

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 184**

51 Int. Cl.:

A23L 33/10 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2004 E 04706566 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 1594544**

54 Título: **Composiciones orales de fenretinida que tienen mayor biodisponibilidad y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

31.01.2003 US 444530 P

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

01.09.2016

73 Titular/es:

**CHILDRENS HOSPITAL LOS ANGELES (100.0%)
4650 Sunset Boulevard, Mailstop Nr. 84
Los Angeles, CA 90027 , US**

72 Inventor/es:

**MAURER, BARRY, JAMES;
REYNOLDS, C., PATRICK;
YESAIR, DAVID, W.;
MCKEE, ROBERT, TRAVIS;
BURGESS, STEPHEN, W. y
SHAW, WALTER, A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 581 184 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

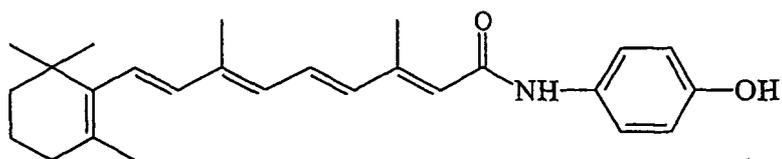
Composiciones orales de fenretinida que tienen mayor biodisponibilidad y métodos de uso de las mismas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración oral de retinida tal como fenretinida.

10 **Antecedentes de la invención**

Fenretinida [HPR; todo trans-N-(4-hidroxifenil)retinamida; Número de Registro CAS 65646-68-6] es un derivado de ácido retinoico que tiene la estructura:



15 La fenretinida es mínimamente soluble en solución acuosa. La patente de Estados Unidos n.º 4.665.098 de Gibbs describe una composición farmacéutica oral de fenretinida como útil para el tratamiento de cáncer de vejiga o de mama. No obstante, la biodisponibilidad de esta composición oral de fenretinida está limitada y se podrían obtener mayores efectos anticáncer si se pudiera administrar fenretinida por vía intravenosa para lograr niveles más elevados de fármaco en plasma. Además, actualmente siguen siendo necesarias nuevas composiciones farmacológicas de fenretinida, especialmente para administración oral que proporcionen tanto una solubilidad satisfactoria como biodisponibilidad en tejido y plasma, especialmente en las poblaciones de pacientes generalmente menos tolerantes a cápsulas, comprimidos u otros vectores de administración de fármaco de tipo no masticable o no bebible.

25 Las formulaciones intravenosas de 4-HPR se han desarrollado recientemente y obtienen niveles de 4-HPR en tejido y plasma significativamente más elevados (30 – 120 µM) en modelos de animales de roedores y caninos en comparación con la formulación oral de cápsula actual, al tiempo que mantienen una toxicidad sistémica mínima (resultados no mostrados). No obstante, se pretende esta formulación para su uso en administración a pacientes hospitalizados junto con safingol intravenoso (usado como modulador del metabolismo de ceramida). De este modo, sigue siendo necesaria una formulación oral mejorada de 4-HPR para pacientes no hospitalizados, tal como una terapia de mantenimiento durante los estados de enfermedad residual mínima, o en la administración de cuidados paliativos, que resulte más fácil de administrar y que tenga una biodisponibilidad mejorada. Dicha formulación resultaría particularmente ventajosa para niños pequeños y adultos ancianos, en los cuales el cumplimiento de los esquemas de 4-HPR capsular oral actuales resulta problemático. Además, una formulación oral mejorada facilitaría la combinación de 4-HPR con agentes moduladores de ceramida en la administración a pacientes no hospitalizados.

Las formulaciones de fenretinida apropiadas para administración parenteral de dosis elevadas se describen en la Solicitud PCT WO 02/05869 de Gupta et al.

40 Las formulaciones de fenretinida apropiadas para administración oral se describen en la patente de Estados Unidos n.º 5.972.911 y la patente de Estados Unidos n.º 4.874.795.

Sumario de la invención

45 La presente invención proporciona una composición comestible para administración oral de un principio activo tal como una retinida. La composición comprende o consiste esencialmente en, en forma de polvo seco apto para fluencia:

- 50 (a) un principio activo tal como una retinida, preferentemente en una cantidad en peso de un 1 a un 10 por ciento;
- (b) una composición de matriz lipídica, preferentemente en una cantidad en peso de un 5 a un 40 por ciento (la composición preferentemente comprende o consiste esencialmente en al menos un ácido graso, al menos un monoglicérido y lisofosfatidilcolina, y la composición de matriz lipídica preferentemente contiene no más de 7 o 8 moles de agua por cada mol de matriz lipídica);
- 55 (c) opcionalmente un edulcorante, que cuando está presente puede estar incluido en una cantidad de un 1 a un 30 por ciento;
- (d) harina, preferentemente en una cantidad de un 20 a un 80 por ciento en peso; y
- (e) opcionalmente un humectante, en una cantidad en peso de un 0 a 1 a un 16 por ciento.

60

- En una realización preferida, la composición de matriz lipídica puede comprender (i) al menos un ácido graso no esterificado (por ejemplo, uno que tenga de 14 a 22 átomos de carbono), (ii) al menos un monoglicérido que es un monoéster de glicerol y un ácido graso (por ejemplo, el ácido graso que tiene de 14 a 22 átomos de carbono), y (iii) lisofosfatidilcolina (por ejemplo, una en la que el resto de ácido graso tenga de 14 a 22 átomos de carbono). Los ácidos grasos y los monoglicéridos pueden comprender de forma conjunta de un 60 o un 70 por ciento en moles a un 99 por ciento en moles de composición de matriz lipídica. La relación molar de los ácidos grasos con respecto a monoglicéridos puede ser de 4:1 o 2:1 a 1:2 o 1:4. La lisofosfatidilcolina puede comprender de un 1 por ciento en moles a un 30 o 40 por ciento en moles de la composición de matriz lipídica.
- Como se comenta a continuación con más detalle, las composiciones de la invención pueden envasarse en masa o en forma de dosificación unitaria. Las composiciones de la invención se pueden administrar como tales o se pueden mezclar con un vehículo alimentario sólido o líquido, para consumo oral directo por parte de un sujeto o administración a través del tubo de alimentación.
- De este modo, un aspecto adicional de la presente invención es un método de tratamiento de un trastorno tal como una enfermedad proliferativa en un sujeto que lo precisa, que comprende alimentar o administrar al sujeto una composición como se ha descrito anteriormente en una cantidad eficaz para tratar el trastorno (tal como una enfermedad proliferativa).
- Otro aspecto de la presente invención es el uso de un principio activo como se describe en la presente memoria para la preparación de una composición como se describe en la presente memoria.
- La Solicitud PCT WO 03/031593 describe composiciones de LYM-X-SORB™ de fase hexagonal predominantemente inversa, acuosas, protonadas y acidificadas que contienen proteínas, azúcares y almidones como complemento nutricional, pero no sugiere el uso o formulación de composiciones de LYM-X-SORB™ de fase predominantemente lamelar, mínimamente hidratadas, no ácidas que contienen proteínas, azúcares y/o almidones para administración de principios activos tales como fenretinida.
- Los objetivos anteriores y otros y aspectos de la presente invención se explican con más detalle en los dibujos de la presente memoria y la memoria descriptiva presentada anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

- Figura 1. Comparación de 4-HPR en matriz de LXS vs Formulación en Cápsulas a 120 mg/kg/día.** Se proporcionó 120 mg/kg/día de 4-HPR formulado en diversas composiciones de LXS a cohortes de cinco ratones, o 4-HPR expresado a partir de cápsulas, mezclado con alimentos para ratones o Slim-Fast®, BID dividido, x 4,5 días. Se sacrificaron los animales 3 horas después de la última dosis y se sometieron a ensayo los niveles de 4-HPR en plasma y tejidos mediante HPLC. Los resultados mostraron que determinadas formulaciones LXS obtuvieron niveles más elevados que la formulación de cápsula 4-HPR. PLASMA: G1 vs cápsula, P = 0,006; LYM-X 5,59 vs cápsula, P = 0,6; HÍGADO: G1 vs cápsula, P = ,013; LYM-X 5,59 vs cápsula, P = 0,045; PULMÓN; G1 vs cápsula, P = 0,028; G2 vs cápsula, P = 0,05; Riñón: G1 vs cápsula, P = 0,007; LYM-X 5,59 vs cápsula, P = 0,06; CEREBRO: G1 vs cápsula, P = 0,01; LYM-X 5,58 vs cápsula, P = 0,02. Análisis estadístico mediante ensayo de t de Student. Columnas, en cada conjunto de columnas, en secuencia de izquierda a derecha, representan LYM-x 5,57, LYM-X 5,58, LYM-X 5,60, LYM-X 5,59, Lote de Cápsula # R-6124, LYM-X 5,60 GI (SLIMFAST™) y LYM-X 5,60 G2 (Agua desionizada).
- Figura 2. Comparación de 4-HPR en matriz LXS™ vs Formulación de Cápsulas a 250 mg/kg/día.** Se proporcionó 250 mg/kg/día de 4-HPR en formulación de LXS LYM-X 5,60 en Slim-Fast® o en agua a cohortes de cinco ratones, o 4-HPR expresado a partir de cápsulas, mezclado con Slim-Fast®, BID dividido, x 4,5 días. Se sacrificaron los animales 3 horas después de la última dosis y se sometieron a ensayo los niveles de 4-HPR en plasma y tejidos mediante HPLC. Los resultados mostraron que las formulaciones LXS, especialmente en Slim-Fast®, obtuvieron niveles significativamente más elevados que la formulación de cápsula 4-HPR, excepto en tejido de cerebro. PLASMA: G1 vs cápsula, P = 0,006; G2 vs cápsula, P = 0,08; HÍGADO: G1 vs cápsula, P = ,001; G2 vs cápsula, P = 0,01; PULMÓN; G1 vs cápsula, P = 0,05; G2 vs cápsula, P = 0,035; Riñón: G1 vs cápsula, P = 0,013; G2 vs cápsula, P = 0,22; CEREBRO: G1 vs cápsula, P = 0,187; G2 vs cápsula, P = 0,11. Análisis estadístico mediante ensayo de t de Student. POR FAVOR, APRECIÉSE EL CAMBIO DE ESCALA. Columnas, en cada conjunto de columnas, en secuencia de izquierda a derecha, representan LYM-X 5,60 GI (SLIMFAST™), LYM-X 5,60 G2 (Agua desionizada) y Cápsula 4-HPR en SLIMFAST™.
- Figura 3. Comparación de 4-HPR en matriz LXS™ vs Formulación de Cápsula a 560 mg/kg/día.** En un experimento piloto, se proporcionó 560 mg/kg/día de 4-HPR formulado en diversas composiciones de LXS o 4-HPR expresado a partir de cápsulas 4-HPR a ratones individuales, BID dividido, x 4,5 días. Los animales se sacrificaron 3 horas después de la última dosis y se sometieron a ensayo los niveles de 4-HPR en plasma y tejidos mediante HPLC. Los resultados mostraron que todas las formulaciones de LXS obtuvieron aparentemente niveles mucho más elevados que en la formulación de cápsula en plasma e hígado y tejidos de pulmón, y LYM-X 5,60 superó los niveles de cápsula en tejido de riñón. Los niveles de 4-HPR logrados en tejido de cerebro usando las composiciones LYM-X 5,59 y LYM-X 5,60 fueron aproximadamente el doble que los obtenidos usando la formulación de cápsula. Las columnas, en cada conjunto de columnas, en secuencia de izquierda a derecha,

representan LYM-X 5,57, LYM-X 5,58, LYM-X 5,60, LYM-X 5,59 y Cápsula Lote # R-6124.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

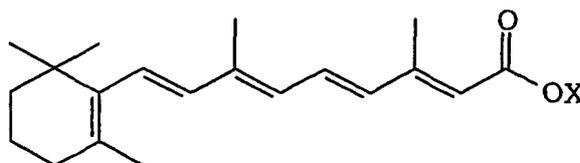
5 La presente invención se explica con más detalle a continuación. Los solicitantes pretenden de manera específica que todas las patentes de Estados Unidos citadas en la presente memoria se incorporen por referencia en su totalidad.

1. Principios activos

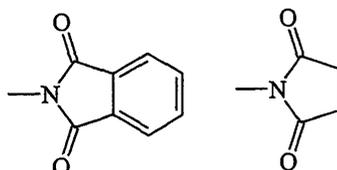
10 Mientras que la presente invención inicialmente está relacionada con la administración de retinidas, se puede usar diversos principios activos para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos de principios activos que se pueden incorporar en las composiciones y formulaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, paclitaxel, insulina, histrelina, β estradiol, análogos de nifedipina, hidroclorotiazida, McN-5703, capsaicina, diltiazeno, inhibidores de renina, hidrocortisona, cromolina, pramoxina, buprenorfina, progesterona, ciclosporina A, metronidazol y gentamicina. Actualmente se prefieren las retinidas, en particular fenretinida.

15 Las retinidas usadas para llevar a cabo la presente invención son, en general, retinoides que generan ceramida o derivados de ácido retinoico. Dichos compuestos incluyen los descritos en la patente de Estados Unidos n.º 4.190.594 de Gander (las divulgaciones de todas las referencias de patente citadas en la presente memoria se incorporan en la misma por referencia). Los retinoides generadores de ceramida incluyen todos los derivados de ácido trans-retinoico (ATRA) y ácido retinoico, incluyendo pero sin limitarse a:

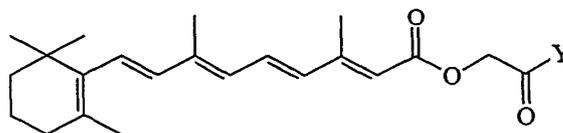
25 (A) Ésteres de ácidos todo trans-retinoicos que tienen la fórmula siguiente:



en la que X es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en:



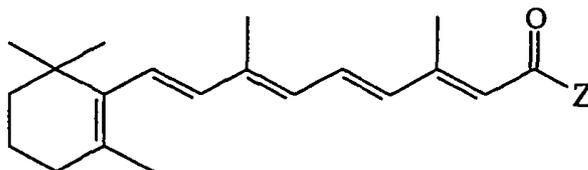
30 2-ciclohexiletilo; 10-carbometoxidecilo; 4-hidroxi-butilo; colestero; m- y p-vinilbencilo mixtos; y 4-bromobencilo;
(B) Ésteres ácidos todo trans-retinoicos que tienen la fórmula siguiente:



35 en la que Y es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en: colestero; fenilo; 4-bromofenilo; 4-metoxifenilo; 4-nitrofenilo; 4-hidroxifenilo; 4-metilfenilo; 4-cianofenilo; 4-etoxifenilo; 4-acetoxifenilo; 2-naftilo; 4-bifenilo; 2,5-dimetoxifenilo; 2,4-diclorofenilo; 2,4-dimetilfenilo; 3,4-diacetoxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; y 2,4,6-trimetilfenilo; y

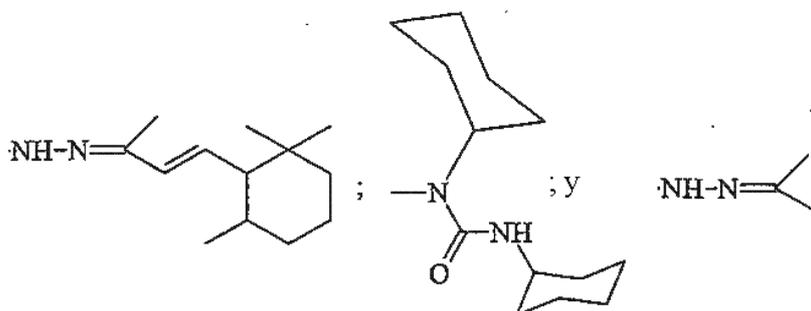
40 (C) Ésteres de ácidos todo trans-retinoicos que tienen la fórmula siguiente:

(D)

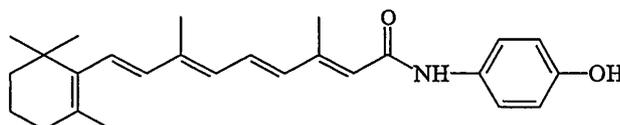


45 en la que Z es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en: n-propilamino; terc-butilamino; 1,1,3,3-tetrametilbutilamino; 1-morfolino; 4-hidroxifenilamino; 4-carbometoxi-2-hidroxifenilamino; beta-(3,4-dimetoxifenil)-

etilamino; 2-benzotiazolilamino; 1-imidazolilo; 1-(2-nicotinoilhidrazolilo); 1-benzotriaazolilo; 1-(1,2,4-triazolilo);

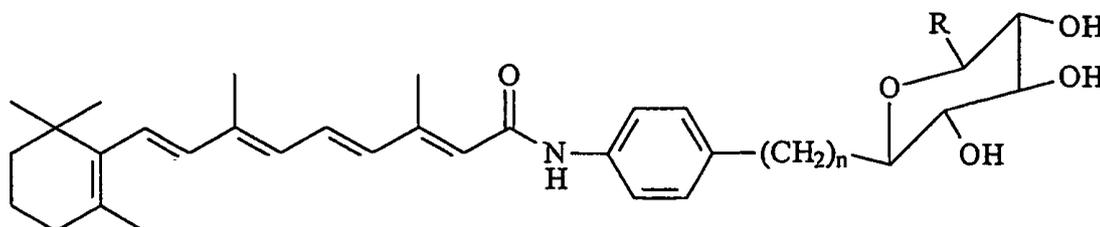


- 5 Se prefiere particularmente todo trans-N-(4-hidroxifenil)retinamida, también denominada fenretinida, que tiene un número de registro CAS 65646-68-6, y tiene la estructura:



- 10 Los compuestos anteriores se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.190.594 de Gander et al.; patente de Estados Unidos n.º 4.665.098 de Gibbs.

- 15 Los derivados adicionales de ácido retinoico que se pueden usar para llevar a cabo la presente invención incluyen análogos de G-glicósido de N-(4-hidroxifenil)retinamida-O-glucuronida. Dichos compuestos y su preparación se conocen y se describen en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.663.377 y 5.599.953, ambas de Culey et al, cuyas divulgaciones se incorporan en su totalidad por referencia en la presente memoria. Dichos compuestos pueden tener la fórmula general:



- 20 en la que R es COOH, CH₂OH o H, y n es 0 o 1.

- 25 Ejemplos específicos de dichos compuestos incluyen: 4-(retinamido)-fenil-C-glucuronida; 4-(retinamido)fenil-C-glucósido; 4-(retinamido)fenil-C-xilósida; 4-(retinamido)bencil-C-glucuronida; 4-(retinamido)bencil-C-glucósido; 4-(retinamido)bencil-C-xilosida; 1-(β-D-glucopiranosil)retinamida; y 1-(D-glucopiranosiluronosil)retinamida.

2. Composiciones de matriz lipídica

- 30 Las composiciones de matriz lipídica que se pueden usar para llevar a cabo la presente invención generalmente comprenden una combinación de lisofosfatidilcolina, monoglicérido, y ácido graso. Sin pretender quedar ligado a teoría particular alguna de la invención, se piensa que la composición de matriz lipídica es no-liposómica (por ejemplo, en fase lamelar, y fase no hexagonal o mínimamente hexagonal y/o fase hexagonal inversa) y forma una matriz lipídica organizada de lisofosfatidilcolina, monoglicérido y ácido graso que envuelve el principio activo en los constituyentes acilo de las cadenas principales monoméricas de la matriz lipídica para absorción en el intestino proximal, formando los monómeros elementos de tipo quilomicron que penetran en el torrente sanguíneo por medio del conducto torácico.

- 35 Las composiciones de matriz lipídica apropiadas para su uso con el fin de llevar a cabo la presente invención se conocen y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 4.874.795; patente de Estados Unidos n.º 5.891.466; patente de Estados Unidos n.º 5.972.911; patente de Estados Unidos n.º 6.426.069; y Solicitud PCT WO '03/031593, cuyas divulgaciones, según la intención del solicitante, se incorporan en su totalidad por referencia en la presente memoria. En una realización útil para llevar a cabo la presente invención, la composición de matriz lipídica comprende:

- (a) al menos un ácido graso no esterificado que tiene de 14 a 18, o de 14 a 22, átomos de carbono (por ejemplo, ácidos grasos palmitoleico, oleico, linoleico o linolénico);
- (b) al menos un monoglicérido que es un monoéster de glicerol y un ácido graso que tiene de 14 a 18, o de 14 a 22 átomos de carbono (por ejemplo, ácidos grasos palmitoleico, oleico, linoleico o linolénico); y
- (c) lisofosfatidilcolina en la que el resto de ácido graso tiene de 14 a 18, o de 14 a 22 átomos de carbono (por ejemplo, en el que el resto de ácido graso es un ácido graso palmitoleico, oleico, linoleico o linolénico).

En general, los ácidos grasos y monoglicéridos juntos pueden comprender de aproximadamente un 70 por ciento en moles a aproximadamente un 99 por ciento en moles de la composición de matriz lipídica, la relación molar de los ácidos grasos con respecto a los monoglicéridos puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, y la lisofosfatidilcolina puede comprender de aproximadamente 1 por ciento en moles a aproximadamente 30 por ciento en moles de la composición de matriz lipídica.

Las composiciones de matriz lipídica pueden ser no acuosas o pueden estar mínimamente hidratadas (por ejemplo, contienen menos de 5, 6, 7 u 8, y preferentemente no más de 1, 2, 3 o 4 moles de agua por cada mol de la composición de matriz lipídica). La composición de matriz lipídica puede estar en forma de partículas coloidales. Cuando son mínimamente acuosas, las composiciones pueden comprender además (d) bicarbonato (por ejemplo, en el que la concentración de la lisofosfatidilcolina es de al menos 0,1 mM en el entorno mínimamente acuoso y la relación molar del bicarbonato con respecto a lisofosfatidilcolina es mayor de 1:1, mayor de 1,4:1, o mayor de 7:1), y opcionalmente puede comprender de manera adicional (e) sales biliares tales como taurocolato de sodio (por ejemplo, en las que la relación molar de las sales biliares con respecto a la lisofosfatidilcolina puede ser de al menos 10:1).

Una composición particularmente preferida para combinación con el principio activo es una composición de matriz de fármaco de LYM-X-SORB™ (véase, por ejemplo, G. Lepage, D. Yesair et al., J. Pediatrics 141, 178-185 (2002)), disponible en BioMolecular Products, Inc., 136 Main Street, Byfield, MA 01922 EE.UU. (teléfono 978-462-2244) o Avanti Polar Lipids, Inc., 700 Industrial Park Drive, Alabaster, Alabama 35007 EE.UU. (teléfono 205-663-24924; fax 205-663-0756) en una forma de matriz lipídica no acuosa, no protonada y no acidificada (por ejemplo, mínimamente hidratada) o una fase predominantemente lamelar y con una fase hexagonal mínima o hexagonal inversa.

El principio activo (por ejemplo, una retinida tal como fenretinida) se puede combinar fácilmente con la composición de matriz lipídica en cualquier cantidad apropiada, generalmente en una relación en moles de retinida:composición de matriz lipídica de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 2:1, más particularmente de aproximadamente 0,4:1 a 1,5:1, y todavía más particularmente de aproximadamente 0,6:1 a 1:1. La cantidad de ingrediente(s) activo(s) de la composición se puede expresar como una cantidad en peso de la formulación en forma de polvo comestible, como se explica adicionalmente a continuación.

Aunque se prefieren las composiciones de matriz lipídica como se han descrito anteriormente para llevar a cabo la presente invención, la invención también se puede llevar a cabo con composiciones de liposomas. Los liposomas apropiados para su uso en la composición de la presente invención incluyen los formados principalmente por lípidos formadores de vesículas, como queda ejemplificado mediante los fosfolípidos. Los liposomas también pueden incluir otros lípidos incorporados en las bicapas lipídicas, con el resto hidrófobo en contacto con el interior, la región hidrófoba de la membrana de bicapa, y el resto de grupo de cabecera orientado hacia el exterior, la superficie polar de la membrana de bicapa. Los lípidos formadores de vesículas son preferentemente los que tienen dos cadenas de hidrocarburos, normalmente cadenas de acilo, y un grupo de cabecera, ya sean polares o no polares. Existen varios lípidos sintéticos formadores de vesícula y lípidos formadores de vesícula de origen natural, incluyendo los fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol y esfingomielina, en la que las dos cadenas de hidrocarburos tienen normalmente entre aproximadamente 14-22 átomos de carbono de longitud, y tienen grados variables de insaturación. Los lípidos y fosfolípidos descritos anteriormente cuyas cadenas tienen grados variables de saturación se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos publicados. Otros lípidos apropiados incluyen glicolípidos y esteroides tales como colesterol, véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6.355.268; véanse también las patentes de Estados Unidos Nos. 6.673.364; 6.660.525 y 5.773.027 (cuyas divulgaciones, según pretenden específicamente los solicitantes, se incorporan por referencia en la presente memoria).

3. Formulaciones en forma de polvo aptas para ingestión

En una realización preferida de la invención, la mezcla o complejo de principio activo (tal como retinida) y la composición de matriz lipídica se mezcla con ingredientes adicionales para formar un polvo apto para ingestión, fluido, de material sólido, en forma de partículas (por ejemplo, al contrario de un líquido). Dichos ingredientes adicionales incluyen edulcorantes, harinas, humectantes, etc. En general, dicha composición puede comprender o consistir esencialmente en:

- (a) de aproximadamente un 1 o 2 hasta aproximadamente un 4, 6 o 10 por ciento en peso de un principio activo (tal como una retinida);
- (b) de aproximadamente un 5 o un 10 hasta un 30 o un 40 por ciento en peso de una composición de matriz

lipídica, como se ha descrito anteriormente;

(c) opcionalmente, pero en algunas realizaciones preferentemente, de aproximadamente un 1, 2, 5 o un 10 hasta aproximadamente un 30 o un 40 por ciento en peso de un edulcorante (siendo posible cantidades menores mediante inclusión de edulcorantes de elevada intensidad como se ha comentado anteriormente);

5 (d) de aproximadamente un 20, 30 o un 40 hasta aproximadamente un 60, 70 o 80 por ciento en peso de harina; y

(e) opcionalmente, de un 0 o 1 hasta aproximadamente un 10, 16 o 20 por ciento en peso de un humectante (según sea necesario o deseable dependiendo de la elección del edulcorante y los otros ingredientes).

10 Los ingredientes adicionales opcionales pueden incluir cantidades pequeñas de sal, colorantes, conservantes, estabilizadores, antimicrobianos, aditivos anti-apelmazamiento, etc, como resulta convencional en la técnica.

Los edulcorantes que se pueden usar en la preparación de la formulación de la invención incluyen, pero sin limitarse a, azúcares tales como sacarosa, dextrosa, fructosa, maltodextrina, glucosa, tagatosa, lactosa, azúcar invertido, maltosa, etc., así como también edulcorantes de alta intensidad tales como sucralosa, ciclamato de sodio, sacarina de sodio, aspartamo, etc. Dichos edulcorantes se pueden usar solos o en combinación con otro.

15

Se puede usar cualquier polvo seco fino apto para ingestión por medio de molienda de un fruto seco, grano de cereal u otra fuente de almidón vegetal o carbohidrato como harina en la presente invención. Las harinas apropiadas incluyen, pero sin limitarse a, harina de arroz, harina de patata, harina de maíz, harina de maíz en masa, harina de tapioca, harina de trigo sarraceno, harina de trigo, harina de avena, harina de judía, harina de cebada, harina de centeno, harina de mijo, harina de sorgo, harina de pasta de castañas y sus mezclas. La harina puede opcionalmente tener ingredientes adicionales tales como conservantes y agentes de fluencia incluidos en la misma.

20

Los humectantes se pueden incluir opcionalmente en la composición cuando resulte necesario o deseable para, entre otras cosas, rebajar el a_w de la composición. Ejemplos de humectantes incluyen, pero sin limitarse a, jarabe de maíz, jarabe de maíz de elevado contenido de fructosa, poli(alcoholes hídricos) (por ejemplo, sorbitol, glicerol, xilitol y similares), polidextrosa, sus combinaciones, etc. En algunas realizaciones, las composiciones tienen una actividad de agua menor de 0,85 (para reducir el crecimiento de patógenos en la misma); en algunas realizaciones las composiciones tienen un a_w menor de 0,65 (para reducir el crecimiento de levaduras osmotolerantes y mohos en las mismas).

25
30

Los aromatizantes que se pueden incluir opcionalmente en la composición incluyen, pero sin limitarse a: fruto seco de almendra, amareto, anisete, plátano, tapioca, brandy, capuchino, menta, canela, almendra de canela, crema de menta, naranja, barritas de menta piperita, pistacho, regaliz, manzana, camomila, especia de canela, nata, vainilla, vainilla francesa, limón, nuez de macadamia, naranja, hoja de naranja, melocotón, fresa, uva, frambuesa, cereza, café, chocolate y similares, mejoradores de aroma tales como acetaldehído, hierbas, especias, moca, nuez moscada, avellana, horchata, dulce de leche, etc., así como mezclas de estos sabores. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6.207.206.

35
40

Las composiciones de la invención se pueden preparar, en primer lugar, combinando un principio activo (tal como una retinida) con una composición de matriz lipídica como se ha descrito con anterioridad. La composición de matriz lipídica es preferentemente no ácida o básica, y preferentemente contiene menos de 7 o 8 moles de agua (y más preferentemente no más de 3 moles de agua) por mol de matriz lipídica. La etapa de combinación se puede llevar a cabo calentando la composición de matriz lipídica para formar una composición oleosa o viscosa o suave y después agitando o mezclando el principio activo de la misma para formar un producto oleoso o viscoso o suave. El producto viscoso/oleoso se mezcla después con harina y opcionalmente un edulcorante (y otros ingredientes opcionales según se desee), llevándose a cabo la mezcla con suficiente tensión de cizalla (por ejemplo, mediante agitación o insuflado) para producir una composición en forma de polvo apta para fluencia como se ha descrito en la presente memoria. Por ejemplo, la mezcla se puede llevar a cabo vertiendo la harina (y opcionalmente el edulcorante) en el producto oleoso/viscoso con agitación concurrente en un procesador de alimentos, mezclador, mezclador comercial o similar. La velocidad del aparato de mezcla se puede variar según se desee durante todo el proceso, por ejemplo, llevándose a cabo la mezcla a una velocidad más baja para inicialmente combinar los ingredientes, y después aumentando la velocidad según se desee para producir la composición en forma de polvo apta para fluencia descrita en la presente memoria.

45
50
55

El polvo apto para fluencia se puede envasar en masa o en recipientes de dosis unitaria tales como envases o copas selladas para uso posterior, conteniendo preferentemente los recipientes de dosis unitaria de 1 a 10 o 20 gramos del polvo apto para fluencia.

60

El polvo apto para fluencia se puede consumir o administrar de por sí a un sujeto. El polvo apto para fluencia puede, si se desea, calentarse para dar lugar a un producto alimentario formado tal como una galleta, oblea, o barra para consumo posterior por parte del sujeto. El polvo apto para fluencia, si se desea, se puede mezclar con otro alimento líquido, sólido o semi-sólido o complemento nutricional para administración a un paciente (incluyendo los ejemplos pero sin limitarse a harina de avellana u otras harinas de grano, pudín, helados, sorbetes, salsa de manzana, composiciones líquidas de complemento nutricional basadas en soja tales como SLIM-FAST™ y zumo de frutas).

65

Preferentemente, los alimentos o composiciones con las cuales se mezcla el polvo no contienen agentes desestabilizadores de matriz-lípidos tales como grasa de leche (por ejemplo, sustituyendo las grasas de la leche por grasas de soja).

5 4. Tratamiento y administración

Las presentes composiciones y formulaciones se pueden administrar para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como tumores, cáncer y trastornos neoplásicos, así como también trastornos hiperproliferativos no cancerígenos o no neoplásicos y pre-cancerígenos, o para el tratamiento de otras afecciones médicas que precisen tratamiento, tales como hipertensión, infección, inflamación, injerto frente a enfermedad de hospedador, etc.

Los sujetos a tratar mediante las composiciones, formulaciones y métodos descritos en la presente memoria son, en general, sujetos mamíferos, incluyendo tanto sujetos humanos como sujetos animales tales como perros, gatos, caballos, etc., con fines veterinarios. Los sujetos son, en algunas realizaciones, lactantes, adolescentes o sujetos geriátricos.

Los ejemplos de tumores, cáncer y tejidos neoplásicos que se pueden tratar mediante la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, trastornos cancerígenos tales como cáncer de mama; osteosarcomas; angiosarcomas; fibrosarcomas y otros sarcomas; leucemias; linfomas; tumores sinusales; ovario; uretra, vejiga, próstata y otros tipos de cáncer genitourinario; cáncer de colon, esofágico y de estómago y otros tipos de cáncer gastrointestinales; cáncer de pulmón; mielomas, cáncer de páncreas; cáncer de hígado; cáncer de riñón; cáncer endocrino; cáncer de piel; y tumores del sistema nervioso periférico (CNS) y central y de cerebro, malignos y benignos, incluyendo gliomas y neuroblastomas.

Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos no cancerígenos o no neoplásicos y pre-cancerígenos incluyen, pero sin limitarse a, trastornos mielodisplásicos; cáncer in situ de cuello uterino; pólipos intestinales familiares tales como síndrome de Gardner; leucoplasias orales; histiocitosis; queloides; hemangiomas; estenosis arterial hiperproliferativa; artritis inflamatoria; hiperqueratosis y erupciones papuloescamosas incluyendo artritis. También se incluyen enfermedades hiperproliferativas inducidas por virus tales como enfermedad inducida por verrugas o EBV (es decir, mononucleosis infecciosa), formación de cicatrices y similares. Los métodos de tratamiento divulgados en la presente memoria se pueden emplear con cualquier sujeto conocido o que se piense que se encuentra en riesgo de desarrollar un trastorno hiperproliferativo como se define en la presente memoria.

Según se usa en la presente memoria, "tratamiento" de un trastorno hiperproliferativo se refiere a métodos para matar, inhibir o ralentizar el crecimiento o aumento de tamaño de un cuerpo o población de células hiperproliferativas o tumor o crecimiento cancerígeno, reduciendo el número de células hiperproliferativas, o evitando la dispersión a otros puntos de la anatomía, así como reduciendo el tamaño de un crecimiento hiperproliferativo o número de células hiperproliferativas. Según se usa en la presente memoria, "tratamiento" no necesariamente indica o implica la curación o abolición completa de los crecimientos hiperproliferativos. Según se usa en la presente memoria, una cantidad eficaz de tratamiento es una cantidad eficaz para dar lugar a la muerte, ralentización de la tasa de crecimiento de células hiperproliferativas, disminución de tamaño de un cuerpo de células hiperproliferativas y/o reducción del número de células hiperproliferativas.

La dosificación terapéuticamente eficaz de un principio activo cualquiera, cuyo uso está dentro del alcance de la presente invención, varía bastante de un compuesto a otro, de un paciente a otro, y depende de factores tales como el estado del paciente y la ruta de administración. Dichas dosificaciones se pueden determinar de acuerdo con procedimientos farmacéuticos rutinarios conocidos por los expertos en la técnica, en particular a la luz de la divulgación que se proporciona en la presente memoria. Para fenretinida, se emplea una dosis para lograr una cantidad en plasma de aproximadamente 1 μM a 10 o 50 μM (por ejemplo, una dosis oral de 10 o 20 a 500 o 1000 mg de fenretinida).

La alimentación de las composiciones de la invención se puede llevar a cabo mediante cualquier diversidad de procedimientos. Se puede alimentar la composición al sujeto por vía oral y de manera directa. La composición se puede diluir o combinar en un alimento o bebida antes de la alimentación al sujeto.

La alimentación se puede llevar a cabo mediante alimentación al sujeto a través de un tubo gástrico, yeyunal, nasogástrico o naso-yeyunal, en cuyo caso la alimentación preferentemente implica (i) combinar un polvo seco con un líquido desestabilizador de matriz preferentemente no lipídica (por ejemplo, uno sustancialmente libre de grasa de leche) para producir una composición líquida, y después (ii) administrar la composición líquida al sujeto a través de un tubo de alimentación.

Los sujetos particularmente apropiados para administración o alimentación de las composiciones descritas en la presente memoria son lactantes, adolescentes o sujetos geriátricos.

65

Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar en terapias de combinación, tales como las descritas en B. Maurer et al, la patente de Estados Unidos 6.368.831 o B. Maurer et al., patente de Estados Unidos 6.352.844, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia en su totalidad en la presente memoria.

5 La presente invención se ejemplifica adicionalmente en los Ejemplos no limitantes explicados a continuación.

Ejemplo 1

Composiciones Orales de 4-HPR

10 La dosis real de 4-HPR a administrar a pacientes define de manera final el volumen de mezcla resultante, una vez que se determina. Estos valores arbitrarios representan dosis de 4-HPR de 0,5 a 2,5 gramos por volumen de mezcla.

15 Una mezcla de LXS-PHR concentrada sería > 1000 mg de HPR por 10 cc. Como inconveniente a esto puede ser para cálculos de dosificación normales, los autores normalmente describen las relaciones [fármaco]-LXS en términos de moles. Esto es porque el trabajo anterior de los autores sugiere que 1 mol de fármaco interacciona de forma satisfactoria dentro del espacio de inclusión de 1 mol de LXS. De este modo, si se usa una relación en moles de 0,8 (0,8 moles de fármaco por mol de LXS), la dosificación máxima concentrada sería de $397 \times 0,8 / 2429$, o 131 mg de HPR por gramo de LXS.

20 En la lectura de la **Tabla 1**, después, con una relación en moles de 0,8, 2,5 g de 4-HPR formarían complejo con 19,09 g de LXS con un volumen total resultante de 17,18 ml, o aproximadamente 1400 mg por cada 10 cc. Se incluyen los cálculos para rebajar las relaciones molares.

25 Preferentemente, la composición de LXS (en forma de un aceite) se mezcla con 4-HPR en primer lugar. Una vez disuelto en el aceite, se mezcla una pequeña cantidad inicial de agua (de manera que contenga el bicarbonato de sosa) en la composición para suavizar la composición hasta obtener una espuma. La espuma resultante se mezcla después con un agente de suspensión (por ejemplo, bebida de soja SLIMFASTTM o más agua) por medio de tratamiento de ultrasonidos con sonda. Alternativamente, la composición que contiene 4-HPR u otro agente medicinal en LXS se puede someter directamente a formación de compuestos con las composiciones de alimento o excipientes aptos para ingestión.

Tabla 1: Concentraciones de la Mezcla 4-HPR:LXS

Relación Molar 4-HPR-LXS	Peso de 4-HPR (g)	Peso correspondiente de LXS (g)	Volumen de la Mezcla (cc)
0,60	0,50	5,09	4,58
	1,00	10,18	9,16
	1,50	15,27	13,75
	2,00	20,36	18,33
	2,50	25,45	22,91
0,65	0,50	4,70	4,23
	1,00	9,40	8,46
	1,50	14,10	12,69
	2,00	18,80	16,92
	2,50	23,50	21,15
0,70	0,50	4,36	3,93
	1,00	8,73	7,85
	1,50	13,09	11,78
	2,00	17,45	15,71
	2,50	21,82	19,64
0,75	0,50	4,07	3,67
	1,00	8,15	7,33
	1,50	12,22	11,00
	2,00	16,29	14,66
	2,50	20,36	18,33
0,80	0,50	3,82	3,44
	1,00	7,64	6,87
	1,50	11,45	10,31
	2,00	15,27	13,75
	2,50	19,09	17,18

35

Ejemplo 2**Biodisponibilidad Mejorada de 4-HPR usando Matriz de Lípidos LYM-X-SORT™**

5 La matriz lipídica LYM-X-SORB™ (Lymphatic Xenobiotic Absorbability) (también denominada matriz LXS™ en la presente memoria) es una tecnología patentada y sometida a derechos de propiedad de LYM-DRUG PRODUCTS, LLC y BioMolecular Products, Inc., Byfield, MA, útil para aumentar la biodisponibilidad oral de compuestos insolubles en agua. LXSTM es un sistema de administración de fármacos, basado en lípidos, no liposómico formado por lípidos GRAS aceptados por FDA (Generalmente considerado seguro) (lisofosfatidilcolina (LPC), monoglicéridos (MG) y ácidos grasos (FA)). LXS™ actúa como "guante de dedos para lípidos" que se enrolla alrededor del fármaco de interés con una relación molar de 1:1. En presencia de bicarbonato sódico y sales biliares, la matriz LXS/fármaco forma partículas de tamaño < 10 nm que se absorben de forma sencilla. Ni el monómero de LXS™, ni la matriz LXS/fármaco, dañan la zona intestinal. Se ha demostrado que LXS™ es seguro en un ensayo de alimentación oral con anonimato doble durante un año en niños con fibrosis quística (CF) (Lepage, et al, J Pediatr. 114:178-185, 2002). Se ha demostrado que diversos fármacos mínimamente solubles son compatibles con LXS™, incluyendo 4-HPR (patente de Estados Unidos n.º 4.874.795). En perros Beagle, LXS™ aumentó la concentración máxima en plasma de dosis de 200 mg de 4-HPR en 5 veces, y aumentó el área media bajo la curva (UAC) en 4,2 veces en comparación con la formulación capsular oral actual (de Gibbs) (patente de Estados Unidos n.º 4.665.098). En experimentos de dosis individual en voluntarios humanos sanos, las concentraciones en plasma equivalentes a las obtenidas usando la formulación 4-HPR capsular actual se lograron usando 1/5 parte de la dosis de 4-HPR en una formulación de LXS™. Estos resultados sugirieron que una formulación líquida de 4-HPR con mayor biodisponibilidad podría resultar posible usando la tecnología de LXS™.

25 Para someter a ensayo esta hipótesis, los inventores disponían de diversas composiciones de LXS™ de 4-HPR preparadas que variaron en cuanto a las relaciones de LPC:MG:FA de la matriz de LXS™. Después, los inventores alimentaron ratones con dosis iguales de 4-HPR en las composiciones de LXS™, o expresadas como suspensión a partir de las cápsulas de 4-HPR orales actuales. Se sometieron a ensayo los niveles de 4-HPR en plasma y tejido en estado estacionario tras el sacrificio de los animales. Los resultados demostraron que los niveles de 4-HPR en tejido y plasma fueron dependientes de la dosis, y que determinadas formulaciones de LXS™ obtuvieron niveles de 4-HPR en plasma y tejidos en estado estacionario significativamente más elevados que los logrados mediante la formulación capsular actual, especialmente con dosis elevadas (**Figuras 1, 2 y 3**). Todos los animales completaron los experimentos.

35 LYM-X 5,57 = 1:2:4 lisofosfatidilcolina:monoglicéridos:ácido graso (LPC:MG:FA)
 LYM-X 5,58 = 1:4:2;
 LYM-X 5,59 = 1:4:2 con cierta base (bicarb) añadida durante el procesado en una cantidad suficiente para suavizar la mezcla oleosa hasta obtener una espuma como se ha comentado con anterioridad;
 LYM-X 5,60 = 1:3:3; y
 G1, G2 = LYM-X 5,60 en agua o bebida de soja SLIMFAST™. Actualmente, se prefiere la composición de LYMX-X-5,59.

Ejemplo 3**Proceso de Formulación de Polvo**

45 Se mezcló una combinación de composición de matriz de fármaco LYM-X-SORBTM de relación en moles de 1:0,8 con fenretinida de acuerdo con técnicas conocidas y como se describe en el Ejemplo 1 anterior en una relación en moles de 1:0,8 para formar un complejo LXS/4-HPR. La matriz lipídica no se acidificó o se hidrató significativamente para formar una matriz lipídica acuosa protonada de fase predominantemente hexagonal o hexagonal inversa. En lugar de ello, la matriz lipídica es básica, se encuentra mínimamente hidratada y de fase predominantemente lamelar. Se mezcla LXS/4-HPR hasta obtener un aceite y se almacena a -20 °C. El aceite es ≈ 88,8 % (peso) de LXS y 11,2 % (peso) de 4-HPR (relación en moles de 1:0,8).

55 Se usa un procesador de alimentos para mezclar hasta obtener un polvo, pero esto se puede sustituir por un recipiente de reactor mucho más grande con paletas de corte internas u otro dispositivo de mezcla para procesar múltiples kilos simultáneamente. En cualquier caso, se añaden la harina y el azúcar al recipiente de mezcla y se mezcla durante ≈ 1 minuto o más a temperatura ambiente. Después se introduce LXS/4-HPR a temperatura ambiente en forma semi-sólida en el harina/azúcar. Permitiendo el calentamiento de LXS/4-HPR hasta temperatura ambiente durante ≈ 1 hora antes de la carga, permite la obtención de un material espeso susceptible de recogida en piezas sólidas similar a la mantequilla. Después la combinación se mezcla a temperatura ambiente por medio de un dispositivo de mezcla (a elevada) durante ≈ 2-3 minutos o hasta que no se aprecie sólido alguno de LXS/4-HPR. El polvo resultante es amarillo brillante y fluido con aglomeraciones suaves que se rompen fácilmente tras el examen. Este material se descarga y se pesa en los respectivos recipientes. Los intervalos de constituyentes son:

65 53,5 % (peso) de harina de trigo,
 19,6 % (peso) de azúcar granulado,

ES 2 581 184 T3

23,8 % (peso) de LXS y
3,1 % (peso) de 4-HPR.

5 Estos pesos, hasta la fecha, no tienen mucha discrepancia, de manera que los intervalos son relativamente estrechos (± 1 %) pero en algunas realizaciones preferidas el producto final puede comprender al menos un 22-27 % de lípidos totales y un 2,5-3,5 % de 4-HPR.

10 Se puede añadir sal y bicarbonato en cantidades limitadas (preferentemente no más de aproximadamente un 1 %).
Se puede añadir jarabe de maíz hasta un 15 %, pero en combinación con 15 % de LXS la mezcla se vuelve demasiado espesa para procesar el polvo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición comestible para administración oral de una retinida que comprende, en forma de polvo seco apto para fluencia:
- 5
- (a) de un 1 a un 10 por ciento en peso de la retinida;
 - (b) de un 5 a un 40 por ciento en peso de una composición de matriz lipídica no ácida, comprendiendo dicha composición de matriz al menos un ácido graso, al menos un monoglicérido y lisofosfatidilcolina y conteniendo dicha composición de matriz lipídica no más de 4 moles de agua por mol de matriz lipídica;
 - 10 (c) de un 1 a un 30 por ciento en peso de edulcorante;
 - (d) de un 20 a un 80 por ciento en peso de harina; y
 - (e) de un 0 a un 16 por ciento en peso de un humectante.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha retinida es fenretinida.
- 15
3. La composición de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en la que dicha composición de matriz lipídica comprende (i) al menos un ácido graso no esterificado que tiene de 14 a 22 átomos de carbono, (ii) al menos un monoglicérido que es un monoéster de glicerol y un ácido graso que tiene de 14 a 22 átomos de carbono y (iii) lisofosfatidilcolina en la que el resto de ácido graso tienen de 14 a 22 átomos de carbono, en donde dichos ácidos grasos y monoglicéridos juntos comprenden de un 70 por ciento en moles a un 99 por ciento en moles de dicha composición de matriz lipídica, siendo la relación molar de dichos ácidos con respecto a los monoglicéridos de 2:1 a 1:2, y comprendiendo dicha lisofosfatidilcolina del 1 por ciento en moles al 30 por ciento en moles de dicha composición de matriz lipídica.
- 20
4. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que el edulcorante se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, dextrosa, fructosa, maltodextrina, glucosa, tagatosa, lactosa, azúcar invertido, maltosa, sucralosa, ciclamato de sodio, sacarina de sodio y aspartamo.
- 25
5. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que dicha harina se selecciona del grupo que consiste en harina de arroz, harina de patata, harina de maíz, harina de maíz en masa, harina de tapioca, harina de trigo sarraceno, harina de trigo, harina de avena, harina de judía, harina de cebada, harina de centeno, harina de mijo, harina de sorgo, harina de pasta de castañas y sus mezclas.
- 30
6. La composición de cualquier reivindicación anterior, teniendo dicha composición un a_w menor de 0,85.
- 35
7. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que se incluye dicho humectante en dicha composición en una cantidad de al menos un 1 % en peso y se selecciona del grupo que consiste en jarabe de maíz, jarabe de maíz de elevado contenido de fructosa, poli(alcoholes hídricos), polidextrosa y sus combinaciones.
- 40
8. La composición de cualquiera reivindicación anterior, en la que dicha composición de matriz lipídica además comprende agua en una cantidad no mayor de 3 moles de agua por mol de matriz lipídica.
9. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición comprende:
- 45
- (a) de un 2 a un 6 por ciento en peso de dicha retinida;
 - (b) de un 10 a un 30 por ciento en peso de dicha composición de matriz lipídica;
 - (c) de un 5 a un 30 por ciento en peso de dicho edulcorante (siendo posibles cantidades más pequeñas mediante la inclusión de edulcorantes de alta intensidad como se comenta a continuación);
 - (d) de un 30 a un 60 por ciento en peso de harina.
- 50
10. Una composición alimentaria mixta que comprende la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en combinación con un vehículo alimentario.
11. La composición alimentaria mixta de la reivindicación 10, en la que dicho vehículo alimentario se selecciona del grupo que consiste en complemento nutricional líquido a base de soja, harina de avena, pudín, helados, sorbete, salsa de manzana y zumo de frutas.
- 55
12. Un producto alimentario aglutinado formado a partir de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 60
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 envasada en un recipiente de dosis unitaria o en masa.
14. Un método de preparación de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende las etapas de:
- 65

- combinar la retinida con una composición de matriz lipídica no ácida, comprendiendo dicha composición de matriz al menos un ácido graso, al menos un monoglicérido y lisofosfatidilcolina, y conteniendo dicha composición de matriz lipídica no más de 4 moles de agua por mol de matriz lipídica para formar un fluido viscoso; y después
- 5 mezclar dicho fluido viscoso con edulcorante y harina con suficiente tensión de cizalla para producir una composición en forma de polvo apto para fluencia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
15. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un sujeto que lo precisa, alimentando dicho sujeto con una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en una cantidad eficaz para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.
- 10
16. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso de la reivindicación 15, en la que dicha etapa de alimentación se lleva a cabo mediante alimentación oral directa de dicha composición a dicho sujeto.
- 15
17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, que además comprende la etapa de diluir dicha composición en un alimento o una bebida antes de dicha etapa de alimentación.
- 20
18. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso de la reivindicación 17, en la que dichos alimento o bebida comprenden un complemento líquido nutricional a base de soja.
19. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en la que el sujeto es un lactante o un sujeto adolescente.
- 25
20. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en la que dicho sujeto es un sujeto geriátrico.
- 30
21. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15-20, en donde dicha etapa de alimentación comprende alimentar dicha composición a dicho sujeto a través de un tubo de alimentación gástrica, yeyunal, naso-gástrica o naso-yeyunal.
- 35
22. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso de la reivindicación 21, en donde dicha etapa de alimentación se lleva a cabo mediante (i) combinación de dicho polvo seco con un líquido para producir una composición líquida, y después (ii) administración de dicha composición líquida a dicho sujeto a través de dicho tubo de alimentación.

FIGURA 1

Niveles de 4-HPR en Ratones Tras Tratamiento Oral con LXS-HPR vs Formulación de Cápsulas 120 mg/kg/día

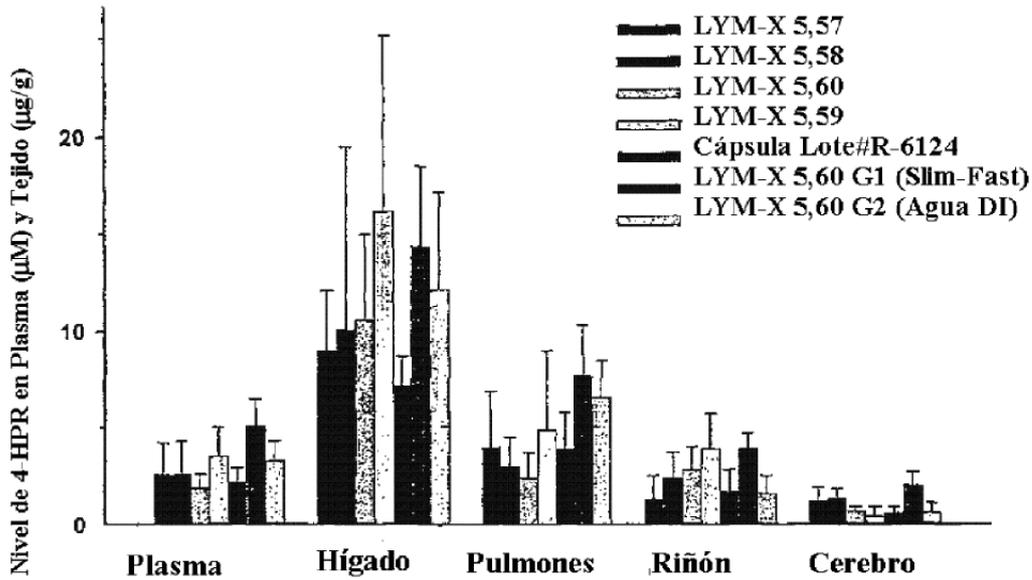


FIGURA 2

Niveles de 4-HPR en Ratones Tras Tratamiento Oral con LXS-HPR vs Formulación de Cápsulas 250 mg/kg/día

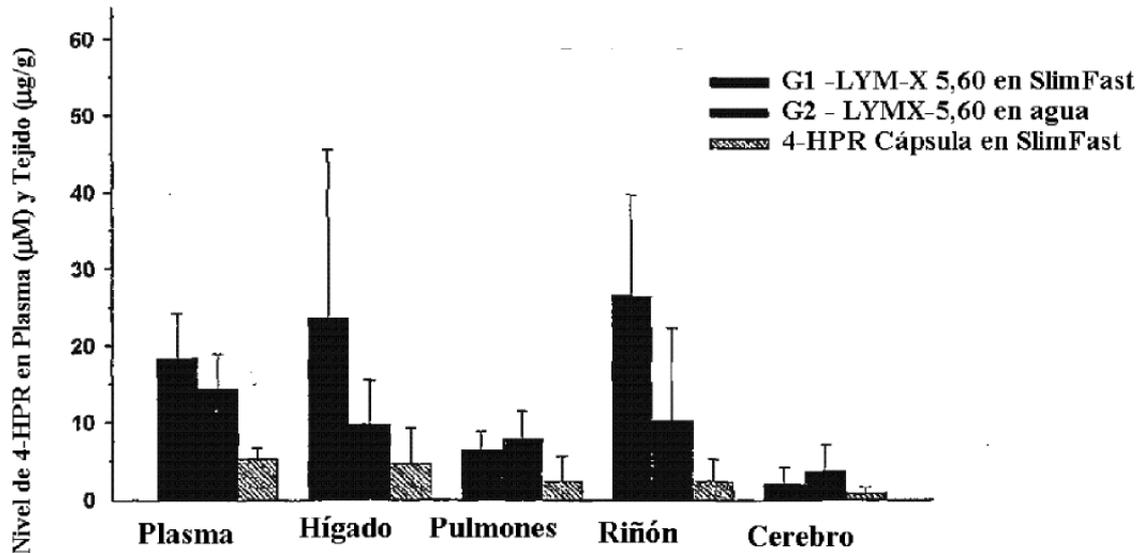


FIGURA 3

Niveles de 4-HPR en Ratones Tras Tratamiento Oral con LXS-HPR vs Formulación de Cápsulas 560 mg/kg/día

