cm². La capacidad de algunas de dichas composiciones de la invención para mejorar la supervivencia de los queratinocitos humanos después de la radiación UVA (5 J/cm²) o UVB (0,5 J/cm²), utilizando la línea celular de queratinocitos humanos HaCat se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3
Supervivencia de queratinocitos humanos (% con respecto a células basales, no irradiadas), tras radiación UVA o UVB

| Composición | UVA | UVB |
|-------------------|------|------|
| I-1 | 86±2 | 75±3 |
| II-2 | 80±3 | 70±4 |
| III-3 | 82±3 | 71±3 |
| IV-1 | 82±3 | 74±3 |
| V-2 | 85±4 | 77±2 |
| VI-3 | 83±2 | 73±2 |
| Control irradiado | 40±4 | 30±4 |

[Control: Células irradiadas con luz ultravioleta, sin tratamiento (se usan las células tal cual)]

1.3.2 Proliferación de fibroblastos humanos irradiados con luz ultravioleta

Se utilizaron fibroblastos humanos obtenidos de donantes sanos que se cultivaron en medio de cultivo completo, DMEM suplementado con 10 U/ml de penicilina-estreptomina, glutamina 10 mM y 10 % de suero de ternera fetal (todos los reactivos de Sigma).

Se sembraron fibroblastos humanos primarios en placas de 24 pocillos y el medio de cultivo (DMEM suplementado) fue sustituido por medio fresco Optimem 1 (Gibco BRL). Las células fueron irradiadas en presencia, o no, de los diferentes tratamientos indicados en cada caso (véase la Tabla 4). El medio fue sustituido por medio fresco Optimem suplementado con suero de ternera fetal (FCS) al 0,5% y se añadió ³H-timidina (1 µCi/ml). A continuación, las células se incubaron a 37°C durante 24 h, se lavaron dos veces con tampón fosfato salino (PBS) frío y se fijaron durante 20 minutos a 4°C con ácido tricloroacético (TCA) al 10%. Posteriormente, se eliminó el TCA y los pocillos se lavaron dos veces con etanol frío, se secaron con aire y las células se solubilizaron con 200 µL de NaOH 0,4 M a 65°C durante 10 minutos. Después de enfriar la placa, se añadieron 5 µL de ácido acético a cada pocillo y el contenido se transfirió a viales de centelleo en donde se mezcló con 3 mL de fluido de centelleo. Finalmente, se midió la radiactividad en cada vial durante 1 minuto en un contador de radiación β.

La actividad protectora de las composiciones ensayadas (I-1, I-2, I-3, II-1, II-2, II-3, III-1, III-2, III-3, IV-1, IV-2, IV-3, V-1, V-2, V-3, VI-1, VI-2 y VI-3) permite a las células no sólo sobrevivir sino también mantener el desarrollo de sus funciones. Las células irradiadas con luz UV perdieron su capacidad proliferativa, mientras que las células irradiadas pero incubadas con las distintas composiciones de la invención permanecieron vivas (>75%), siendo capaces de proliferar a niveles próximos a los de las células no irradiadas [véase la Tabla 4, en donde se recogen los resultados de las células tratadas con algunas de las composiciones ensayadas].

Tabla 4
Capacidad proliferativa de fibroblastos humanos irradiados con UVA

| Condiciones de ensayo | % de proliferación celular |
|--|----------------------------|
| Control – UVA | 100 |
| Control + UVA 5 J/cm ² | 10±5,2 |
| Células + I-1 (1 mg/mL) – UVA | 90±2,1 |
| Células + I-1 (1 mg/mL) + UVA 5 J/cm ² | 80±3,3 |
| Células + II-2 (1 mg/mL) – UVA | 88±2,1 |
| Células + II-2 (1 mg/mL) + UVA 5 J/cm ² | 75±4,2 |
| Células + IV-2 (1 mg/mL) – UVA | 95±1,3 |
| Células + IV-2 (1 mg/mL) + UVA 5 J/cm ² | 78±4,0 |

1.4 Efecto de una composición de la invención en la isomerización del ácido *trans*-urocánico

El ácido urocánico (UCA) es una histidina desaminada y es un cromóforo activo para la radiación UVB. Está localizado en el estrato córneo, actuando de ese modo como un reactivo fotoprotector natural.

5 Los isómeros *trans*-UCA sobre la piel se fotoisomerizan después de la absorción de fotones UVB, transformándose en *cis*-UCA, que se postula como mediador putativo de algunos efectos inmunosupresores de la radiación UV (van der Molen RG, Garssen J, de Klerk A, Claus FH, Norval M, van Loveren H, Koerten HK, Mommaas AM. Photochem. Photobiol. Sci 2002, 8: 592-596).

10 De forma inesperada, irradiando el t-UCA con UVA, se isomerizó a cis-UCA. Ello puede deberse a que aunque el UCA muestra un máximo de absorción a 260-270 nm en el rango de la radiación UVC (200-280 nm); sin embargo, es su absorbancia en el rango solar (295-400 nm; UVB/UVA) la que tiene relevancia cuando se tienen en cuenta las consecuencias fotobiológicas que inicia.

15 La muestra de control es una disolución 0,5 mg/mL de trans-UCA en HCl 0,025%. El análisis por HPLC se realizó usando un flujo de 1 mL/min y un detector de arreglo de diodos. La fase estacionaria es una columna Phenomenex Luna 250x4,6 mm (5 µm) y la fase móvil es tampón formiato de amonio 10 mM + hidróxido de tetrabutil amonio 0,4 mM pH = 7,2-7,5; acetonitrilo (96:4 v/v). Se inyectan 20 µL de la disolución de trans-UCA y se detecta a 278 nm.

20 Para estudiar la formación del cis-UCA por HPLC se irradia la disolución de trans-UCA a 0,5 mg/mL con radiación UVA durante 120 minutos (dosis UVA 12 J/cm²) y se observa la aparición del pico correspondiente al cis-UCA. Para observar la inhibición de la isomerización se preparan las muestras de trans-UCA a 0,5 mg/ml en presencia de varias concentraciones (0,5, 1,0, 1,5 y 2,0 mg/ml) de las composiciones ensayadas (I-1, II-1, III-3 y V-1) y se irradian durante 120 minutos.

25 Los resultados de los ensayos realizados se muestran en la Tabla 5 y pusieron de manifiesto que las composiciones ensayadas bloquean la isomerización del trans-UCA inducida por la luz UVA 12 J/cm².

30 **Tabla 5**
Isomerización del ácido urocánico inducida por luz ultravioleta A (UVA) (%)

| | Sin tratamiento | 0,50 mg/mL | 1,00 mg/mL | 1,50 mg/mL | 2,00 mg/mL |
|-------|-----------------|------------|------------|------------|------------|
| I-1 | 100 | 73±5,1 | 43±4,0 | 34±2,9 | 32±3,5 |
| II-1 | 100 | 72±4,0 | 40±4,3 | 34±3,8 | 33±3,2 |
| III-3 | 100 | 68±3,8 | 38±3,2 | 32±4,2 | 29±3,9 |
| V-1 | 100 | 65±4,1 | 35±3,8 | 30±2,6 | 28±2,7 |

35 **1.5 Inhibición del efecto inmunosupresor de la radiación ultravioleta en un modelo murino de hipersensibilidad de contacto a la oxazolona**

Como es conocido, la radiación UV es capaz de inducir un estado de inmunosupresión de la respuesta inmune. Por ejemplo, cuando en un modelo experimental murino los ratones son expuestos a pequeñas moléculas sensibilizantes, tales como la oxazolona, y días después vuelven a ser expuestos a la misma molécula, los ratones sufren una fuerte reacción inmune inducida por un infiltrado inflamatorio. Cuando estos animales son irradiados con una lámpara ultravioleta en el sitio de la primera aplicación, la respuesta inmune característica no se produce.

40 Los inventores han ensayado el efecto inmunosupresor de la radiación UV en un modelo murino de hipersensibilidad de contacto a la oxazolona (ratones CD1, Charles River Laboratories Barcelona, España) de diversas composiciones proporcionadas por esta invención (I-1 y V-3), observándose que, cuando dichas composiciones se administran por vía oral, los ratones resultan sorprendentemente protegidos del efecto inmunosupresor de la radiación ultravioleta.

45 Los ratones CD1 (40 ratones) se adaptaron al lugar en unas condiciones de temperatura controlada (22°C) y una humedad relativa entre el 50-70% y con ciclos alternativos de luz/oscuridad cada 12 horas, y se repartieron en los

5 grupos señalados en la Tabla 6. Brevemente, al grupo de ratones control se les administró agua y no fueron sometidos a la radiación UVB ni se les aplicó oxazolona. Estos ratones no presentaron reacción inmune o inflamatoria alguna. El denominado grupo control positivo consiste en un grupo de ratones a los que se les trató con agua y se les aplicó tópicamente la oxazolona sin estar expuestos en ningún momento a la radiación UVB. Estos ratones desarrollaron una fuerte reacción inflamatoria en la zona de reaplicación de la oxazolona. El denominado grupo control negativo fue tratado con agua, y se le aplicó la oxazolona primeramente en la zona de exposición a la radiación UVB (en dos ocasiones) y posteriormente se volvió a aplicar en la zona del pabellón auditivo. Este grupo control negativo presenta una importante inhibición de la respuesta inflamatoria. Finalmente, dos grupos de ratones tratados por vía oral con las dos composiciones de la invención ensayadas (I-1 y V-3) fueron irradiados con UVB y se les aplicó la oxazolona tanto en la zona de exposición (en dos ocasiones) como posteriormente en el pabellón auditivo a semejanza del grupo control negativo. Inesperadamente, los grupos tratados con las composiciones de la invención presentaron una respuesta inmune próxima a la del grupo control positivo.

Tabla 6

| Grupo | Radiación UVB | Aplicación de oxazolona | Tratamiento oral |
|------------------------------|---------------|-------------------------|------------------|
| Ratones control | SI | NO | Agua |
| Control positivo | NO | SI | Agua |
| Control negativo (irradiado) | SI | SI | Agua |
| Ratones con I-1 | SI | SI | 8+8 mg/kg* |
| Ratones con V-3 | SI | SI | 8+8 mg/kg* |

*Las composiciones I-1 y V-3 se administraron oralmente 48 horas, 24 horas y media hora antes de dar la segunda irradiación UVB a los ratones y 24 horas antes y justo después de aplicar la oxazolona por segunda vez.

15 Las condiciones de irradiación fueron las descritas por Winder *et al.* (Winder CV, Wax J, Burr V, Been M, and Rosiere CE. A study of Pharmacological influences on ultraviolet erythema in guinea pigs. Arch. Int. Pharmacodyn. 116: 261-292, 1958) con ligeras modificaciones descritas por Wendy *et al.* (Wendy J, McDonald-Gibson SA, Saeed SA, and Schneider C. The local antinociceptive and topical antiinflammatory effects of propyl gallate in rodents. Br. J. Pharmacol. 58: 573-581, 1978).

20 Los animales se protegieron de la luz ultravioleta cubriéndolos con una lámina de aluminio en la que se practicó una ventana de 1x1 cm colocada sobre el abdomen. Se colocaron a 8 cm de la lámpara UVB con filtro UVC y fueron irradiados 2 veces con un intervalo de 24 horas.

25 Los animales fueron tratados vía oral con el producto o con agua en el caso de ratones control durante 48 horas, 24 horas, y media hora antes de la segunda exposición a la radiación ultravioleta. Tras las irradiaciones se les aplicaba una solución de oxazolona al 2% en acetona y se les volvía a administrar por vía oral el producto y. A continuación, los animales permanecieron en sus jaulas durante 7 días. Al séptimo día de la segunda aplicación de oxazolona, se les determinó el grosor de las orejas y se les aplicó la tercera dosis de oxazolona al 2% sobre ambos pabellones auriculares. Al día siguiente se determinó el grosor del pabellón derecho (Tabla 7) y se sacrificó el animal. Se extirparon los dos pabellones y se pesaron (Tabla 8) en una balanza de precisión. La significación estadística se evaluó mediante la prueba de "t de student".

35 Los resultados reflejados en las Tablas 7 y 8 muestran que las composiciones I-1 y V-3 ejercen un inesperado efecto fotoprotector de inhibición del efecto inmunosupresor inducido por la radiación ultravioleta en este modelo murino de hipersensibilidad de contacto a la oxazolona.

Tabla 7

40 **Efecto sobre la reacción de hipersensibilidad por contacto. Resultados expresados como cambios del grosor del pabellón auricular por efecto de la reacción inflamatoria a oxazolona en ratón sensibilizado. * p<0,05 respecto al control negativo.**

| GRUPO | %Δ Grosor final-inicial | % Recuperación vs control negativo (irradiado) |
|------------------------------|-------------------------|--|
| Blanco | 18,8 ± 6,58 | ----- |
| Control positivo | + 148,9 ± 19,66 | ----- |
| Control negativo (irradiado) | + 70,85 ± 10,54 | ----- |
| Tratados con I-1 | + 251,7 ± 47,06 | + 231,74 |
| Tratados con V-3 | + 181,8 ± 34,21 | + 142,23 |

Tabla 8

Efecto sobre la reacción de hipersensibilidad por contacto. Resultados expresados como cambios del peso del pabellón auricular por efecto de la reacción inflamatoria a oxazolona en ratón sensibilizado. * p<0,05 respecto al control negativo.

| GRUPO | %Δ Peso final-inicial | % Recuperación vs control negativo (irradiado) |
|-------------------------------------|------------------------------|---|
| Blanco | 171,09 ± 6,65 | ----- |
| Control positivo | 311,00 ± 12,60 | ----- |
| Control negativo (irradiado) | 184,54 ± 24,91 | ----- |
| Tratados con I-1 | 263,57 ± 21,03 | 62,49 |
| Tratados con V-3 | 273,02 ± 22,53 | 69,90 |

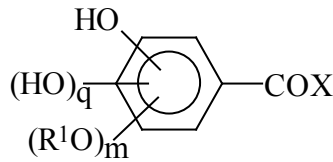
5

REIVINDICACIONES

1. Una composición oralmente administrable que comprende un componente A y un componente B, en donde:

5 (A) dicho **componente A** se selecciona del grupo formado por:

(A.1) un componente A.1 de fórmula (I)



10

en donde

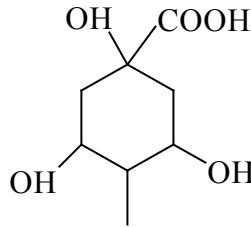
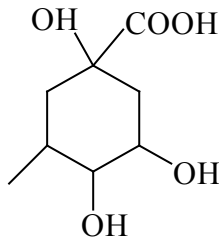
R¹ es H o CH₃;

X representa

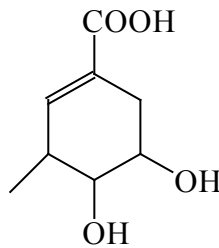
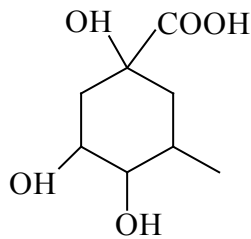
OH;

15

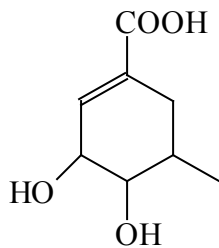
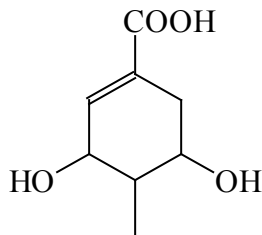
OR², donde R² es alquilo C₁-C₂ o el resto de un ácido carboxílico hidroxilado de fórmula



20



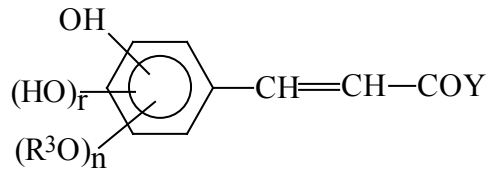
25



30

NH₂;
m es 0 ó 1; y
q es 0 ó 1; o
una sal del mismo;

(A.2) un componente A.2 de fórmula (II)



(II)

5

en donde

R³ es H o CH₃;

Y representa

OH;

OR², donde R² tiene los significados previamente mencionados; o

10

NH₂;

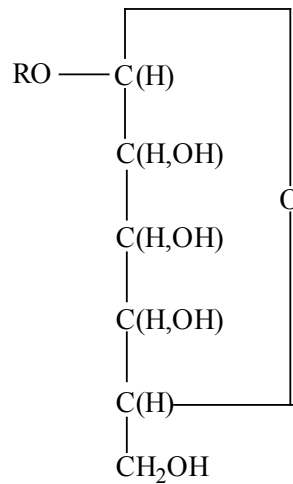
n es 0 ó 1; y

r es 0 ó 1; o

una sal del mismo;

15

(A.3) un componente A.3 de fórmula (III)

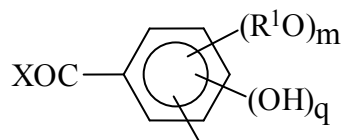


(III)

20

donde R representa

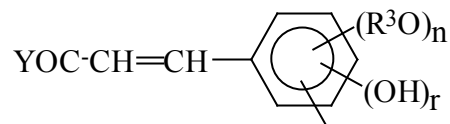
(i) un resto de fórmula (i)



25

en donde R¹, X, m y q tienen los significados previamente mencionados; o

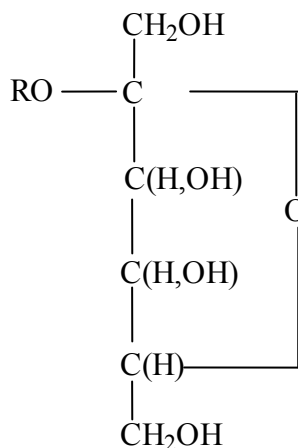
(ii) un resto de fórmula (ii)



30

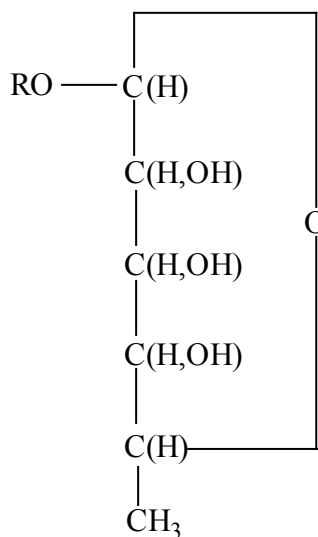
en donde R³, Y, n y r tienen los significados previamente mencionados;

(A.4) un componente A.4 de fórmula (IV)



5 en donde R tiene el significado previamente indicado;

(A.5) un componente A.5 de fórmula (V)



10 en donde R tiene el significado previamente indicado; y

(A.6) mezclas de los mismos; y

15 (B) dicho componente B se selecciona del grupo formado por el ácido quínico, el ácido shiquímico, sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sus ésteres metílicos, y mezclas de los mismos.

20 2. Composición según la reivindicación 1, en la que dichos componentes A y B están estar presentes en una relación componente A:componente B de 1-10:1 en peso, preferentemente entre 1,6-9,5:1 en peso, y más preferentemente entre 2-9:1 en peso.

3. Composición según la reivindicación 1, en la que en dicho componente A.1, X es OR^2 donde R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$.

4. Composición según la reivindicación 1, en la que en dicho componente A.1, X es NH_2 .

25 5. Composición según la reivindicación 1, en la que en dicho componente A.1 se encuentra en forma de una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo.

6. Composición según la reivindicación 1, en la que en dicho componente A.2, Y es OR^2 donde R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$.

7. Composición según la reivindicación 1, en la que en dicho componente A.2, Y es NH₂.

5 8. Composición según la reivindicación 1, en la que en dicho componente A.2 se encuentra en forma de una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo.

9. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho componente A.2 es el isómero *trans*.

10 10. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho componente A.3 es un glicósido de glucosa.

11. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho componente A.4 es un glicósido de fructosa.

12. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho componente A.5 es un glicósido de ramnosa.

15 13. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho componente A está compuesto por uno o más componentes (A.1), o bien por uno o más componentes (A.2), o por uno o más componentes (A.3), o por uno o más componentes (A.4), o por uno o más componentes (A.5), o bien por cualquier mezcla de 2 o más de dichos componentes (A.1) a (A.5), en donde cada uno de los componentes A.1 a A.5 puede estar compuesto, a su vez, por uno o más compuestos del mismo grupo.

20 14. Composición según la reivindicación 13, en la que dicho componente A comprende (i) al menos, dos componentes (A.1) diferentes, y (ii) al menos, dos componentes (A.2) diferentes.

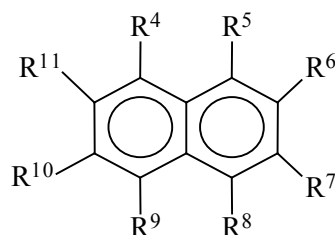
25 15. Composición según la reivindicación 14, en la que la relación molar componente (A.1):componente (A.2) está comprendida entre 0,5 y 2.

30 16. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho componente B se selecciona entre el ácido quínico, una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, un éster metílico de un ácido quínico, el ácido shiquímico, una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo de dicho ácido shiquímico, un éster metílico del ácido shiquímico, y sus mezclas.

17. Composición según la reivindicación 1, que comprende, además, uno o más componentes seleccionados del grupo formado por el componente C, el componente D, el componente E, el componente F y sus mezclas, en donde:

dicho **componente C** se selecciona del grupo formado por:

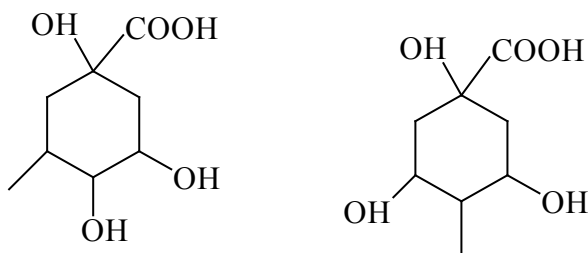
(C.1) un componente C.1 de fórmula (VI)

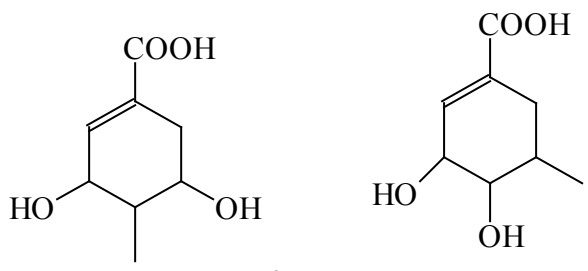
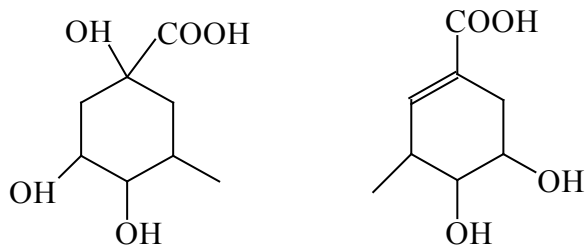


(VI)

en donde

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹, iguales o diferentes, independientemente entre sí, representan H, OH, OR³, -CH=CH-COY, o -COY donde R³ es H o CH₃, o un grupo -CH=CH-COY, donde Y representa OH, OR² donde R² es alquilo C₁-C₂ o el resto de un ácido carboxílico hidroxilado de fórmula





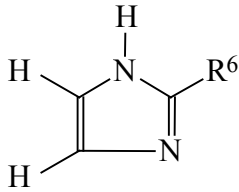
5

NH₂; o
una sal del mismo;

10

con la condición de que (i) al menos dos de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ son, simultáneamente, OH, (ii) uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ es OR³, (iii) el número máximo de grupos hidroxilo presentes es 3, y (iv) uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ es -CH=CH-COY o -COY;

(C.2) un componente C.2 de fórmula (VII)



(VII)

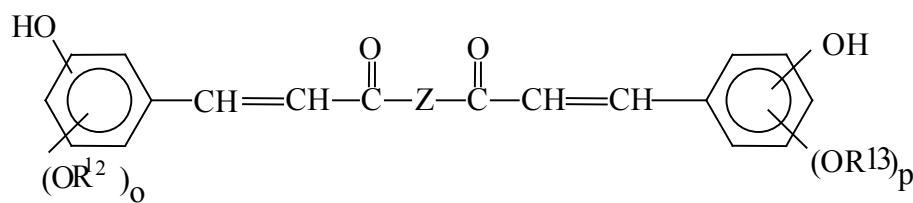
15

en donde

20

R⁶ representa H o un grupo OH, OR³ o -CH=CH-COY, donde R³ e Y tienen los significados previamente mencionados, o una sal del mismo;

(C.3) un componente C.3 de fórmula (VIII)



(VIII)

25

en donde

30

R¹² y R¹³, iguales o diferentes, independientemente entre sí, representan H o CH₃;
Z representa -CH₂-, O, S o NH;
o es 0 ó 1; y
p es 0 ó 1; y

(C.4) sus mezclas;

dicho **componente D** se selecciona entre uno o más monosacáridos libres;

5 dicho **componente E** se selecciona del grupo formado por un ácido del ciclo de Krebs, una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo de un ácido del ciclo de Krebs, un éster mono-, di- o tri-metílico de un ácido del ciclo de Krebs, un ácido aldárico, una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo de un ácido aldárico, un derivado lactonizado de un ácido aldárico, un ácido aldónico, una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo de un ácido aldónico, un derivado lactonizado de un ácido aldónico, y mezclas de dichos compuestos; y

10 dicho **componente F** se selecciona del grupo formado por una vitamina hidrosoluble, un derivado hidrosoluble de una vitamina liposoluble, y sus mezclas.

15 18. Composición según la reivindicación 17, que comprende dicho componente C en una concentración comprendida entre el 0,1% y el 10% en peso respecto al total de la composición, preferentemente entre 0,5% y 5%.

19. Composición según la reivindicación 18, en la que dicho componente C.1 es el isómero *trans*.

20 20. Composición según la reivindicación 18, en la que dicho componente C.2 es el isómero *trans*.

21. Composición según la reivindicación 18, en la que dicho componente C.3 es el isómero *trans-trans*.

25 22. Composición según la reivindicación 18, en la que dicho componente C está compuesto por uno o más componentes (C.1); o por uno o más componentes (C.2); o por uno o más componentes (C.3); o por mezclas de uno o más componentes (C.1) y (C.2); o por mezclas de uno o más componentes (C.1) y (C.3); o por mezclas de uno o más componentes (C.2) y (C.3); o por mezclas de uno o más componentes (C.1), (C.2) y (C.3).

30 23. Composición según la reivindicación 18, en la que dicho componente C comprende al menos, un componente (C.3).

24. Composición según la reivindicación 17, que comprende dicho componente D en una concentración comprendida entre el 35% y el 90% en peso respecto al total de la composición, preferentemente entre 45% y 65%.

35 25. Composición según la reivindicación 24, en la que dicho componente D se selecciona entre glucosa, ramnosa y fructosa, en cualquiera de sus posibles configuraciones.

40 26. Composición según la reivindicación 17, que comprende dicho componente E en una concentración comprendida entre el 5% y el 30% en peso respecto al total de la composición, preferentemente entre el 10% y el 20%.

45 27. Composición según la reivindicación 26, en la que dicho componente E comprende uno o más ácidos del ciclo de Krebs, preferentemente, ácido cítrico, fumárico o málico, y/o por una o más de sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, y/o por uno o más de sus ésteres mono-, di- o tri-metílicos, y/o por uno o más ácidos aldáricos, y/o por uno o más ácidos aldónicos, y/o por una o más sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de dichos ácidos aldáricos y/o aldónicos, y/o por uno o más ácidos aldáricos y/o aldónicos en forma lactona.

28. Composición según la reivindicación 17, que comprende dicho componente F en una concentración comprendida entre el 4% y el 20% en peso respecto al total de la composición, preferentemente entre 8% y 12%.

50 29. Composición según la reivindicación 28, en la que dicho componente F comprende ácido ascórbico o un derivado hidrosoluble de tocoferol, o sus mezclas.

55 30. Composición según la reivindicación 1, constituida por 65-90% en peso de componente A y 35-10% en peso de componente B, preferentemente, entre 74-86% en peso de componente A y entre 26-14% en peso de componente B, en donde la relación componente A:componente B es de 1-10:1 en peso.

60 31. Composición según la reivindicación 1, constituida por una mezcla ternaria formada por los componentes A y B y por un tercer componente seleccionado entre el componente C, el componente D, el componente E y el componente F.

32. Composición según la reivindicación 1, constituida por una mezcla cuaternaria formada por los componentes A y B y por otros dos componentes seleccionados entre los componentes C, D, E y F.

65 33. Composición según la reivindicación 32, constituida por los componentes A, B, D y E.

- 5 34. Composición según la reivindicación 33, constituida por:
 5-35% en peso de componente A + componente B, en donde la relación componente A:componente B es de 1-10:1 en peso;
 35-90% en peso de componente D; y
 5-30% en peso de componente E.
- 10 35. Composición según la reivindicación 1, constituida por una mezcla de cinco componente formada por los componentes A y B y tres componentes seleccionados entre los componentes C, D, E y F.
- 15 36. Composición según la reivindicación 35, constituida por los componentes A, B, D, E y F.
- 20 37. Composición según la reivindicación 36, constituida por:
 5-35% en peso de componente A + componente B, en donde la relación componente A:componente B es de 1-10:1 en peso;
 30-85% en peso de componente D;
 5-20% en peso de componente E; y
 5-15% en peso de componente F.
- 25 38. Composición según la reivindicación 1, constituida por los componentes A, B, C, D, E y F.
- 30 39. Composición según la reivindicación 38, constituida por:
 5-30% en peso de componente A + componente B, en donde la relación componente A:componente B es de 1-10:1 en peso;
 1-5% en peso de componente C;
 30-84% en peso de componente D;
 5-20% en peso de componente E; y
 5-15% en peso de componente F.
- 35 40. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en fase sólida.
- 40 41. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en fase líquida.
- 45 42. Composición según la reivindicación 41, en forma de una solución acuosa con un pH comprendido entre 4,8 y 6,8, preferentemente, entre 5 y 6,5.
- 50 43. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, junto con, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 55 44. Composición farmacéutica según la reivindicación 43, en una forma farmacéutica de administración adecuada para su administración por vía oral.
- 60 45. Empleo de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en la elaboración de un medicamento o composición farmacéutica oralmente administrable para proteger la piel de la radiación ultravioleta.
- 65 46. Empleo de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en la elaboración de un medicamento o composición farmacéutica oralmente administrable para prevenir o minimizar los efectos dañinos producidos por la radiación UV sobre la piel.
- 70 47. Un suplemento alimentario que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, junto con uno o más vehículos aceptables.
- 75 48. Suplemento alimentario según la reivindicación 47, en el que dicho suplemento comprende aminoácidos, extractos de plantas, moléculas antioxidantes, bacterias lácticas prebióticas, levaduras de uso alimentario o mezclas de los mismos.
- 80 49. Un alimento funcional que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, junto con uno o más vehículos aceptables.
- 85 50. Alimento funcional según la reivindicación 49, en el que la base alimentaria de dicho alimento comprende leche, queso, yogur, productos fermentados basados en la leche, helados, productos basados en cereales fermentados, galletas, zumos de frutas, bebidas refrescantes o infusiones de plantas.