

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 736**

51 Int. Cl.:

A61K 31/702	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A23L 33/21	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2010 PCT/GB2010/001680**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11027128**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2010 E 10759693 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2473175**

54 Título: **Uso de oligosacáridos no digeribles**

30 Prioridad:

03.09.2009 GB 0915315

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

12.11.2019

73 Titular/es:

**CURAPEL (SCOTLAND) LIMITED (100.0%)
272 Bath Street
Glasgow G2 4JR, GB**

72 Inventor/es:

**PAUS, RALF LUDWIG y
O'NEILL, CATHERINE ANNE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 730 736 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

Uso de oligosacáridos no digeribles

5 La presente invención se refiere a una composición de oligosacárido no digerible para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un sujeto y al uso de dicha composición en la preparación de una preparación tópica para la piel o una formulación oral. Más particularmente, la presente invención se refiere a un oligosacárido no digerible para su uso en la inhibición de la hiperproliferación en un sujeto, a productos nutricionales que comprenden al mismo y a preparaciones farmacéuticas del mismo.

10 Los oligosacáridos no digeribles son bien conocidos y son una parte inerte del componente de fibra de la dieta. Son de origen natural y se encuentran en las partes comestibles de las plantas tales como ajo, cebollas, espárragos, alcachofa y achicoria. Más específicamente, los oligosacáridos no digeribles son hidratos de carbono de bajo peso molecular que consisten en fracciones de azúcar que resisten la hidrólisis en el tracto gastrointestinal en virtud de la configuración β de su enlace glucosídico. En el colon, la degradación por las enzimas bacterianas puede producir agua y ácidos grasos de cadena corta que se cree que tienen beneficios para la salud positivos. Adicionalmente, algunos oligosacáridos no digeribles son prebióticos de forma activa, es decir, estimulan el crecimiento de las denominadas "bacterias amigables".

15 Los oligosacáridos no digeribles se usan extensamente en la industria alimentaria en formulaciones prebióticas para estimular el crecimiento o la actividad de bacterias en el sistema digestivo que se consideran beneficiosas para la salud del sujeto.

20 Los presentes inventores ahora han apreciado que, además de sus propiedades prebióticas, los oligosacáridos no digeribles tienen propiedades antiproliferativas, es decir, son eficaces para producir un efecto antiproliferativo. Más específicamente, los presentes inventores han identificado ahora que los oligosacáridos no digeribles pueden dirigirse específicamente a los queratinocitos y, lo que es más importante, pueden inhibir la característica de hiperproliferación de la piel psoriásica.

25 Hay varios tipos de psoriasis, siendo la más común la psoriasis en placas, que provoca la aparición de placas eritematodescamativas (placas psoriásicas) en la piel que representan áreas de inflamación y de producción excesiva de piel.

30 Otros tipos incluyen la psoriasis flexural, en gotas, la pustulosa, la ceborreica, la ungueal, la eritrodérmica y artritis psoriásica. Los distintos tipos de psoriasis varían según el grado de gravedad basándose en la cantidad de superficie corporal cubierta por las lesiones (variando, por ejemplo, de leve, con menos del 2 %; a moderada, variando del 3 % al 10 %; y a grave, basándose en más del 10 % de cobertura total de la superficie corporal).

35 Las causas de las dermatopatías tales como la psoriasis no se conocen bien y se cree que hay numerosos factores implicados. Se cree que estos factores incluyen anomalías en el proceso por el cual las células de la piel de los sujetos crecen, se reproducen y diferencian, así como en procesos inmunitarios (es decir, respuestas inmunitarias anómalas). Se cree que una causa de la psoriasis es una velocidad anormalmente alta de crecimiento de las células epidérmicas. Las células de la piel normales crecen en un ciclo de veintiocho días, mientras que en la psoriasis el ciclo se reduce drásticamente a entre tres y seis días. Esto da como resultado que las nuevas células de la piel alcancen la superficie a una velocidad de cinco veces más rápida de lo normal y se manifiesten en brotes de placas eritematodescamativas de la piel. Adicionalmente, la piel psoriásica se caracteriza por queratinocitos de larga duración que aumentan la naturaleza escamativa aumentada de la enfermedad.

40 La psoriasis afecta profundamente la calidad de vida y la actividad social del paciente, y existe una urgente necesidad de terapias eficaces. La prevalencia es alta, afectando a entre el 1 y el 3 % de la población mundial, o aproximadamente dieciséis millones de personas.

45 En la actualidad, la psoriasis se trata mediante tratamiento farmacológico y/o por exposición a la radiación ultravioleta. Sin embargo, hay un bajo nivel de penetración terapéutica en la psoriasis, en parte como consecuencia de la insuficiente eficacia del tratamiento, una mala seguridad terapéutica, el costo del tratamiento y bajos niveles de adhesión al tratamiento por parte del paciente como resultado de frustraciones con los enfoques terapéuticos existentes. Por lo tanto, las dermatopatías tal como la psoriasis pueden ser debilitantes y provocar ansiedad, pérdida de calidad de vida y depresión en los enfermos. Dichas dermatopatías a menudo vuelven a aparecer después de los tratamientos convencionales, haciendo difícil su manejo y tratamiento prolongado. Por lo tanto, las dermatopatías, tal como la psoriasis, representan un problema importante para los enfermos, y se requieren urgentemente tratamientos eficaces, especialmente tratamientos eficaces que presenten baja toxicidad y efectos secundarios. Sin embargo, los numerosos factores implicados hacen que proporcionar un tratamiento tan eficaz sea difícil y problemático para las personas expertas en la materia.

55 El documento US-2007/0065386 desvela el uso de oligogalacturónidos para estimular la diferenciación de las células de la piel, principalmente las epidérmicas y en particular los queratinocitos. No hay ninguna divulgación en el presente documento del uso de oligosacáridos no digeribles para producir un efecto antiproliferativo.

El documento US-2003/0045505 (Martinez y col.) desvela una composición tópica externa cosmética o dermatológica que contiene oligosacáridos para bloquear la activación de células inmunitarias. No hay divulgación en el documento de una composición que comprenda un oligosacárido no digerible.

5 El documento WO 00/06115 (Anderson y col.) describe, en contraste con la presente invención, el uso de oligosacáridos de sialilo y derivados del mismo para regular las respuestas inflamatorias y tratar la piel inflamada. En el presente documento también se describen productos farmacéuticos y composiciones cosméticas tópicos que contienen tales oligosacáridos y procedimientos para su uso.

10 El documento WO 98/04270 (Robert y col.) desvela el uso de al menos un oligosacárido que comprende de 2 a 6 restos de osuro y que tiene un resto de galactosa en la posición terminal no reductora, o un derivado de tal oligosacárido sustituido por un resto hidrófobo, para la preparación de un medicamento inmunomodulador. Además se desvelan composiciones dermatocósméticas y un tratamiento cosmético de pieles hiperactivas.

El documento US 5.994.326 (Masuda y col.) describe una composición anti dermatitis atópica que contiene rafinosa como el ingrediente eficaz para el tratamiento prolongado de bebés y lactantes.

15 En el documento DE 20 2006 017 823 US se desvela un alimento dietético con un efecto aumentado de aglutinante de radicales libres que comprende una proteína y un azúcar, en el que el efecto de unión de radicales libres del alimento es al menos el 50 % más alto que el efecto de unión de radicales libres del alimento que contiene proteína y/o azúcar. El alimento dietético es útil para el tratamiento de afecciones alérgicas tales como, por ejemplo, la neurodermatitis, el acné y la psoriasis, y es útil como suplemento alimenticio en el cáncer. Sin embargo, no se menciona que el alimento dietético tenga un efecto antiproliferativo.

20 En el documento JP 57055620 A (Watanabe) se describe un fármaco carcinostático que contiene melibiosa extraída de, por ejemplo, la raíz y el tallo de plantas de algodón, el cual puede proporcionar un agente carcinostático completamente no tóxico que se puede administrar de forma continua sin efectos secundarios.

25 El documento JP 2003 137790 A (MIE KARIYOU KK) desvela un agente para mejorar y/o prevenir la reducción de la función inmunitaria que comprende un fructooligosacárido que contiene la cadena (beta)-2,1 acoplada con un oligómero de fructosa como principio activo.

Para finalizar, como antecedentes de la presente invención, se describe en la American Journal of Translational Research vol. 1 (2), 2009, páginas 184-202 por Al-Daraji y col., la modulación de NFAT-5 y el miembro no central de la familia NFAT en queratinocitos humanos y piel, lo que demuestra por primera vez la expresión de la proteína de ARNm NFAT-5/TonEPB en queratinocitos cultivados.

30 Por lo tanto, la presente invención busca abordar los problemas descritos anteriormente en relación con el tratamiento de la psoriasis.

35 En conformidad con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de oligosacárido no digerible de oligofructosa o una sal de la misma para su uso como un agente anti hiperproliferativo para la prevención o el tratamiento de la hiperproliferación epidérmica de queratinocitos en la piel psoriásica provocada por psoriasis en un sujeto, en la que la composición comprende la oligofructosa o una sal de la misma como agente activo, en una cantidad del 0,5 al 80 % en peso de la composición total.

40 En conformidad con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de una composición en conformidad con el primer aspecto de la presente invención en la preparación de una preparación tópica para la piel o una formulación oral como un agente anti hiperproliferativo, para su uso en la prevención o el tratamiento de la hiperproliferación epidérmica de queratinocitos en la piel psoriásica provocada por la psoriasis en un sujeto.

En conformidad con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, formulación oral o preparación tópica preparada utilizando una composición basada en oligofructosa de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, para su uso en la prevención o el tratamiento de las características hiperproliferativas epidérmicas de la piel psoriásica provocada por la psoriasis en un sujeto.

45 Un ejemplo simplemente ilustrativo proporciona un procedimiento para producir un efecto antiproliferativo en un sujeto que lo necesite, procedimiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligosacárido no digerible. El efecto antiproliferativo puede ser un efecto antihiperproliferativo, es decir, puede comprender la inhibición de la hiperproliferación en el sujeto. Por lo tanto, el ejemplo ilustrativo proporciona un procedimiento para inhibir la hiperproliferación en un sujeto que lo necesite, procedimiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligosacárido no digerible. La hiperproliferación puede ser hiperproliferación epidérmica en el sujeto. Por lo tanto, el ejemplo ilustrativo proporciona un procedimiento para inhibir la hiperproliferación epidérmica en un sujeto que lo necesite, procedimiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligosacárido no digerible. La hiperproliferación puede ser hiperproliferación de queratinocitos en el sujeto. Por lo tanto, el ejemplo ilustrativo proporciona un procedimiento para inhibir la hiperproliferación de queratinocitos en un sujeto que lo necesite, procedimiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligosacárido

50

55

no digerible.

La oligofruktosa, o sal de la misma, se proporciona como un agente antiproliferativo. Además, se puede proporcionar un agente antiproliferativo que consiste en oligofruktosa o sal de la misma.

5 Sin desear quedar ligados a teoría alguna, los presentes inventores han apreciado que los oligosacáridos no digeribles, por ejemplo, como se utiliza actualmente en la industria alimentaria, pueden estimular la función intestinal y, en consecuencia, facilitar su propia absorción intestinal dependiente de la dosis desde donde pueden, en principio, acceder e influir en otros órganos. Los presentes inventores han apreciado que la estimulación de la función intestinal mediante oligosacáridos no digeribles puede deberse a su capacidad para inducir la absorción intestinal de iones minerales (por ejemplo, ion calcio y magnesio) abriendo las uniones estrechas epiteliales. Por ejemplo, se sabe que los oligosacáridos no digeribles oligofruktosa, rafinosa y melibiosa inducen la absorción intestinal de iones minerales mediante la apertura de uniones estrechas epiteliales (véase, por ejemplo, Mineo H, Amano M, Chiji H, Shigematsu N, Tomita F, Hara H., Dig Dis Sci. (1): 122-32., 2004). Los presentes inventores han demostrado que el azúcar sacarosa digerible no muestra tal efecto. Además, los presentes inventores han apreciado que los oligosacáridos no digeribles pueden modificar directamente las funciones celulares en la piel, por ejemplo en la epidermis, especialmente en los queratinocitos. Dichas propiedades de los oligosacáridos no digeribles no se han desvelado o sugerido anteriormente.

La epidermis es la capa más externa de la piel y está compuesta por cuatro tipos de células y de cuatro a cinco capas, dependiendo de la región de la piel que se esté considerando. Los cuatro tipos celulares son los queratinocitos, los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merckel. Los queratinocitos son el constituyente principal de la epidermis, constituyendo aproximadamente el noventa y cinco por ciento (95 %) de la epidermis. Las cinco capas en orden descendente son el estrato córneo, capa translúcida, capa granular, capa espinosa y capa basal. La división/proliferación celular en la capa basal mantiene la epidermis.

Se cree que una característica de las dermatopatías, tales como la psoriasis, es la hiperproliferación epidérmica descontrolada, principalmente la hiperproliferación de queratinocitos descontrolada. En la psoriasis, se cree que el equilibrio entre la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos está alterado, de modo que la piel entra en un estado hiperproliferativo y patogénico. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, los presentes inventores piensan que los oligosacáridos no digeribles, tal como la oligofruktosa, pueden inhibir la hiperproliferación epidérmica, especialmente de queratinocitos y, por lo tanto, actuar como terapia en la psoriasis. En otras palabras, se cree que los oligosacáridos no digeribles pueden tener como objetivo la psoriasis al disminuir la velocidad de proliferación de los queratinocitos a niveles similares a la ausencia de enfermedad o a niveles equivalentes a la piel normal.

El uso de oligosacáridos no digeribles en tal terapia es ventajoso debido a que los perfiles de seguridad de los oligosacáridos no digeribles están bien establecidos y, por tanto, se cree que proporcionan tratamientos seguros, bien tolerados y fáciles de usar. Adicionalmente, el uso de oligosacáridos no digeribles en tal terapia es menos costoso que las terapias alternativas.

35 Las referencias en el presente documento a la producción de un efecto antiproliferativo se refieren a la inhibición o supresión de la proliferación celular (es decir, el crecimiento y la multiplicación de las células) e incluyen la inhibición parcial o total del crecimiento celular, así como la disminución de la velocidad de proliferación o crecimiento de las células.

40 Hiperproliferación significa una velocidad anormalmente alta de crecimiento y multiplicación celular, es decir, que da como resultado que las células proliferen más rápidamente de lo normal. Las referencias en el presente documento a la inhibición de la hiperproliferación se refieren, por lo tanto, a la inhibición o supresión de la velocidad anormalmente alta del crecimiento y la multiplicación celular provocadas por la hiperproliferación, e incluyen la inhibición parcial o total así como la disminución de la velocidad de proliferación o crecimiento de las células.

45 Hiperproliferación epidérmica significa una velocidad anormalmente alta de crecimiento y multiplicación de las células epidérmicas, es decir, que da como resultado que las células epidérmicas proliferen más rápidamente de lo normal. Hiperproliferación de queratinocitos significa una velocidad anormalmente alta de crecimiento y multiplicación de los queratinocitos, es decir, que da como resultado que los queratinocitos proliferen más rápidamente de lo normal.

50 Aunque sin quedar ligados a ninguna teoría particular, los solicitantes creen que el mecanismo de la presente invención puede residir en la apoptosis aumentada de las células en lugar de en una proliferación reducida, que es la muerte celular programada que se produce de forma controlada y regulada en los organismos sanos.

Un agente antiproliferativo es un compuesto que puede inhibir o suprimir la proliferación celular (es decir, el crecimiento y la multiplicación de las células).

55 Por hipoproliferación los inventores se refieren a una proliferación celular más baja en comparación con la proliferación celular normal en un sujeto. Por hiperproliferación los inventores se refieren a una proliferación celular excesiva en comparación con la proliferación celular normal en un sujeto. Proliferación celular excesiva significa que las células proliferan más rápidamente que el crecimiento tisular normal en un sujeto, es decir, que las células

prolifera a una velocidad acelerada.

Las referencias a la psoriasis incluyen, por ejemplo, todos los tipos de psoriasis, a menos que se especifique otra cosa. Por ejemplo, las referencias a la psoriasis incluyen la psoriasis en placas, flexural, en gotas, la pustulosa, la ungueal, la fotosensible, la ceborreica y la eritrodérmica, y la artritis psoriásica. En particular, la dermatopatía puede ser la psoriasis en placas.

La composición del primer aspecto de la presente invención y el uso del segundo aspecto de la presente invención pueden dirigirse a un medicamento.

Como alternativa, la composición del primer aspecto de la presente invención y el uso del segundo aspecto de la presente invención pueden dirigirse a un producto alimenticio o de bebida.

La composición del primer aspecto de la presente invención se puede formular como una composición farmacéutica o como un producto nutricional.

La composición puede ser para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la psoriasis en placas. Además se proporciona el uso de un oligosacárido no digerible en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la psoriasis en placas.

Como se ha analizado anteriormente, los presentes inventores han apreciado que los oligosacáridos no digeribles pueden acceder e influir en otros órganos que no sean el intestino y, en particular, pueden modificar de forma directa las funciones celulares en la piel, particularmente en la epidermis, especialmente en los queratinocitos. Dichas propiedades de los oligosacáridos no digeribles no se han desvelado o sugerido anteriormente. Por lo tanto, se cree que la presente invención aborda el problema de la hiperproliferación en sujetos, especialmente en sujetos que padecen dermatopatías hiperproliferativas. No ha habido previamente ninguna divulgación o sugerencia del uso de oligosacáridos no digeribles en la prevención y/o el tratamiento de tales dermatopatías, por ejemplo de la psoriasis.

Los oligosacáridos no digeribles presentan una toxicidad baja o nula para un sujeto (tal como animales, especialmente animales de sangre caliente tales como el hombre) y son bien tolerados en las dosis convencionales. Esto significa que los oligosacáridos no digeribles son ventajosos en su uso en la prevención y/o el tratamiento de dermatopatías tales como la psoriasis, siendo de fácil acceso para los pacientes y mejorando potencialmente la adhesión al tratamiento y uso del paciente en poblaciones de pacientes amplias y para regímenes de tratamiento más largos, por ejemplo, en comparación con los medicamentos alternativos actualmente en uso. Además se espera que los oligosacáridos no digeribles sean útiles para tratar la superficie corporal completa de los sujetos cuando sea necesario.

La composición de oligosacárido no digerible se puede usar en una forma para administración oral o tópica.

Las referencias a la fabricación de medicamentos se refieren a medicamentos en cualquier forma adecuada, incluyendo, por ejemplo, medicamentos en forma de composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento.

Una composición de oligosacárido no digerible en conformidad con el primer aspecto de la presente invención puede usarse como una terapia única o en combinación con una terapia convencional para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno como se describe en el presente documento, por ejemplo para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno proliferativo, particularmente uno hiperproliferativo, tal como una dermatopatía hiperproliferativa (particularmente psoriasis, por ejemplo, psoriasis en placas). Dichas terapias convencionales adecuadas serían muy conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, las terapias convencionales para la prevención y/o el tratamiento de dermatopatías hiperproliferativas, tales como la psoriasis, incluyen el tratamiento con alquitrán de hulla, corticoesteroides, calcipotrieno, retinoides (tales como antralina) y/o productos biológicos y fármacos de inmunosupresión (tales como metotrexato), y/o el tratamiento con fototerapia. Por ejemplo, un oligosacárido no digerible se puede usar en combinación con fototerapia, y opcionalmente una terapia convencional adicional, para la prevención y/o el tratamiento de dermatopatías hiperproliferativas, tales como la psoriasis (especialmente, la psoriasis de placas). Se pueden usar en combinación con los oligosacáridos no digeribles como se analiza en el presente documento, una o más terapias convencionales.

Además se proporciona el uso de un oligosacárido no digerible en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo de un sujeto en conformidad con el segundo aspecto de la presente invención, en el que el medicamento es para su uso en combinación con una terapia convencional (por ejemplo, una terapia convencional para producir un efecto antiproliferativo).

La terapia convencional puede ser la fototerapia.

Se puede utilizar cualquier fototerapia adecuada. Por ejemplo, la fototerapia puede implicar la exposición del sujeto a la radiación ultravioleta, especialmente la radiación ultravioleta B de banda estrecha (por ejemplo, conocida como fototerapia Philips TL-01). Las referencias en el presente documento a la fototerapia incluyen la fotoquimioterapia (por ejemplo, la fotoquimioterapia Psoraleno más UVA, conocida como PUVA). Se puede utilizar fototerapia

localizada o de cuerpo entero. El sujeto puede tratarse con la fototerapia antes de, durante y/o después del tratamiento con un oligosacárido no digerible.

5 El oligosacárido no digerible se puede usar en combinación con una terapia convencional, tal como la fototerapia (incluida la fotoquimioterapia), en cualquier forma adecuada, por ejemplo, como se analiza en el presente documento. Por ejemplo, el oligosacárido no digerible se puede usar en una forma para administración oral o tópica. Se puede usar una forma de dosificación oral (por ejemplo, una composición farmacéutica o producto nutricional para administración oral), forma de dosificación oral que puede administrarse al sujeto en un momento adecuado antes de, durante y/o después (particularmente antes de) la fototerapia. Se puede usar una forma de dosificación tópica (por ejemplo, una composición farmacéutica para administración tópica), que puede aplicarse a la piel del
10 sujeto en un momento adecuado antes de, durante y/o después (particularmente antes de) la fototerapia.

Los inventores han apreciado que administrando el oligosacárido no digerible en combinación con una terapia convencional, tal como la fototerapia, se pueden mejorar aún más la prevención y/o el tratamiento. En otras palabras, las composiciones farmacéuticas, los productos nutricionales y los usos de la presente invención se cree que mejoran la respuesta a la fototerapia. Esto, es a su vez, puede disminuir ventajosamente los tiempos de
15 fototerapia, mejorar la adhesión al tratamiento del paciente y reducir los costos de tratamiento.

La composición de oligosacárido no digerible se puede proporcionar para los usos analizados anteriormente en cualquier forma adecuada, incluyendo, por ejemplo, en una forma para administración sola y/o formulada como una composición farmacéutica, composición cosmética o producto nutricional (o nutracéutico).

La composición del primer aspecto de la presente invención puede comprender un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
20

Por composición farmacéutica los inventores se refieren a una composición que incluye un principio activo que es adecuado para la administración a un sujeto, para tratar y/o prevenir un trastorno/enfermedad médica. Un principio activo es un agente que es eficaz contra un trastorno/enfermedad, de forma que, cuando se administra a un sujeto que padece el trastorno/enfermedad, provoca una reducción, remisión o regresión del trastorno/enfermedad. En
25 otras palabras, el principio activo es eficaz para tratar un trastorno/enfermedad al provocar una reducción, remisión o regresión del trastorno/enfermedad. Normalmente, un principio activo también es eficaz en la prevención de un trastorno/enfermedad tras la administración a un sujeto, es decir, para prevenir y/o retrasar la aparición del trastorno/enfermedad.

La composición farmacéutica de la invención comprende el oligosacárido no digerible como principio activo (es decir, de forma que cuando el oligosacárido no digerible de la misma se administra a un sujeto que padece un trastorno, por ejemplo, como se analiza en el presente documento, provoca la prevención, reducción, remisión y/o regresión del trastorno).
30

Puede incluirse en las composiciones farmacéuticas de la invención cualquier diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado, diluyentes o vehículos que serían muy conocidos para los expertos en la materia. Los diluyentes o vehículos particulares seleccionados dependen de diversos factores, incluyendo la dosificación del oligosacárido no digerible, el modo de administración de la composición y la estabilidad del oligosacárido no digerible. El diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable debe seleccionarse de modo que suministre una cantidad suficiente del oligosacárido no digerible en la piel.
35

Los vehículos farmacéuticos adecuados para su uso en conformidad con la presente invención pueden incluir, pero sin limitación: diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos comprenden lactosa, arcilla blanca, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico o alquil éteres inferiores de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos comprenden jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno, isopropil miristato o agua. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir
40 cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol, solo o mezclado con cera.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para administración por cualquier vía conveniente. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para administración oral (por ejemplo, en como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para administración tópica (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, o por suministro transdérmico), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa o aceitosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).
50
55

Se apreciará que la vía de administración preferente dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza del trastorno a tratar y del oligosacárido no digerible escogido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar, por ejemplo, en una forma de dosificación sólida tal como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender adicionalmente una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, emolientes, ayudas de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos. En polvos, el vehículo es a menudo un sólido finamente dividido que se mezcla con el principio activo. En comprimidos, el principio activo puede mezclarse con un vehículo que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactarse en la forma y tamaño deseados. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

Cuando sea adecuado, las formas de dosificación sólidas pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del oligosacárido no digerible, tal como la liberación sostenida o prolongada o la aplicación de bolos de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar, alternativamente, en forma líquida. Un vehículo líquido puede estar en forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones presurizadas. El principio activo se puede disolver o suspender en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, tal como agua (opcionalmente aromatizada), un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede comprender adicionalmente otros aditivos farmacéuticos adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u osmorreguladores. Los ejemplos adecuados de vehículos líquidos para administración oral incluyen, por ejemplo, agua (que contenga parcialmente aditivos como anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa, preferentemente una solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de maní).

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden presentarse en forma de formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad definida del oligosacárido no digerible. Dichas formas de dosificación unitaria se seleccionan preferentemente para conseguir un nivel deseado de actividad biológica.

En un aspecto, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular preferentemente para administración oral, por ejemplo, como una unidad discreta en forma de un comprimido o cápsula conteniendo, cada una, una cantidad predeterminada del oligosacárido no digerible y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable adecuado.

Como alternativa, el oligosacárido no digerible se puede formular como un polvo, gránulo o semisólido para la incorporación en cápsulas. La presentación en forma de un semisólido, el oligosacárido no digerible se puede disolver o suspender en un líquido viscoso o vehículo semisólido, tal como un polietilenglicol, o en un vehículo líquido, tal como, por ejemplo, un glicol (por ejemplo, propilenglicol o glicerol) o un aceite vegetal o de pescado (por ejemplo, un aceite seleccionado de aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de onagra, aceite de soja, aceite de hígado de bacalao, aceite de arenque, etc.). Esta composición puede, después, llenarse en cápsulas de tipo de gelatina dura o gelatina blanda, o fabricarse a partir de equivalentes de gelatina dura o blanda, siendo preferentes las cápsulas de gelatina blanda o de equivalente de gelatina para los rellenos líquidos viscosos o semisólidos.

El oligosacárido no digerible también se puede formular como un polvo para disolver o suspender en un vehículo líquido adecuado.

Las formas en polvo del oligosacárido no digerible se pueden preparar mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo, por ejemplo, la liofilización o el secado por pulverización, y normalmente están disponibles de fuentes comerciales, por ejemplo, sintetizadas de acuerdo con las prácticas correctas de fabricación (GMP, forma siglada del inglés *good manufacturing practice*) deseadas.

Las formas en polvo del oligosacárido no digerible pueden incorporarse en cápsulas o dispositivos de liberación lenta que pueden ingerirse y tienen la capacidad de liberar el oligosacárido no digerible en los intestinos durante un largo período de tiempo.

El oligosacárido no digerible también puede estar microencapsulado. Por ejemplo, la encapsulación puede ser mediante la formación de cápsulas de gel de alginato de calcio. Como excipientes para la microencapsulación pueden usarse carragenano kappa, goma gellan, gelatina y almidón.

En otro aspecto, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para administración tópica, incluyendo para administración directamente a la piel de un sujeto, por ejemplo, en una zona que precisa tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas para administración tópica pueden estar, por ejemplo, en forma de soluciones, cremas, pomadas, jaleas, geles, pulverizaciones, espumas, polvos, liposomas, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas. Los diluyentes y vehículos adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de cacahuete, agua, etil cocoato, octil cocoato, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, parafina líquida, isopropanol, glicerol, propilenglicol, parafina, celulosas, parabenos, alcohol estearílico, polietilenglicol, isopropil miristato y fenoxietanol.

En el caso de aplicación tópica al cuero cabelludo, la composición farmacéutica puede formularse como un champú. En el caso de aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica puede formularse como un aditivo para el agua de lavado (por ejemplo, en forma de gel o crema de baño o ducha), tal como el agua de baño, etc. Dichas composiciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir adicionalmente diluyentes o vehículos que también son adecuados para su uso en cosmética

Las composiciones farmacéuticas para administración tópica mediante aplicación a la piel pueden comprender adicionalmente humectantes y lociones y cremas de bronceado.

En el caso de composiciones farmacéuticas para la administración tópica mediante aplicación a la piel, el diluyente o vehículo se selecciona preferentemente para ayudar al transporte del principio activo a través de la barrera cutánea y puede ser necesario que sea una que tenga la capacidad de atravesar la capa queratinosa de la piel. Los ejemplos de diluyentes/vehículos adecuados para este fin incluyen, pero sin limitación: dimetilsulfóxido y ácido acético. Se conocen muchos procedimientos para la preparación de composiciones farmacéuticas para aplicación tópica. Por ejemplo, el oligosacárido no digerible se puede mezclar con materiales vehículos conocidos, como se analiza en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica pueden comprender adicionalmente un promotor de la absorción química conocido. Los ejemplos de promotores de la absorción son, por ejemplo, la dimetilacetamida (como se describe en el documento US-3.472.931), el tricloroetanol o el trifluoroetanol (como se describe en el documento US-3.891.757), determinados alcoholes y mezclas de los mismos (como se describe en el documento GB-1.001.949). En el documento GB-1.464.975 también se describe un material vehículo para la aplicación tópica en la piel intacta, el cual desvela un material vehículo que consiste en un disolvente que comprende isopropanol del 40 al 70 % (volumen/volumen) y glicerol del 0 al 60 % (volumen/volumen), siendo el resto, en caso de haberlo, un componente inerte de un diluyente que no exceda el 40 % del volumen total del disolvente.

Como alternativa, como apreciará un experto en la materia, se puede lograr una administración mediante inyección localizada, por ejemplo, inyección intradérmica.

Como alternativa, el experto también apreciará que la administración tópica se puede lograr mediante difusión desde o a través de un material adecuado a la piel, es decir, en el que el oligosacárido no digerible está contenido de forma liberable en, o se aplica al material para la liberación a la piel en contacto con el mismo. Por ejemplo, se pueden proporcionar materiales adecuados en forma de prenda, preferentemente una prenda en contacto directo con la piel tal como, por ejemplo, pero sin limitación: guantes, calcetines o medias, mediante lo cual el contacto con la piel se logra cuando el sujeto viste la prenda. Se desvela un ejemplo de tal prenda de vestir adecuada, por ejemplo, en el documento US 5.614.202, las enseñanzas específicas del cual se incorporan en el presente documento por referencia.

El oligosacárido no digerible está presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad del oligosacárido no digerible (por ejemplo, como está contenido en la composición farmacéutica como se describe en el presente documento) que, cuando se administra a un sujeto que padece un trastorno contra el cual es eficaz, provoca la prevención, reducción, remisión y/o regresión del trastorno.

La cantidad terapéuticamente eficaz de oligosacárido no digerible que se combina con el diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una forma de dosificación individual necesariamente variará dependiendo de la naturaleza y la gravedad del trastorno (tal como una dermatopatía hiperproliferativa) tratado, del paciente en particular tratado y de la vía particular de administración, de acuerdo con principios muy conocidos de la medicina. Por ejemplo, una composición formulada para la administración oral al hombre, generalmente comprenderá de aproximadamente 0,5 mg a 7 g de constituyente activo. Preferentemente, una composición formulada para administración oral al hombre comprenderá de 0,1 g a 7 g de un oligosacárido no digerible en forma de un constituyente activo. Más preferentemente, una composición formulada para la administración oral al hombre comprenderá de 1 g a 7 g de constituyente activo. Muy preferentemente, una composición formulada para la administración oral al hombre comprenderá de 2,5 g a 5 g de constituyente activo. En todos los casos, la composición se puede formular con una cantidad apropiada y conveniente de diluyente/vehículo, que puede variar entre el 5 y el 98 por ciento en peso de la composición total.

Normalmente, las formas de dosificación unitaria para administración oral, tales como los comprimidos y las cápsulas, contendrán de 0,5 mg a 1 g (por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g) de un oligosacárido no digerible como principio activo. Por ejemplo, las formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos y cápsulas para administración oral, pueden comprender preferentemente de 0,2 g a 1 g. Más preferentemente, las formas de

dosificación unitaria, tales como comprimidos y cápsulas, para administración oral pueden comprender de 0,2 g a 0,5 g de un oligosacárido no digerible como principio activo.

5 Normalmente, las formas de dosificación unitaria para administración oral, tales como polvos o formas líquidas (por ejemplo, en el que el oligosacárido no digerible se disuelve o suspende en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable), comprenderán de 1 g a 40 g de un oligosacárido no digerible como principio activo.

Normalmente, las composiciones para administración tópica (tal como una crema) comprenderán del 0,5 al 80 %. Más preferentemente, las composiciones para administración tópica (tal como una crema) comprenderán del 0,5 al 50 %. Más preferentemente, sin embargo, las composiciones para administración tópica (tal como una crema) comprenderán del 1 a 25 % en peso de la composición total de un oligosacárido no digerible como principio activo.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales usando diluyentes o vehículos farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica.

15 El oligosacárido no digerible como se describe en el presente documento puede formularse para la administración a un sujeto como un producto nutricional o nutraceutico. Dichos productos pueden usarse como alimentos básicos, así como en circunstancias en que puede haber una necesidad clínica. Por ejemplo, el producto puede utilizarse como un alimento para mascotas.

20 El producto nutricional puede tomar cualquier forma adecuada, tal como una bebida, un polvo o una mezcla en polvo, una barra alimenticia u otro alimento sólido, y puede comprender adicionalmente cualquier ingrediente (o ingredientes) adecuado adicional, así como el oligosacárido no digerible. Dichos ingredientes adicionales se pueden añadir por razones nutricionales o médicas o para mejorar la palatabilidad. Por ejemplo, una forma sólida del oligosacárido no digerible, tal como en la forma de un polvo, puede incorporarse en un alimento sólido, tal como una barra alimenticia (por ejemplo, una barra de frutas, una barra de nueces o una barra de cereales). Para la presentación en forma de una barra alimenticia, el polvo se puede mezclar con uno o más ingredientes seleccionados de frutos secos tales como, por ejemplo, tomates secos, pasas de uvas y pasas sultanas, nueces molidas o cereales tales como avena y trigo. Para la presentación en forma de una bebida, el polvo se puede mezclar con uno o más ingredientes tales como el agua, zumo de frutas y/o saborizantes. Puede proporcionarse una forma sólida del oligosacárido no digerible, tal como en forma de un polvo, opcionalmente mezclado con uno o más ingredientes adicionales, (por ejemplo, en un envase adecuado, tal como un sobre) para la adición a un líquido para el consumo por parte de un sujeto.

30 Las cantidades terapéuticamente eficaces de un oligosacárido no digerible en un producto nutricional pueden ser como se describen anteriormente en relación con las composiciones farmacéuticas, particularmente en relación con las composiciones farmacéuticas formuladas para administración oral.

Un producto nutricional adecuado puede comprender:

- 35 (a) una bebida transparente, de baja viscosidad, similar al agua, estable, lista para usar, embotellada, carbonatada o no carbonatada; o un líquido transparente concentrado para reconstitución que contiene un oligosacárido no digerible;
- (b) una mezcla en polvo/granular para reconstituir con agua o cualquier otro líquido ingerible por vía oral como líquido bebible, que contiene un oligosacárido no digerible;
- (c) una mezcla en polvo/granular mezclada en un alimento (por ejemplo, una barra alimenticia o similar).

40 Pueden usarse para crear productos nutricionales o nutraceuticos procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia, tal como en la forma de bebidas líquidas, mezclas en polvo y alimentos, que comprendan el oligosacárido no digerible.

45 La cantidad de principio activo necesaria para un sujeto, por ejemplo, como una dosis diaria, está determinada por la actividad biológica y la biodisponibilidad que, a su vez, depende de la formulación, el modo de administración, las propiedades fisicoquímicas del principio activo y si el principio activo se está utilizando como monoterapia o en una terapia combinada. En general, una dosis diaria para un humano adulto debe estar entre 0,1 g y 40 g del principio activo (sin embargo, se debe formular). Más preferentemente, una dosis diaria para un humano adulto debe estar entre 1 g y 30 g. Por ejemplo, 5 g, 10 g o 15 g, según sea necesario.

50 La frecuencia de administración también estará influenciada por los factores anteriormente mencionados y, en particular, por la semivida del principio activo en el sujeto que se está tratando. Por ejemplo, la semivida estará influenciada por el estado de salud del sujeto, la movilidad intestinal y otros factores.

Las dosis diarias se pueden proporcionar como una administración única (por ejemplo, como un comprimido diario, una cápsula o suspensión líquida, o como un producto nutricional para el consumo oral). Alternativamente, las dosis pueden proporcionarse dos veces o más en un día.

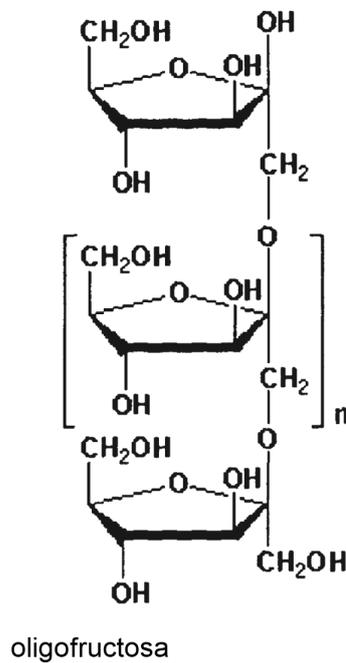
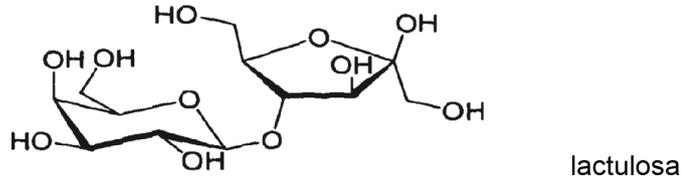
55 El "sujeto" al que se administrará el principio activo y/o la composición farmacéutica, y/o el producto nutricional (o nutraceutico) de la invención es un animal, por lo cual se incluyen mamíferos y aves. En particular, se pretende que

el sujeto sea un animal de sangre caliente, tal como un animal doméstico o humano, particularmente un ser humano.

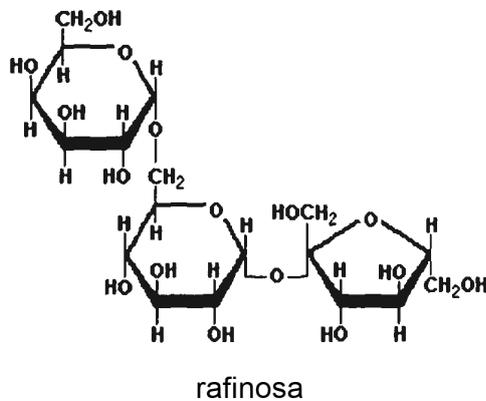
Un sujeto a tratar puede identificarse por las técnicas de diagnóstico habitual para el trastorno, técnicas de diagnóstico que serían muy conocidos para los expertos en la materia.

En ocasiones, la oligofructosa también se denomina fructooligosacáridos u oligofructano.

- 5 Para evitar cualquier duda, las estructuras de la oligofructosa, la lactulosa y la rafinosa se detallan a continuación:



en las que n se conoce como el grado de polimerización y en las que n es normalmente de 2 a 10, tal como, por ejemplo de 2 a 4.



- 10 La rafinosa es un trisacárido compuesto de galactosa, fructosa y glucosa. Se puede encontrar en las judías, col, coles de Bruselas, brécol, espárragos, otras hortalizas y en cereales integrales. La rafinosa se puede hidrolizar a D-galactosa y sacarosa mediante la enzima α -galactosidasa (α -GAL), una enzima que no se encuentra en el tracto digestivo humano. La enzima no escinde la galactosa con enlaces β , como en la lactosa.

La familia de oligosacáridos de la rafinosa (los OFR) son derivados alfa-galactosílicos de la sacarosa y los más comunes son el trisacárido rafinosa, el tetrasacárido estaquiosa y el pentasacárido verbascosa. Los OFR son casi ubicuos en el reino vegetal, encontrándose en una gran diversidad de semillas de distintas familias.

5 Los seres humanos y otros animales monogástricos (cerdos y aves de corral) no poseen la enzima α -GAL para descomponer los OFR y estos oligosacáridos pasan sin digerirse a través del estómago y el intestino delgados.

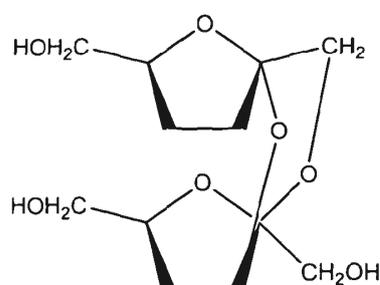
Los oligosacáridos no digeribles se producen de forma natural y pueden obtenerse fácilmente de fuentes naturales. Otros ejemplos de oligosacáridos incluyen: galactooligosacáridos y mananoligosacáridos.

10 Los oligosacáridos no digeribles se pueden aislar de fuentes naturales utilizando procedimientos bien conocidos. Los oligosacáridos no digeribles se pueden aislar, por ejemplo, de cualquier fuente adecuada, tal como, por ejemplo, pero sin limitación: ajo, cebolla, espárragos, alcachofa y achicoria. Tras el aislamiento de fuentes naturales, los oligosacáridos no digeribles obtenidos pueden comprender componentes adicionales, tales como azúcares adicionales (por ejemplo, azúcares naturales tales como la glucosa, la fructosa y/o la sacarosa) y pueden incluir componentes con grados variables de polimerización. En la presente invención se pueden usar oligosacáridos no digeribles que incluyan tales azúcares adicionales y/o que tengan grados variables de polimerización, siempre que proporcionen el efecto antiproliferativo deseado, como se analiza en el presente documento. Normalmente, los oligosacáridos no digeribles pueden incluir hasta el 40 % en peso de tales componentes adicionales. Los ejemplos de oligofruktosas adecuadas incluyen Orafti®L60, Orafti®L85, Orafti®L95, Orafti®P95 y Orafti®Synergy1.

Las referencias en el presente documento a oligosacáridos no digeribles incluyen todos los diastereómeros posibles.

20 Los oligosacáridos no digeribles se pueden proporcionar como un sólido o semisólido, preferentemente como un polvo.

Además, en relación con los oligosacáridos no digeribles descritos en el presente documento, también pueden usarse derivados del oligosacárido no digerible. Los derivados adecuados incluyen sales de los mismos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables. Además, también pueden usarse anhídridos de difruktosa, los cuales comprenden dos unidades de fructosa unidas que no pueden ser digeridas por la mayoría de los mamíferos, incluyendo los seres humanos. Los anhídridos de difruktosa adecuados incluyen anhídrido de difruktosa III y anhídrido de difruktosa IV. El anhídrido de difruktosa III es un disacárido no digerible producido a partir de la inulina y tiene la siguiente estructura.



Anhídrido de difruktosa III

La invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitantes y dibujos.

30 En los ejemplos, las figuras a las que se hace referencia son las siguientes:

La Figura 1 muestra los resultados de mediciones de resistencia eléctrica transepitelial (RETE) en monocapas de células caco-2 para el control, oligofruktosa y sacarosa;

La Figura 2 muestra los resultados de las mediciones de resistencia eléctrica transepitelial (RETE) en monocapas de células caco-2 para el control, oligofruktosa y sacarosa añadidas al lado basal.

35 La Figura 3 muestra los resultados de la oligofruktosa en la inducción de la señalización de PKC en células caco-2;

La Figura 4 muestra los resultados de la sacarosa en la inducción de la señalización de PKC en células caco-2;

La Figura 5 muestra los resultados de la oligofruktosa en la inhibición de la proliferación de queratinocitos;

40 La Figura 6 muestra los resultados de las pruebas en monocapas confluentes en cuanto a la liberación de LDH para el control, oligofruktosa y sacarosa. La Figura 7 ilustra un gráfico de la tinción de Ki67/TUNEL en piel humana mantenida en cultivo de órganos. TUNEL es una medida de la apoptosis. Ki67 es una medida de la proliferación. Se puede ver que P95 aumenta la tinción de TUNEL de una manera dependiente de la dosis.

Ejemplo 1**Cultivo celular**

Se mantuvieron células caco-2, obtenidas de la Colección europea de cultivos celulares (número ECACC 86010202, Porton Down, RU) en medio Eagles modificado por Dulbecco (DMEM) con alto contenido de glucosa (4,5 g/l), suero de ternera fetal al 10 %, glutamina 2 Mm, aminoácidos no esenciales al 1 % y penicilina 50 UI/ml/estreptomycina 50 µg/ml (Invitrogen, Paisley, RU). Estas células (pasajes 41-50) se cultivaron en matraces T de 75 cm² (Fisher, RU) a 37 ° C en CO₂ al 5 %, ambiente de humedad constante, reemplazándose el medio tres veces por semana. Las monocapas se dividieron cuando alcanzaron el 80 % de confluencia en una relación de división de 1:10, utilizando tripsina al 0,05 %/ EDTA al 0,02 %.

Los queratinocitos epidérmicos de rata (REK, forma siglada de *rat epidermal keratinocytes*) fueron un obsequio del profesor Pasonen (Universidad de Kupoi, Finlandia). Los REK se cultivaron de forma rutinaria en medio esencial mínimo, MEM (LifeTechnologies LTD, Paisley, Escocia) con suero fetal bovino al 10 %, (HyClone, Logan, UT, EE.UU.), L-glutamina 4 mM (Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.) y sulfato de estreptomycina 50 µg/ml y penicilina 50 U/ml (Sigma) a 37 °C en aire humidificado al 95 %/CO₂ al 5 %. Los REK se subcultivaron cuando alcanzaron el 80 % de confluencia y se dividieron a una relación de 1:10, utilizando tripsina al 0,05 %/ EDTA al 0,02 %.

Medición de la resistencia eléctrica transepitelial.

La resistencia eléctrica transepitelial (RETE) implica medir la resistencia eléctrica a través de una monocapa de células. La resistencia eléctrica es una indicación de cuán permeable es la monocapa a los iones y, por lo tanto, puede utilizarse como un valor indicativo de la integridad de las uniones estrechas. Una alta resistencia indica que las uniones estrechas están cerradas y viceversa.

Se sembraron células Caco-2 en insertos para cultivo celular de policarbonato Transwell™ con un tamaño de poro medio de 0,4 µm (Costar) a 3 x 10⁵ células/cm², y se cultivaron durante 21 días antes de uso experimental o hasta que la resistencia eléctrica transepitelial (RETE) se hubiera estabilizado. La RETE se controló usando un Evometer (World Precision Instruments, Hertfordshire, RU) equipado con electrodos Chopstick. La RETE se normalizó por el área de la monocapa y la RETE de fondo de los filtros blanco se restó de la RETE de la monocapa celular. Las células se colocaron en medio sin suero durante 24 horas antes de la adición de un oligosacárido no digerible, oligofruktosa.

Tratamiento de células con oligosacáridos no digeribles.

Las células REK y Caco-2 se colocaron en medio sin suero durante veinticuatro horas y luego se trataron con un oligosacárido no digerible a concentraciones y/o tiempos variables. Los oligosacáridos no digeribles se prepararon como soluciones madre en agua a una concentración de 1 molar (M). La sacarosa, control negativo, se trató de manera similar.

Preparación celular para la exploración de alto contenido.

La exploración de alto contenido observa la activación de la proteína quinasa C, que se mueve dentro de la célula cuando se activa. La activación de la proteína quinasa C es el punto de inicio de una cascada de señalización dentro de las células que puede alterar numerosas actividades celulares. La activación del regulador celular PKC sugiere que muchas actividades celulares se modifican en respuesta a oligosacáridos no digeribles.

Las células Caco-2 se cultivaron en placas de 96 pocillos hasta una confluencia del 100 %. Antes del experimento, las células se incubaron con medio sin suero (MSF) y se dejaron en la incubadora durante una noche. Al día siguiente, las células se trataron con oligofruktosa (50 mM o 100 mM) o melibiosa (50 mM o 100 mM) durante 5, 10, 20, 40 o 60 minutos. Todos los experimentos se realizaron por triplicado. De manera similar, como control, algunas células se trataron con sacarosa a 50 o 100 mM durante los mismos tiempos que los oligosacáridos no digeribles. Después de esto, se añadió a las células formaldehído al 2 % durante veinte minutos a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron dos veces con PBS y se dejaron con 100 µl de una solución de PBS para el experimento. Después, las células se expusieron a un anticuerpo fluorescente generado contra la proteína quinasa C (PKC) y se analizaron mediante una exploración de alto contenido (HCS, forma siglada de *high content screening*) utilizando un microscopio de fluorescencia de lectura de placa. Los microscopios de fluorescencia basados en lectura de placas permiten la rápida adquisición y cuantificación de células teñidas para varios antígenos de interés, permitiendo de este modo que los sucesos de transducción de señales tales como la fosforilación y/o la redistribución subcelular de proteínas se cuantifiquen de forma multiparamétrica. La exploración de alto contenido (HCS) permite la cuantificación de las intensidades de tinción y los patrones de localización subcelular, permitiendo que los datos de las imágenes se conviertan a un formato gráfico. La exploración de alto contenido (HCS) fue realizada por Imagen Biotech Ltd.

Ensayo de proliferación celular.

Las células REK se sembraron en placas de 96 pocillos a 3000 células por pocillo. Veinticuatro horas después, las

células se colocaron en un medio que contenía suero fetal bovino al 5 % (SFB) y oligosacárido no digerible 50 mM. Las células se cultivaron durante cuatro días y luego se determinó el número de células usando el ensayo Celltiter 96™ (promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Tinción de KI67/TUNEL en piel humana

- 5 Se obtuvo piel humana de voluntarios que se sometieron a intervención quirúrgica programada para estiramientos faciales. La piel se mantuvo en cultivo de órganos durante hasta siete días y se trató con oligofruktosa. A continuación, el tejido se congeló "instantáneamente", se cortó y tiñó con los anticuerpos apropiados para el marcador de proliferación, Ki67, o el marcador de apoptosis, TUNEL.

Resultados.

10 La oligofruktosa disminuyó la resistencia eléctrica transepitelial en monocapas de células caco-2.

- 15 Las monocapas de Caco-2 en cultivo en filtros Tanswell™ se trataron con oligofruktosa 50 mM o la misma concentración de sacarosa mediante la adición de oligofruktosa o sacarosa a la superficie apical. Las mediciones de la RETE se tomaron durante dos horas junto con la de un control no tratado. Los resultados se muestran en la Figura 1 y demuestran que las mediciones de RETE de las monocapas de control no se vieron afectadas durante este período, al igual que la del control de sacarosa. Sin embargo, las mediciones de la RETE se redujeron significativamente por el tratamiento con polisacárido no digerible. La oligofruktosa disminuyó la RETE a aproximadamente el 35 % de los valores iniciales. Las reducciones en la RETE solo se produjeron si se añadía polisacárido no digerible a la superficie apical. El tratamiento basolateral no tuvo efecto sobre las células. La reducción en la RETE muestra que las células reconocen los oligosacáridos no digeribles y que las uniones estrechas se abren.
- 20

Los polisacáridos no digeribles inducen la señalización de PKC en células Caco-2.

- 25 Células caco-2 confluentes cultivadas en placas de 96 pocillos se expusieron a sacarosa u oligofruktosa durante períodos que varían entre 5 y 60 minutos. Utilizando la exploración de alto contenido (una técnica basada en fluorescencia que controla el movimiento de proteínas clave desde el citoplasma a la membrana dentro de la célula usando anticuerpos), el movimiento de la proteína quinasa C (PKC) se observó al cabo de minutos de la aplicación de oligofruktosa.

El gráfico que se muestra en la Figura 3 demuestra los resultados para la oligofruktosa y muestra un aumento de más de cuatro veces por encima de los valores basales en la intensidad media de tinción de membrana.

- 30 El gráfico que se muestra en la Figura 4 demuestra los resultados para la sacarosa (que no es un oligosacárido no digerible) y muestra que la sacarosa no indujo ningún cambio en la intensidad de la tinción de la PKC en la membrana de las células caco-2.

Los polisacáridos no digeribles inhiben la proliferación de queratinocitos.

- 35 Queratinocitos epidérmicos de rata cultivados en placas de 96 pocillos se sometieron a un medio reducido en suero (5 %) que contenía oligosacárido no digerible 50 mM y después se incubaron durante cuatro días. La proliferación celular se controló utilizando Celltiter96.

Los resultados para el oligosacárido, la oligofruktosa, se muestra en la Figura 5 y demuestra que la oligofruktosa, pero no sacarosa, inhibe la proliferación de queratinocitos. Hubo aproximadamente un 50 % menos de células en las muestras tratadas con oligofruktosa en la concentración más alta probada, en comparación con los controles.

- 40 Además se demostró que el oligosacárido no digerible no es tóxico para las células en las concentraciones utilizadas al analizar monocapas confluentes en cuanto a la liberación de LDH (lactato deshidrogenasa). LDH es una enzima que se mide para mostrar que las células no están dañadas. Los resultados se muestran en la Figura 7 y muestran que no se detectó liberación de LDH sobre los niveles basales para ningún oligosacárido no digerible (OND) (por ejemplo, oligofruktosa) a ninguna concentración utilizada.

Conclusiones

- 45 Los datos analizados anteriormente demuestran que los oligosacáridos no digeribles interactúan directamente con los enterocitos modelo, conduciendo a cambios en su actividad. Al cabo de cinco minutos de haber añadido oligosacáridos no digeribles a las células caco-2, se observó un aumento de aproximadamente 4 veces sobre los valores basales en la intensidad de la tinción para la PKC en la membrana. Tras la activación, la PKC migra a la membrana plasmática, donde interactúa con otras proteínas, habitualmente fosforilándolas. Por lo tanto, el movimiento a la membrana es una indicación de la activación de la PKC. Esto sugiere que los oligosacáridos no digeribles pueden inducir la activación de la PKC en células caco-2. Además se observó la apertura de uniones estrechas en las células caco-2 en respuesta a oligosacáridos no digeribles. La primera medición se tomó una hora postratamiento y demostró que la RETE, una indicación de la apertura de la unión estrecha, había disminuido a aproximadamente el 40 % de los niveles basales. A las dos horas, la RETE se había reducido un poco más. Los
- 50

puntos de tiempo posteriores no revelaron reducciones adicionales, lo que sugiere que la apertura de las uniones estrechas era máxima a las horas. El sacárido digerible, la sacarosa, no abrió uniones estrechas ni indujo la activación de la PKC, lo que sugiere que estos efectos son específicos de los oligosacáridos no digeribles.

5 Se observó una reducción significativa del número de células en las muestras de queratinocitos epidérmicos tratados con oligosacáridos no digeribles, pero no con sacarosa. Los oligosacáridos no digeribles no eran tóxicos para las células y, por lo tanto, se llegó a la conclusión de que los oligosacáridos no digeribles pueden inhibir la proliferación celular en los queratinocitos. Los efectos sobre la proliferación celular fueron dependientes de la dosis, con una inhibición más potente de la proliferación al aumentar la concentración de oligosacárido no digerible (como se muestra en las Figuras 5 y 6).

10 Los datos sugieren que los oligosacáridos no digeribles pueden interactuar directamente con los enterocitos y con los queratinocitos para alterar las funciones celulares básicas.

Ejemplo 2

15 Para investigar los efectos directos de la oligofruktosa sobre la piel humana, se usa un sistema de piel humana fresca *ex vivo*. Durante un período de cultivo de 1, 2 y 3 semanas, se aplica oligofruktosa a fragmentos de piel humana microdisecada de espesor total (perforaciones de 3 mm de volumen definido) obtenidos con el consentimiento informado de los sujetos de la cirugía plástica programada.

20 Los bordes de los fragmentos de piel están en un estado hiperproliferativo (inducido por traumatismo) y facilitan las mediciones antiproliferativas utilizando inmunohistomorfometría cuantitativa para el marcador de proliferación Ki67. Este biomarcador se utiliza para evaluar los efectos antiproliferativos de la oligofruktosa. El efecto promotor de la apoptosis de la oligofruktosa sobre los queratinocitos epidérmicos se evaluará utilizando el ensayo TUNEL, ensayo que se realiza utilizando un kit de ensayo disponible en el mercado (como se describe en Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA, J. Cell Biol., nov. de 1992, 119(3), 493-501).

25 Para determinar la dosis eficaz de oligofruktosa para la modulación de las uniones estrechas intraepiteliales se utiliza inmunofluorescencia cuantitativa. Esto proporciona una prueba demostrativa del mecanismo del tratamiento con oligosacárido no digerible y de la modulación de las uniones estrechas. La histología demuestra cambios morfológicos a medio y largo plazo inducidos después de la exposición de la piel.

Se establecerá un perfil de respuesta a la dosis basado en la eficacia; la proliferación celular y la muerte celular.

Ejemplo 3

Plan de estudio clínico.

30 Para el estudio clínico se usó una técnica llamada bioensayo de Scholtz-Dumas, que está diseñada para evaluar si las sustancias aplicadas a las placas psoriásicas cambian sus características. En el estudio, se aplicaron pequeñas cantidades de cremas a través de una plantilla, que contenían distintas cantidades de oligosacáridos no digeribles de origen natural en áreas pequeñas (de aproximadamente 2 cm²) de la piel de los pacientes, en 6 ocasiones durante 14 días. La crema también se aplicó sin la presencia de oligosacáridos no digeribles y también crema como control que contenía un esteroide suave que se sabe que es eficaz contra la psoriasis. Se realizaron dos conjuntos de aplicaciones repetidas; un conjunto cubierto (ocluido) para maximizar la penetración del producto químico que de origen natural en la piel y el otro conjunto se dejó sin cubrir.

40 El estudio se realizó en conformidad con la Declaración de Helsinki y las prácticas correctas de investigación clínica. Se incluyeron pacientes adultos locales (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica estable de leve a moderada. Los criterios de exclusión fueron; menos de 18 años, embarazo o lactancia, enfermedad hepática, exposición a UVR natural o artificial, inmunodepresión debida a enfermedad o medicación. La gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento se cuantificaron utilizando una medida establecida de gravedad clínica: el índice de gravedad del área de psoriasis (PASI, forma siglada de *psoriasis area severity index*) y el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, forma siglada de *dermatology life quality index*) que evalúa el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes. El bioensayo de placas descrito por Scholtz y Dumas en el que se aplican diversas concentraciones de preparaciones tópicas en cámaras Finn con oclusión a placas individuales, se usó en un estudio de variación de dosis abierto (Katz y col. 2000). La evaluación del efecto de las preparaciones tópicas sobre placas simétricas se realizó utilizando la puntuación combinada clásica de 0-12 de eritema, induración y escamado (EIS). La función de la barrera cutánea de las áreas de la piel implicadas y no implicadas se evaluó utilizando un Vapometer® que cuantifica la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) y el pH de la piel se midió utilizando un medidor apropiado. Se pidió a los pacientes que suspendieran el tratamiento para la psoriasis activa durante el estudio y que usaran solo emolientes que no absorbían rayos UVB. Los análisis estadísticos los realizó un estadístico médico.

Plan del estudio clínico

55 **Grupos 1: Estudio de variación de dosis abierto de preparaciones tópicas.** Después de un período de lavado

de dos semanas de medicamentos tópicos activos para la psoriasis, se aplicó una serie de dosis de activo en una crema a pequeñas áreas de una placa individual bajo oclusión en un bioensayo de Scholtz-Dumas, cada dos días durante un período de 12 días. En cada visita a la clínica, se puntuaron las áreas individuales utilizando el sistema EIS.

- 5 **Grupos 2: Estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo de formulaciones tópicas.** Después del período de lavado de dos semanas, a los pacientes asignados al azar en el grupo 2 se les suministraron de forma aleatorizada y enmascarada formulaciones tópicas de placebo o tópicas activas en dos concentraciones (según lo informado por el estudio Scholtz-Dumas) en un envase marcado como "IZQUIERDA" o "DERECHA". Los sujetos aplicaron las formulaciones de prueba tópicas a placas identificadas accesibles y simétricas, y en un margen de 5 cm alrededor de cada placa una vez al día durante un período de 8 semanas. Antes, y a las 4 semanas, y al final del estudio, se puntuó la gravedad de la placa utilizando el sistema EIS. Las placas y los márgenes también se evaluaron en cuanto al pH y la TEWL (forma siglada de *transepidermal water loss*, pérdida de agua transepidermica) de la piel, para determinar los efectos beneficiosos de los activos tópicos en las placas de psoriasis.
- 10
- 15 **Grupos 3 y 4: Estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo de OND oral.** Después del período de lavado de dos semanas, a los pacientes asignados al azar en los grupos 3 y 4 se les suministraron cápsulas, comprimidos o sobres en forma de polvo envasados de forma idéntica con OND o placebo, a los cuales se les pidió que lo ingirieran en una bebida. Antes y cada cuatro semanas del estudio, se realizaron mediciones de PASI, DLQI, y del pH de la piel y TEWL en la piel implicada y no implicada, para determinar los efectos beneficiosos del tratamiento oral sobre la gravedad de la enfermedad y la función de la barrera cutánea. La seguridad se evaluó mediante exploración física y análisis de sangre de laboratorio, incluyendo las pruebas funcionales hepáticas (PFH), de urea y electrolitos (U y E) y hemograma completo (HC) habituales, al inicio, al mes y al final del periodo de tratamiento. La tabla 1 a continuación proporciona detalles del plan del estudio clínico.
- 20

Tabla 1.

Número(n)	PASI, TEWL	1-2 semanas de lavado	PASI, TEWL	Semanas 3-6	PASI, TEWL	Semanas 7-10	PASI, TEWL	Semanas 11-14	PASI, TEWL	Semanas 15-18	PASI, TEWL
1(12)	++	PASI	++	Placebo tópico en un antebrazo	++						
				Activa tópico en un antebrazo							
2 (8)	++	PASI, TEWL	++	placebo oral	++	PASI de placebo oral	++	PASI de activo oral	++	PASI de activo oral	++
3 (8)	++	PASI, TEWL	++	activa oral	++	PASI de activo oral	++	PASI de placebo oral	++	PASI de placebo oral	++

Oligosacáridos no digeribles tópicos; un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo.

5 Los sujetos recibieron formulaciones tópicas de placebo u oligofruktosa. Se aconsejó a todos los sujetos que aplicaran las formulaciones activas y de placebo tópicas en cada una de dos placas simétricas una vez al día durante cuatro semanas. Durante el estudio, las placas se controlaron en cuanto al EIS (forma siglada de *erythema, induration and scaling*) (sistema de clasificación normalizados para eritema, induración y escamación, y TEWL. Las mediciones comparativas de EIS y TEWL de la piel en las placas con placebo frente a las con preparación activa determinan los efectos beneficiosos de la oligofruktosa tópica sobre la enfermedad y la función de barrera de la piel.

10 Oligosacáridos orales no digeribles; un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo.

15 A los sujetos se les proporcionaron sobres de una vez al día que contenían una dosis fija de placebo u oligofruktosa. Se pidió a los sujetos que esparcieran la oligofruktosa sobre el cereal o, si lo preferían, lo disolvieran en agua y tomaran como bebida. Después de ocho semanas, el tratamiento oral se cruzó de modo que los pacientes que tomaron placebo tomaron activo y viceversa. Cada cuatro semanas se tomaron las puntuaciones comparativas del PASI (índice de gravedad de áreas con psoriasis) de la enfermedad y las mediciones de TEWL.

Ejemplo 4

Una pomada típica para administración tópica puede contener:

Ingrediente	% peso/peso
Oligofruktosa	1,0
Emusifying Ointment BP™ (parafina blanda blanca, parafina líquida, mezcla de cera emulsionante)	30,0
Isopropil miristato	5,0
Hidroxietilcelulosa	0,2
Glicerol	1,0
Fenoxietanol	1,0
Agua potable	61,8

Ejemplo 5

Una pomada típica para administración tópica puede contener:

Ingrediente	% peso/peso
Oligofruktosa	2,0
Emusifying Ointment BP™ (parafina blanda blanca, parafina líquida, mezcla de cera emulsionante)	30,0
Isopropil miristato	5,0
Hidroxietilcelulosa	0,2
Glicerol	1,0
Fenoxietanol	1,0
Agua potable	60,8

20 Ejemplo 6

Una pomada típica para administración tópica puede contener:

Ingrediente	% peso/peso
Oligofruktosa	1,0
Hidroxietilcelulosa	2,0
Propilenglicol	20,0
Fenoxietanol	1,0
Agua potable	76,0

Ejemplo 7

Una pomada típica para administración tópica puede contener:

Oligofruktosa	2,5 g
Polietilenglicol 1500	5,0 g
Polietilenglicol 4000	15,0 g
Polietilenglicol	100,0 g

Ejemplo 8

5 Un comprimido típico, que puede prepararse mediante técnicas convencionales de formación de comprimidos (por ejemplo, por compresión), puede contener:

Núcleo:	
Oligofruktosa	200 a 500 mg
Lactosum F. Eur.	67,8 mg
Celulosa, microcristal. (Avicel)	31,4 mg
Amberlite® IRP88*	1,0 mg
Estearato de magnesio F. Eur.	Cantidad suficiente
Recubrimiento:	
Hidroxipropil metilcelulosa	aproximadamente 9 mg
Mywacett® 9-40 T**	aproximadamente 0,9 mg
* Polacrilina potásica NF, Disgregante de comprimidos, Rohm and Haas	
** El monoglicérido acilado usado como plastificante para el recubrimiento en película Lactosum F. Eur. es el monohidrato de 4-O-(β-D-galactopiranosil) -alfa-D-glucopiranosil (lactosa monohidrato)	

Ejemplo 9

Se preparó un producto nutricional en forma de una formulación en polvo fluido (que contenía 5,0 g de oligofruktosa) que es adecuado para el envasado en una bolsita. La mezcla en polvo se puede diluir al gusto y beber cuando lo precise un sujeto que padece una dermatopatía

10 La formulación en polvo se preparó mezclando 5,0 g de oligofruktosa en polvo y 0,2 g de una mezcla convencional de saborizante secada por pulverización.

Ejemplo 10

Se preparó un producto nutricional en forma de una formulación en polvo fluido (que contenía 3,0 g de oligofruktosa) que es adecuado para el envasado en una bolsita. La mezcla en polvo se puede diluir al gusto y beber cuando lo precise un sujeto que padece una dermatopatía

15 La formulación en polvo se preparó mezclando 3,0 g de oligofruktosa secada por pulverización con 0,5 g de ácido cítrico en polvo, 26,3 g de azúcar granulada y 0,2 g de una mezcla estándar de saborizante secada por pulverización.

Ejemplo 11

20 Se preparó de la siguiente manera un producto nutricional en forma de una bebida de naranja (que contenía 3,0 g de oligofruktosa):

(a) Se disolvieron 3,5 g de oligofruktosa liofilizada (polvo) en 100 ml de zumo de naranja (o alternativamente con concentrado de zumo de naranja y agua); o

25 (b) Se disolvieron 2,5 g de oligofruktosa liofilizada (polvo) en 100 ml de zumo de naranja (o alternativamente con concentrado de zumo de naranja y agua).

El sujeto puede consumir las preparaciones de bebida de naranja (a o b) inmediatamente, o estas pueden refrigerarse para su posterior consumo o sellarse en una botella o cartón para que tengan una vida útil más larga. Se apreciará que el jugo de naranja puede sustituirse fácilmente por una alternativa sabrosa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de oligosacárido no digerible de oligofructosa o una sal de la misma para su uso como un agente anti hiperproliferativo para la prevención o el tratamiento de la hiperproliferación epidérmica de queratinocitos en la piel psoriásica provocada por psoriasis en un sujeto, en la que la composición comprende la oligofructosa o una sal de la misma como principio activo, en una cantidad del 0,5 al 80 % en peso de la composición total.
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la hiperproliferación de queratinocitos es una hiperproliferación de queratinocitos de psoriasis en placas.
- 10 3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la composición comprende la oligofructosa o una sal de la misma como principio activo en una cantidad del 0,5 al 50 % en peso de la composición total.
4. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición comprende la oligofructosa o una sal de la misma como principio activo en una cantidad del 1 al 25 % en peso de la composición total.
- 15 5. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición comprende adicionalmente un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el diluyente o vehículo se selecciona del grupo que comprende: aceite de cacahuete, agua, etil cocoato, octil cocoato, aceite de ricino hidrogenado polioxi-etileno, parafina líquida, isopropanol, glicerol, propilenglicol, parafina, celulosa, parabenos, alcohol estearílico, polietilenglicol, isopropil miristato y fenoxietanol.
- 20 7. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la composición se formula para administración oral.
8. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición se formula para administración tópica.
- 25 9. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 en la preparación de una preparación tópica para la piel como un agente anti hiperproliferativo, para su uso en la prevención o el tratamiento de la hiperproliferación epidérmica de queratinocitos en la piel psoriásica provocada por la psoriasis en un sujeto.
10. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de una formulación oral para su uso en la prevención o el tratamiento de la hiperproliferación epidérmica de queratinocitos en la piel psoriásica provocada por la psoriasis en un sujeto.
- 30 11. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la formulación oral comprende de 0,5 mg a 7 g de oligofructosa o una sal de la misma como constituyente activo.
12. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la hiperproliferación epidérmica de queratinocitos en la piel psoriásica provocada por la psoriasis en un sujeto.
- 35 13. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la preparación tópica para la piel se selecciona del grupo que comprende: soluciones, cremas, pomadas, jaleas, geles, champús, pulverizaciones, espumas, polvos, liposomas o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas.
- 40 14. Una composición farmacéutica, formulación oral o preparación tópica preparada utilizando una composición basada en oligofructosa de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la prevención o el tratamiento de las características hiperproliferativas epidérmicas de la piel psoriásica provocada por la psoriasis en un sujeto.

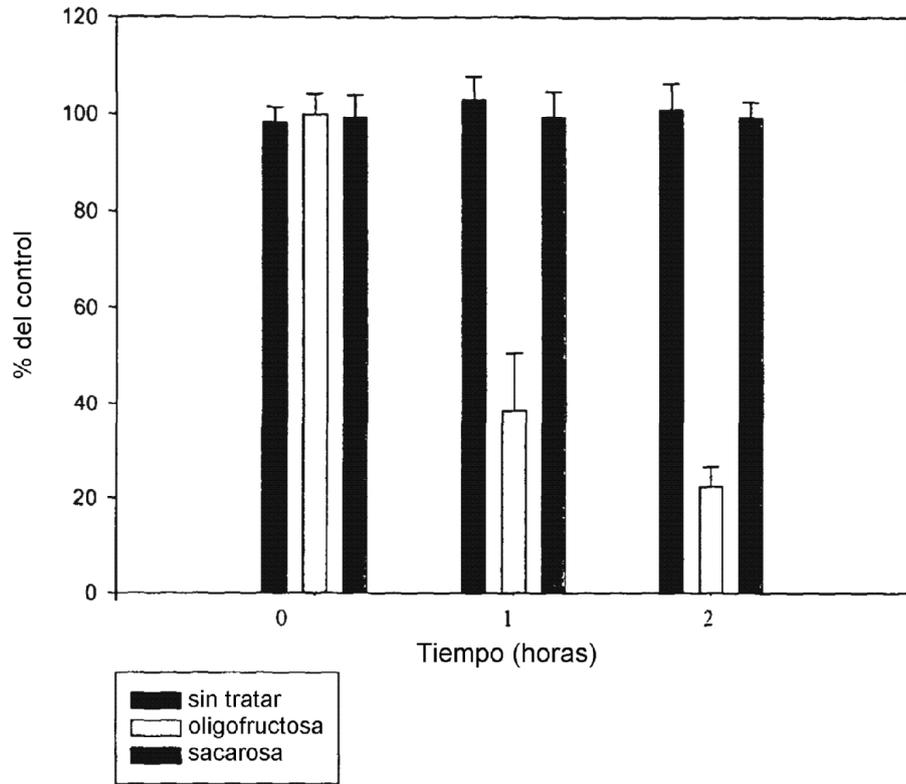


Figura 1

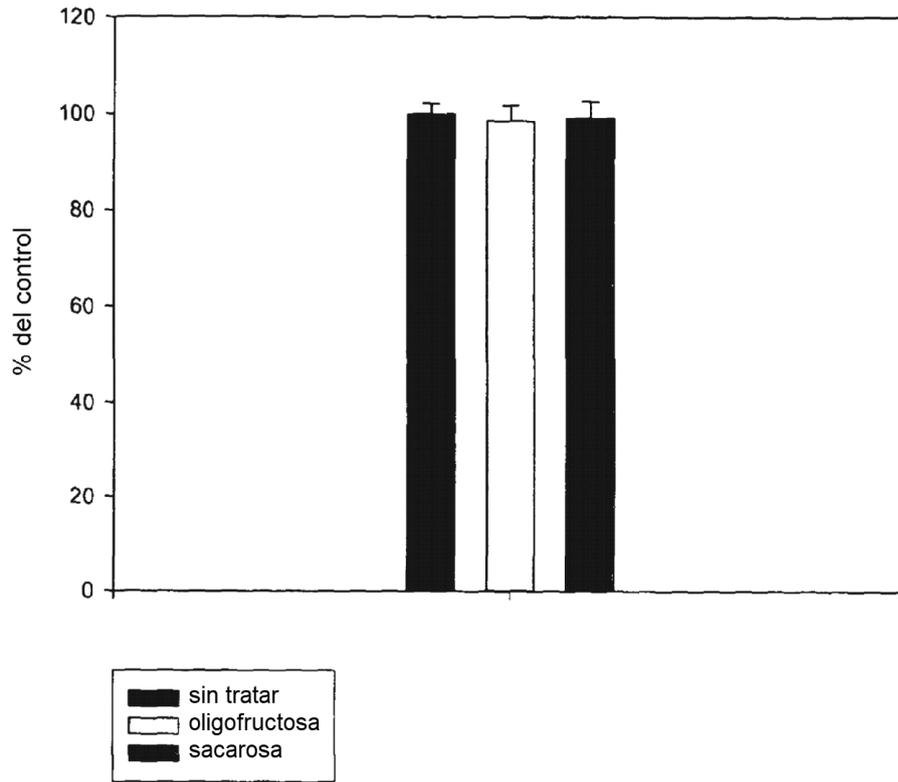


Figura 2

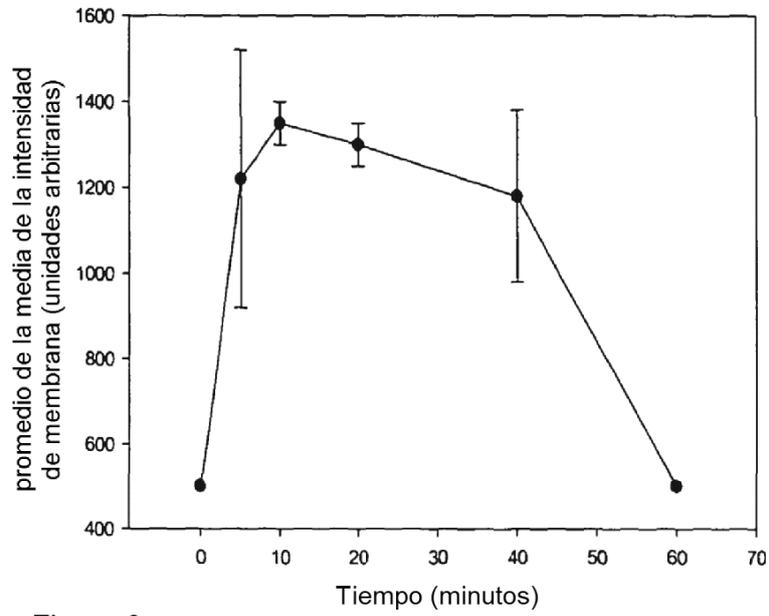


Figura 3

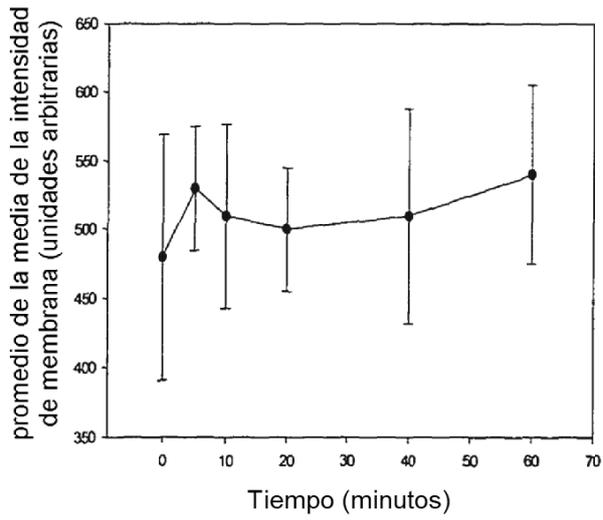


Figura 4

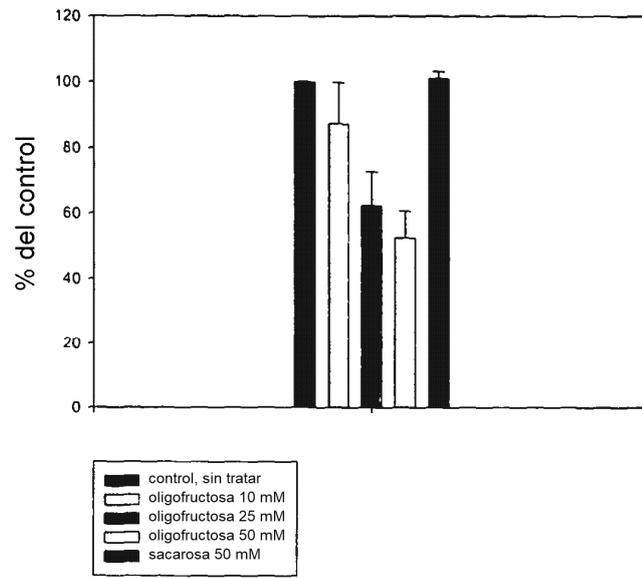


Figura 5

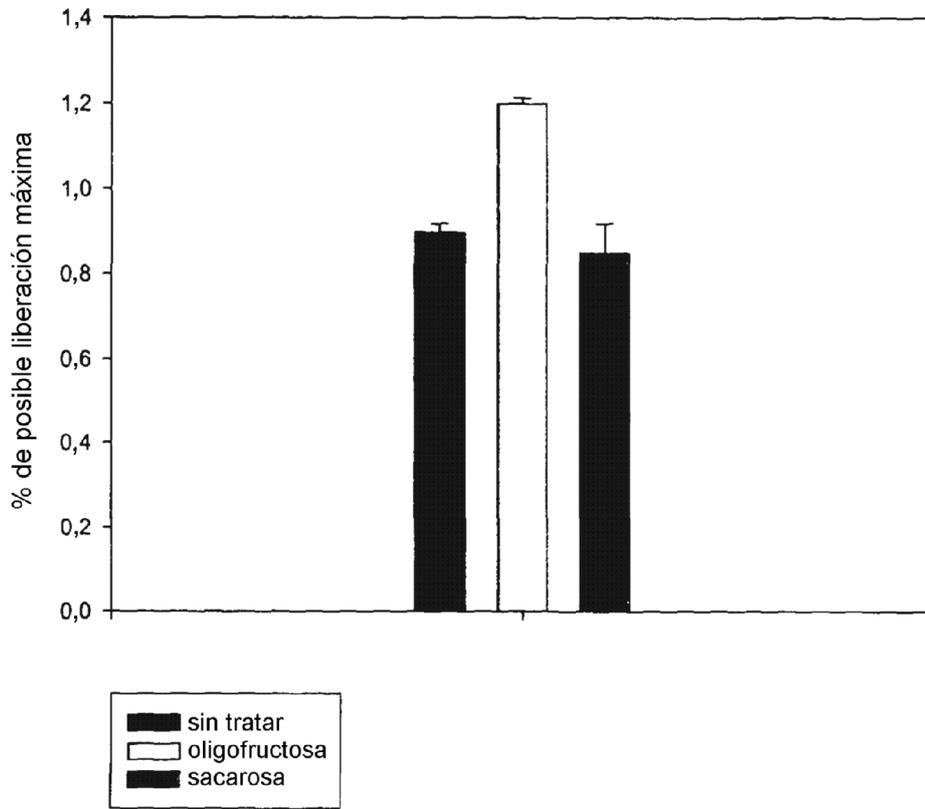


Figura 6

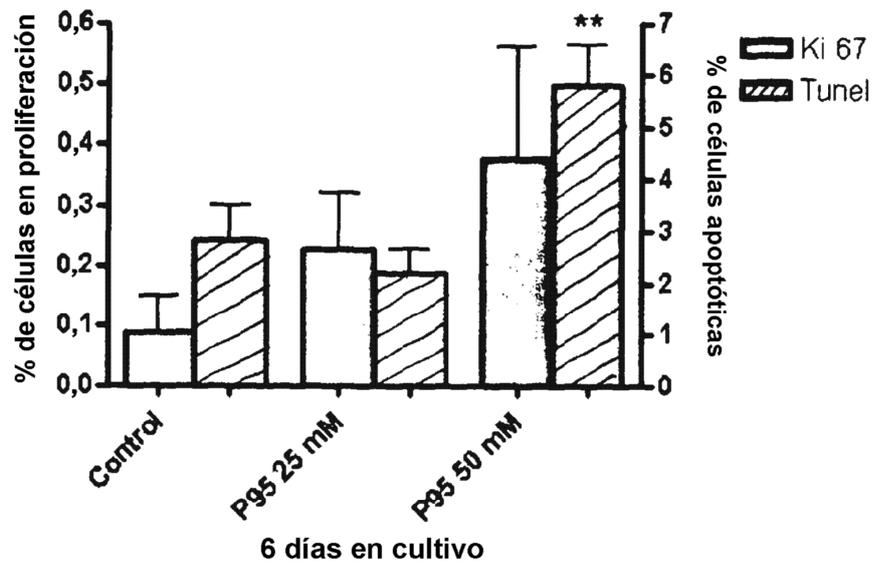


Figura 7