

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 132**

51 Int. Cl.:

**A61P 37/02** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 17/04** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2003 E 03709171 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 1478327**

54 Título: **Método para reducir y tratar la inmunosupresión inducida por UV-B**

30 Prioridad:

**22.02.2002 US 358982 P**

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

**16.07.2015**

73 Titular/es:

**MEDA AB (100.0%)  
Pipers väg 2A, Box 906  
170 09 Solna, SE**

72 Inventor/es:

**MILLER, RICHARD L.,;  
GILLIS, JOSEPH A., y  
GASPARI, ANTHONY A.,**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 541 132 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

Método para reducir y tratar la inmunosupresión inducida por UV-B

## Antecedentes de la invención

5 La piel humana es un órgano que protege el cuerpo de las influencias del medio ambiente externo. Una parte de dicha función protectora es proporcionada por un sistema inmunitario específico para la piel - el llamado sistema inmunitario de la piel - que protege el cuerpo de las influencias medioambientales potencialmente nocivas, incluyendo en particular agentes patógenos y células cutáneas transformadas. El sistema inmunitario de la piel puede proporcionar una respuesta localizada conocida como hipersensibilidad por contacto (abreviadamente CHS, por la expresión inglesa *Contact HyperSensitivity*), una respuesta sistémica conocida como hipersensibilidad de tipo retardado (abreviadamente DTH, por la expresión inglesa *Delayed Type Hypersensitivity*), o ambas.

La exposición de la piel a la radiación ultravioleta del sol, en particular a la radiación UV-B, puede dañar ciertos tipos de células implicados en el sistema inmunitario de la piel. Dicho daño puede suprimir al menos parcialmente la función del sistema inmunitario de la piel y, por lo tanto, puede dar como resultado la inmunosupresión inducida por UV.

15 Las células de Langerhans son elementos dendríticos del sistema inmunitario de la piel que pueden actuar para presentar antígenos a los linfocitos Th1. Las células de Langerhans pueden ser afectadas particularmente por la exposición a la radiación UV. La exposición a la radiación UV puede causar cambios en las células de Langerhans que pueden contribuir a la inmunosupresión inducida por UV. Por ejemplo, la exposición a la radiación UV puede afectar a la capacidad de las células de Langerhans para presentar antígenos.

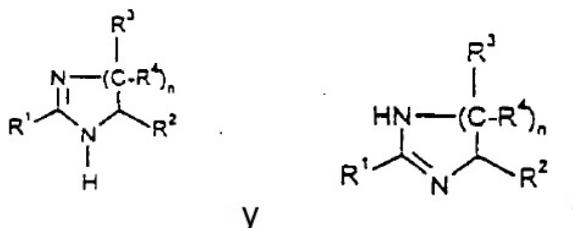
20 Se sabe que las citoquinas están implicadas en el desarrollo de la hipersensibilidad por contacto (CHS) y la supresión de la hipersensibilidad por contacto por la radiación UV. Por ejemplo, la interleuquina IL-10 es una citoquina producida por los queratinocitos después de que los queratinocitos sean expuestos a la radiación UV. La IL-10 deteriora la función de las células de Langerhans y suprime la CHS. Además, la IL-12 promueve una respuesta inmunitaria a los linfocitos Th1 y está implicada en la inducción de CHS. La IL-12 puede reducir los efectos inmunosupresores de la radiación UV. Además, la administración de IL-12 antes del tratamiento con UV puede contrarrestar la supresión sistémica inducida por UV de la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH).

Se pueden usar la ectoína y derivados de ectoína para la profilaxis o el tratamiento de la inmunosupresión inducida por UV. Dichos compuestos se pueden incorporar en composiciones para administración tópica.

30 El documento WO-A-01/15698 describe un método para el tratamiento de la sarcoidosis tópica en equinos, que comprende las etapas de proporcionar una sustancia terapéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de imiquimod y aplicar la sustancia terapéutica al menos una vez a una superficie exterior del cuerpo de un equino.

El documento JP-A-2000/247884 describe un agente para el tratamiento de enfermedades de la piel inducidas por ácido araquidónico que contiene como ingrediente activo imiquimod o su sal de adición de ácido.

El documento WO-A-01/72287 describe el uso de al menos un compuesto seleccionado de

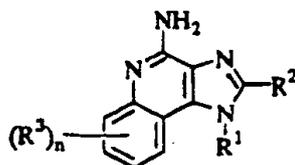


35 una de sus sales fisiológicamente compatibles o una de sus formas estereoisómeras, para la profilaxis y/o tratamiento de la inmunosupresión inducida por UV, en donde estos compuestos se utilizan generalmente en forma de una composición tópica.

40 El documento WO-A-01/52808 describe métodos para el tratamiento o la prevención de la inmunosupresión inducida por UV, el eritema de la piel y el daño al colágeno de la piel que implican la administración de carnosina, acicarnosina o compuestos relacionados.

45 El documento WO-A-99/36050 describe un método para proteger la piel de la inmunosupresión inducida por UV o del daño de la piel inducido por UV, que comprende la administración tópica de una composición que contiene un extracto de soja o trébol y/o los compuestos de isoflavona, genisteína, biocanina, dihidro-daidzeína, daidzeína, formonentina, dihidro-geneisteína, 2-deshidro-O-desmetil-angolensina, tetrahidro-daidzeína, equol, deshidro-equol, O-desmetil-angolensina o 6-hidroxi-O-desmetil-angolensina.

El documento WO-A-98/48805 describe una composición farmacéutica para suprimir la respuesta inmunitaria de tipo Th2 que comprende como ingrediente activo un compuesto representado por la fórmula:



o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y un método para tratar o prevenir una enfermedad causada por la activación anormal de la respuesta inmunitaria tipo Th2, tales como asma, dermatitis alérgica, rinitis alérgica o lupus eritematoso sistémico, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

Otros usos de imiquimod están descritos en:

- Hirotake Suzuki et al., "Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells", THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, Vol.114, N° 1, January 2000, pages 135-141;
- R.L. Miller et al., "Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and a new class of drug", INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPHARMACOLOGY, Vol. 21, 1999, pages 1-14;
- R.P. Burns et al., "The imidazoquinolines, imiquimod and R-848, induced functional, but not phenotypic, maturation of human epidermal Langerhans cells", CLINICAL IMMUNOLOGY, Vol. 94, N° 1, January 2000, pages 13-23;
- C.J. Harrison et al., "Effects of cytokines and R-837, a cytokine inducer, on UV-irradiation augmented recurrent genital herpes in guinea pigs", ANTIVIRAL RESEARCH, Vol. 15, 1991, pages 315-322; y
- K.R. Beutner et al., "Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream", JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, Vol. 41, N° 6, December 1999, pages 1002-1007.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria (abreviadamente IRM, por la expresión inglesa *Immune Response Modifier*) para su uso en la reducción de la inmunosupresión inducida por UV, comprendiendo dicho uso la administración a una zona de tratamiento de dicho compuesto modificador de la respuesta inmunitaria en una cantidad eficaz para inhibir la inmunosupresión inducida por UV, en donde el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria es 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (imiquimod), en donde la administración del compuesto modificador de la respuesta inmunitaria se produce antes de la exposición de la zona de tratamiento a la irradiación UV y en donde el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria se administra por medio de un protector solar.

En la presente memoria se describe también un método para reducir la inmunosupresión inducida por UV que incluye administrar a una zona de tratamiento un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria en una cantidad eficaz para inhibir la inmunosupresión inducida por UV.

En ciertas realizaciones descritas en la presente memoria, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria puede ser un agonista de al menos un receptor tipo Toll (abreviadamente TLR, por la expresión inglesa *Toll-Like Receptor*). Por ejemplo, en algunas realizaciones descritas en la presente memoria, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria puede incluir una amina imidazoquinolina, una amina imidazopiridina, una amina cicloalquilimidazopiridina condensada en 6,7, una amina imidazoquinolina con puente en 1,2, una amina imidazonaftiridina, una amina oxazoloquinolina, una amina imidazotetrahidronaftiridina, una amina tiazoloquinolina, una amina oxazoloquinolina, una amina tiazolopiridina, una amina oxazolonaftiridina o una amina tiazolonaftiridina. En ciertas realizaciones, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria se administra por medio de un vehículo de aplicación tópica, tal como una crema, un gel, una pulverización, una pomada, una loción, una solución, una suspensión, una emulsión, una pasta, un polvo o un aceite.

En la presente memoria se describe también un método para tratar la inmunosupresión inducida por UV que incluye administrar a una zona de tratamiento un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria en una cantidad eficaz para inhibir la inmunosupresión inducida por UV. En ciertas realizaciones, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria puede ser un agonista de al menos un receptor tipo Toll (TLR). Por ejemplo, en algunas realizaciones descritas en la presente memoria, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria puede incluir una amina imidazoquinolina, una amina imidazopiridina, una amina cicloalquilimidazopiridina condensada en 6,7, una amina imidazoquinolina con puente en 1,2, una amina imidazonaftiridina, una amina imidazotetrahidronaftiridina, una amina

oxazoloquinolina, una amina tiazoloquinolina, una amina oxazolopiridina, una amina tiazolopiridina, una amina oxazolonaftiridina o una amina tiazolonaftiridina.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria se administra por medio de un vehículo de aplicación tópica, tal como una crema, un gel, una pulverización, una pomada, una loción, una solución, una suspensión, una emulsión, una pasta, un polvo o un aceite.

Otras diversas características y ventajas de la presente invención deben ser fácilmente evidentes de la siguiente descripción detallada, ejemplos, reivindicaciones y dibujos adjuntos. En varios lugares a lo largo de la memoria descriptiva, se proporciona orientación por listas de ejemplos. En cada caso, la lista citada sirve sólo como un grupo representativo y no debe interpretarse como una lista exclusiva.

#### 10 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es un resumen del protocolo para el ensayo de la hipersensibilidad por contacto de ratones tratados con IRM antes de su exposición a radiación UV-B;

La Fig. 2 es un gráfico de barras que resume la hipersensibilidad por contacto de ratones tratados con IRM antes de su exposición a radiación UV-B;

15 La Fig. 3 es un resumen del protocolo para el ensayo de la hipersensibilidad por contacto de ratones tratados con IRM después de su exposición a radiación UV-B;

La Fig. 4 es un gráfico de barras que resume la hipersensibilidad por contacto de ratones tratados con IRM después de su exposición a radiación UV-B.

#### **Descripción detallada de realizaciones ilustrativas de la invención**

20 La presente invención se refiere a un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria para su uso en la reducción de la inmunosupresión inducida por UV, como se describe en las reivindicaciones.

Los modificadores de la respuesta inmunitaria ("IRM") incluyen compuestos que poseen una potente actividad inmunoestimulante incluyendo, aunque sin limitación, actividad antiviral y antitumoral. Ciertos IRM efectúan su actividad inmunoestimulante induciendo la producción y secreción de citoquinas tales como, por ejemplo, interferones de tipo I, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MIP-1 y MCP-1. Ciertos IRM son pequeñas moléculas orgánicas, tales como los descritos, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N° 4.689.338; 4.929.624; 5.266.575; 5.268.376; 5.352.784; 5.389.640; 5.482.936; 5.494.916; 6.110.929; 6.194.425; 4.988.815; 5.175.296; 5.367.076; 5.395.937; 5.693.811; 5.741.908; 5.238.944; 5.939.090; 6.039.969; 6.083.505; 6.245.776; 6.331.539; y 6.376.669; y las Publicaciones del PCT WO 00/76505; WO 00/76518; WO 02/46188; WO 02/46189; WO 02/46190; WO 02/46191; WO 02/46192; WO 02/46193; y WO 02/46194.

Las pequeñas moléculas de IRM adicionales incluyen derivados de purina (tales como los descritos en las Patentes de EE.UU. N° 6.376.501 y 6.028.076), compuestos heterocíclicos pequeños (tales como los descritos en la Patente de EE.UU. N° 6.329.381) y derivados de amida (tales como los descritos en la Patente de EE.UU. N° 6.069.149).

35 Otros IRM incluyen grandes moléculas biológicas, tales como secuencias de oligonucleótidos. Algunas secuencias de oligonucleótidos de los IRM contienen dinucleótidos de citosina-guanina (CpG) y están descritos, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N° 6.1994.388 (sic); 6.207.646; 6.239.116; 6.339.068; y 6.406.705. Algunos oligonucleótidos que contienen CpG pueden incluir restos estructurales inmunomoduladores sintéticos, tales como los descritos, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N° 6.426.334 y 6.476.000. Otras secuencias de nucleótidos que son IRM carecen de CpG y están descritos, por ejemplo, en la Publicación del PCT N° WO 00/75304.

40 Ciertos IRM pueden actuar como agonistas del receptor tipo Toll (TLR), es decir, su influencia inmunomoduladora es ejercida a través de una vía celular mediada por TLR. Por ejemplo, algunos IRM que son moléculas pequeñas se han identificado como agonistas de uno o más de los TLR 2, 4, 6, 7 y 8; y CpG ha sido identificado como un agonista de TLR 9. En muchos casos, la activación de una vía mediada por TLR da como resultado la transcripción de genes (por ejemplo, la expresión de citoquinas o de marcadores co-estimuladores) activando NF- $\kappa$ B independientemente de la TLR particular que está activada.

45 Ciertos compuestos IRM pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por Th2 debido a que inhiben la respuesta inmunitaria de Th2, suprimen la inducción de las citoquinas IL-4/IL-5 y la eosinofilia y potencian la respuesta inmunitaria de Th1. Los compuestos IRM que actúan como un agonista de al menos un TLR han demostrado que son particularmente útiles en este sentido. Se ha encontrado que algunos compuestos IRM tienen efectos farmacológicos también sobre las células de Langerhans. Se sabe que las células de Langerhans humanas proceden de células dendríticas mieloides que expresan TLR8.

Por lo tanto, en la presente memoria se describen métodos para reducir (incluyendo la prevención) y/o tratar la inmunosupresión inducida por UV mediante la administración de uno o más compuestos IRM. En ciertas realizaciones descritas en la presente memoria, la inmunosupresión inducida por UV se puede reducir por administración profilác-

5 tica de un compuesto IRM a una parte de la piel (por ejemplo, por aplicación tópica) antes de que la piel sea expuesta a radiación UV. En una realización también descrita en la presente memoria, la inmunosupresión inducida por UV se puede tratar terapéuticamente mediante la administración de un compuesto IRM a una parte de la piel (por ejemplo, por aplicación tópica) que ya haya sido expuesta a radiación UV. Incluso en otras realizaciones también descritas en la presente memoria, la reducción profiláctica o el tratamiento terapéutico de la inmunosupresión inducida por UV se puede realizar mediante la administración sistémica de uno o más compuestos IRM.

10 En ciertas realizaciones descritas en la presente memoria, el compuesto IRM incluye un agonista de al menos un TLR. En realizaciones particulares, el compuesto IRM puede ser un agonista de TLR7, TLR8 o TLR9. Por ejemplo, el compuesto IRM puede ser una amina imidazopiridina, una amina cicloalquilimidazopiridina condensada en 6,7, una amina imidazoquinolina con puente en 1,2, una amina imidazonaftiridina, una amina imidazotetrahidronaftiridina, una amina oxazoloquinolina, una amina tiazoloquinolina, una amina oxazolopiridina, una amina tiazolopiridina, una amina oxazonaftiridina, una amina tiazolonaftiridina o una amina imidazoquinolina incluyendo aunque sin limitación 4-amino-2-etoximetil- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-etanol, 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, una amina imidazoquinolina con puente en 1,2, una amina imidazoquinolina sustituida con sulfonamido; una amina imidazoquinolina sustituida con urea; o una amina imidazoquinolina sustituida con éter heteroarílico. El IRM puede inducir la producción de una o más citoquinas incluyendo, aunque sin limitación, interferones tipo I. En la presente invención, el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria es 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina.

20 El compuesto IRM se puede incorporar a una composición para administración tópica. Los tipos adecuados de composiciones incluyen, aunque sin limitación, pomadas, geles, espumas, cremas, lociones, soluciones, suspensiones, emulsiones, pastas, polvos, jabones, preparaciones de limpieza que contienen tensioactivos, barras sólidas (por ejemplo, barras a base de cera o vaselina), aceites y pulverizaciones. En realizaciones ilustrativas particulares descritas en la presente memoria, el compuesto IRM se puede incorporar, por ejemplo, en un protector solar, una loción para la piel, una crema hidratante de la piel o un cosmético.

25 Alternativamente, el compuesto IRM se puede incorporar en cualquier vehículo adecuado para administración sistémica. Vías de administración sistémica típicas incluyen, aunque sin limitación, administración por inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intradérmica), inhalación, ingestión, transdérmica o transmucosal.

30 La cantidad particular del compuesto IRM necesaria para: (1) reducir o prevenir profilácticamente o (2) tratar terapéuticamente la inmunosupresión inducida por UV en un sujeto puede depender, al menos en parte, de uno o más factores. Dichos factores incluyen, aunque sin limitación, el compuesto IRM particular que se administra, el estado del sistema inmunitario del sujeto (por ejemplo, suprimido, comprometido, estimulado); el pasado del sujeto y la exposición a UV esperada; la vía de administración del IRM; y el resultado deseado (es decir, la reducción o prevención profiláctica o el tratamiento terapéutico). En consecuencia, no es práctico establecer en general la cantidad que constituye una cantidad eficaz del compuesto IRM. Los expertos en la técnica, sin embargo, pueden determinar fácilmente la cantidad apropiada con la debida consideración de dichos factores.

### Ejemplos

40 Los siguientes ejemplos se han seleccionado simplemente para ilustrar adicionalmente las características, ventajas y otros detalles de la invención. Sin embargo, se ha de entender expresamente que mientras que los ejemplos sirven para este propósito, los materiales y las cantidades particulares usados así como otras condiciones y detalles no deben ser interpretados como que limitan indebidamente el alcance de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y relaciones son en peso.

#### **Ejemplo 1 - Hipersensibilidad por contacto en ratones tratados con IRM antes de su exposición a radiación UV-B**

45 La Figura 1 resume el protocolo utilizado para analizar la hipersensibilidad por contacto de ratones tratados con el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria (IRM) 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina antes de su exposición a radiación UV-B.

Se aplicó una crema tópica que a) incluía IRM al 5% (tratada) o b) no incluía IRM (tratada con vehículo) a una parte afeitada del abdomen de ratones C57BL6 sensibles a UV-B. La crema se aplicó durante dos días consecutivos comenzando cinco días antes de la sensibilización (día -5 y día -4).

50 Los ratones se expusieron a: a) radiación UV-B, 70 mJ/cm por bombillas FS-20 (National Biological Corp., Twinsburg, OH) equipadas con un filtro de acetato de celulosa para proporcionar predominantemente la producción de UV-B o b) radiación de control durante cuatro días consecutivos comenzando tres días antes de la sensibilización (del día -3 al día 0).

55 Los ratones fueron sensibilizados durante dos días consecutivos comenzando el día 0 (día 0 y día 1) con 25  $\mu$ L de dinitrofluorobenceno al 0,5% (DNFB, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) aplicado a la parte afeitada del abdomen.

El día 5 después de la sensibilización, los ratones fueron inoculados con DNFB en el pabellón auricular.

El día 6 después de la sensibilización, se midió la magnitud del cambio del espesor del pabellón auricular tanto en los ratones tratados como no tratados.

Se realizaron tres experimentos de acuerdo con el protocolo resumido en la Figura 1. Los resultados de cada uno de los tres experimentos y la media de los tres experimentos se proporcionan en la Figura 2.

**5 Ejemplo 2 - Hipersensibilidad por contacto en ratones tratados con IRM después de exposición a radiación UV-B**

La Figura 3 resume el protocolo utilizado para analizar la hipersensibilidad por contacto de ratones tratados con el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria (IRM) 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina después de la exposición a radiación UV-B.

10 Los ratones fueron expuestos a: a) radiación UV-B, 70 mJ/cm por bombillas FS-20 (National Biological Corp., Twinsburg, OH) equipadas con un filtro de acetato de celulosa para proporcionar predominantemente la producción de UV-B o b) radiación de control durante cuatro días consecutivos comenzando cuatro días antes de la sensibilización (del día -4 al día -1).

15 Se aplicó una crema tópica que a) incluía IRM al 5% (tratada) o b) no incluía IRM (tratada con vehículo) a una parte afeitada del abdomen de ratones C57BL6 sensibles a UV-B. La crema se aplicó durante dos días consecutivos comenzando un día antes de la sensibilización (día -1 y día 0).

Los ratones fueron sensibilizados durante dos días consecutivos comenzando el día 0 (día 0 y día 1) con 25 µL de dinitrofluorobenceno al 0,5% (DNFB, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) aplicado a la parte afeitada del abdomen.

El día 5 después de la sensibilización, los ratones fueron inoculados con DNFB en el pabellón auricular del oído.

20 El día 6 después de la sensibilización, se midió la magnitud del cambio del espesor del pabellón auricular del oído tanto en los ratones tratados como no tratados.

Se realizaron dos experimentos de acuerdo con el protocolo resumido en la Figura 3. Los resultados de los dos experimentos se muestran en la Figura 4.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria para su uso en la reducción de la inmunosupresión inducida por UV, comprendiendo dicho uso administrar a una zona de tratamiento dicho compuesto modificador de la respuesta inmunitaria en una cantidad eficaz para inhibir la inmunosupresión inducida por UV, en donde el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria es 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, en donde la administración del compuesto modificador de la respuesta inmunitaria se produce antes de la exposición de la zona de tratamiento a irradiación UV y en donde el compuesto modificador de la respuesta inmunitaria se administra por medio de un protector solar.
- 10 2. El compuesto modificador de la respuesta inmunitaria para el uso de la reivindicación 1, en donde el vehículo para aplicación tópica comprende una crema, un gel, una pulverización, una pomada, una loción, una solución, una suspensión, una emulsión, una pasta, un polvo o un aceite.

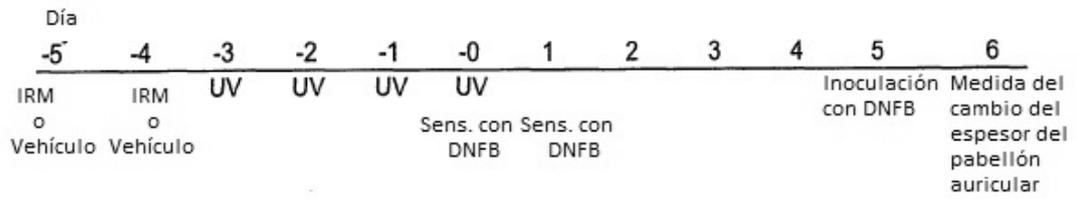
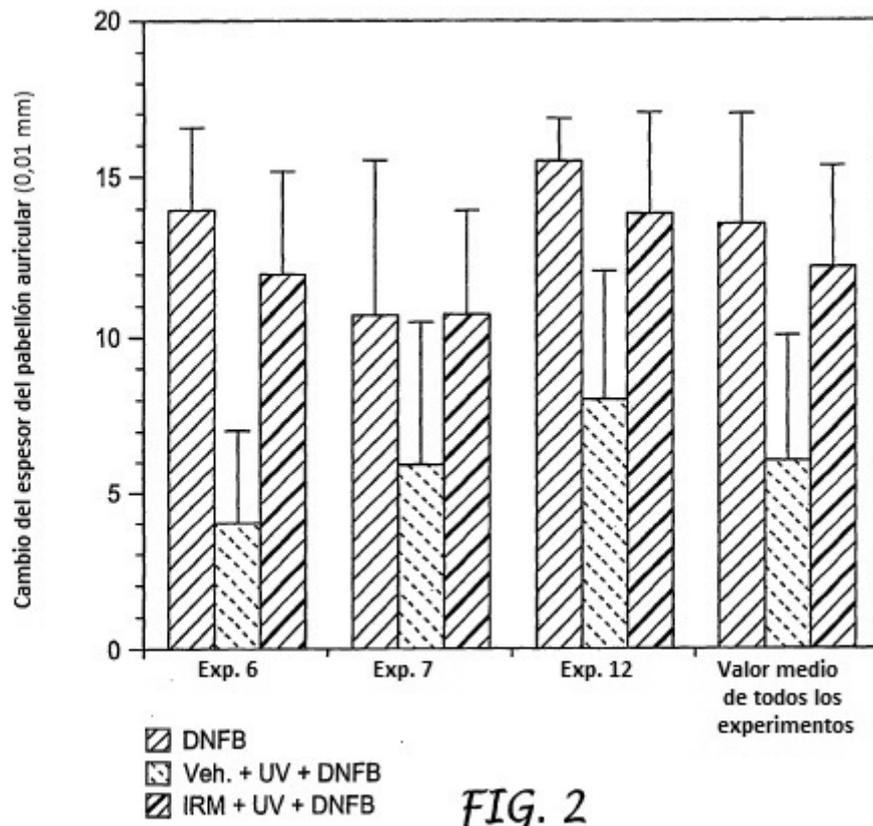


FIG. 1



Día	-4	-3	-2	-1	-0	1	2	3	4	5	6
UV	UV	UV	UV (AM)	IRM	Sens. con				Inoculación		Medida del
			IRM	Veh. (AM)	DNFB				con DNFB		cambio del
			Veh. (PM)	Sens. con							espesor del
				DNFB (PM)							pabellón
											auricular

*FIG. 3*

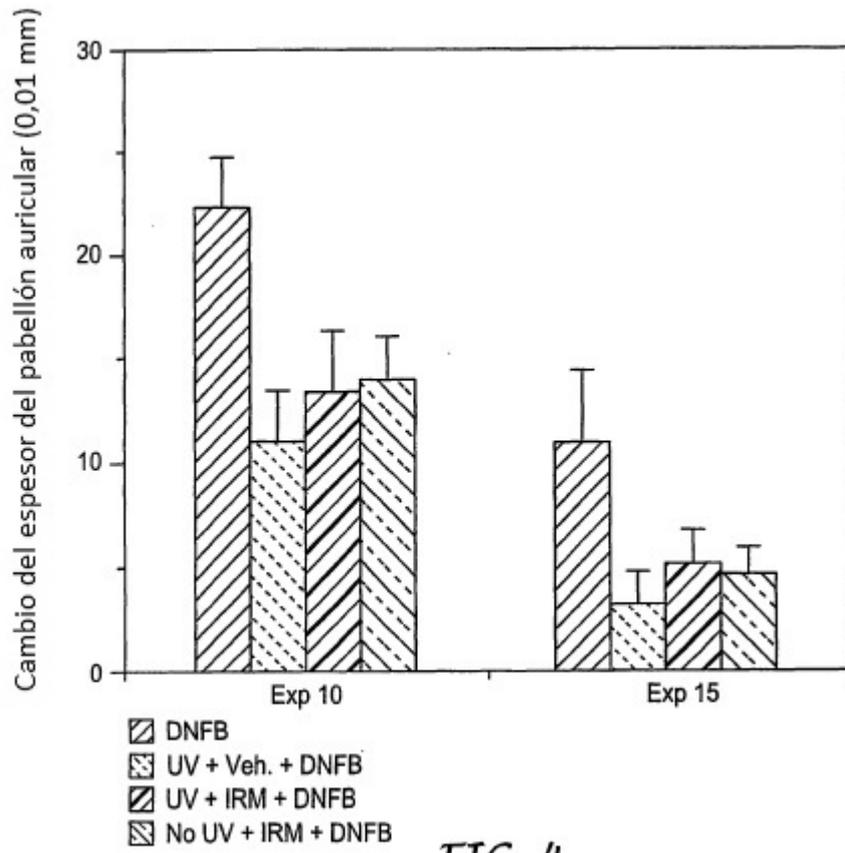


FIG. 4