

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 496**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61K 31/41	(2006.01)
A61K 31/573	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2008 PCT/US2008/012781**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2009 WO09064458**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2008 E 08848917 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2214677**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la inflamación del tracto gastrointestinal**

30 Prioridad:

13.11.2007 US 987720 P 06.12.2007 US 12012
 21.12.2007 US 15998 08.01.2008 US 19818
 07.03.2008 US 34941 10.03.2008 US 35348
 16.05.2008 US 54103 16.05.2008 US 54104
 16.05.2008 US 54105 16.05.2008 US 54106
 16.05.2008 US 54107 20.08.2008 US 90568

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2017

73 Titular/es:

**MERITAGE PHARMA, INC. (100.0%)
300 Shire Way
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

HILL, MALCOLM

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 644 496 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).

Composiciones para el tratamiento de la inflamación del tracto gastrointestinal**Descripción****5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es uno de los problemas gastrointestinales (GI) más comunes. La ERGE se debe al reflujo anormal en el esófago. La pirosis es un síntoma común que es indicio de ERGE. Otros síntomas asociados a la ERGE incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, odinofagia, sabor amargo en la boca, eructación, náuseas, disfagia, regurgitación, laringitis, tos, ronquera y asma. Andersen *et al.* divulgan el tratamiento de estenosis esofágicas asociadas a la ERGE ("Treatment of esophageal strictures with intralesional steroids", GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, vol. 41, nº 4, 1995, pág. 333).

15 RESUMEN DE LA INVENCION

La solicitud se refiere a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide tópico para utilizarse en un método para tratar o mitigar los síntomas de o la inflamación asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en un individuo, en la que el corticosteroide tópico es budesonida, fluticasona, furoato de mometasona, ciclesonida, beclometasona, desonida, o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una combinación de los mismos, mediante administración tópica al esófago del individuo. Por consiguiente, determinadas formas de realización de la presente invención proporcionan un método para tratar o mitigar los síntomas de o la inflamación asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Específicamente, algunas formas de realización de la presente invención proporcionan un método para tratar o mitigar los síntomas de o la inflamación asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en un individuo administrando a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide. En formas de realización específicas, la enfermedad por reflujo gastroesofágico tratada es la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE). En otras formas de realización específicas, la enfermedad por reflujo gastroesofágico es la esofagitis erosiva (EE). El corticosteroide utilizado en los métodos descritos en el presente documento es un corticosteroide tópico. Los corticosteroides tópicos específicos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, budesonida y fluticasona.

En determinadas formas de realización, los métodos descritos en el presente documento incluyen la administración al individuo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg/día; o al menos 250 µg/día del corticosteroide. En formas de realización específicas, se administran al individuo entre aproximadamente 300 µg/día y aproximadamente 4 mg/día, o entre aproximadamente 500 µg/día y aproximadamente 6 mg/día del corticosteroide. En formas de realización más específicas, se administran al individuo entre aproximadamente 500 µg/día y aproximadamente 3 mg/día del corticosteroide. En algunas formas de realización, se administran al individuo menos de 500 µg/día del corticosteroide.

En algunas formas de realización, los métodos descritos en el presente documento incluyen adicionalmente administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de ácido.

En determinadas formas de realización, el inhibidor de ácido es un H₂RA. En algunas formas de realización, el corticosteroide y el H₂RA se administran simultáneamente. En formas de realización específicas, el H₂RA está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina. En formas de realización más específicas, el H₂RA es ranitidina. En algunas formas de realización, el H₂RA se administra en una cantidad de entre 1 mg y 500 mg.

En otras formas de realización, el inhibidor de ácido es un inhibidor de la bomba de protones. En algunas formas de realización, el corticosteroide y el inhibidor de la bomba de protones se administran simultáneamente. En formas de realización específicas, el inhibidor de la bomba de protones está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre omeprazol, hidroxiomeprazol, esomeprazol, tenatoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dontoprazol, habeprazol, perprazol, ransoprazol, pariprazol, S-tenatoprazol-Na y dexlansoprazol. En una forma de realización más específica, el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol. En determinadas formas de realización, el inhibidor de la bomba de protones se administra en una cantidad de entre 1 mg y 600 mg. Asimismo, además de administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un corticosteroide y un inhibidor de la bomba de protones, determinadas formas de realización de la presente invención incluyen métodos que comprenden adicionalmente administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un H₂RA.

En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la presente invención incluye métodos en los que el corticosteroide se administra en forma de composición farmacéutica que comprende el corticosteroide y al menos un excipiente. En formas de realización específicas, tal composición farmacéutica es viscosa. En otras formas de realización, la composición farmacéutica no es viscosa. En algunas formas de realización, el excipiente aumenta la interacción de la composición con el esófago del individuo. En determinadas formas de realización, el excipiente es un potenciador de la viscosidad, un mucoadhesivo, un agente que aumenta la absorción, o una combinación de los mismos. Tal como se utiliza en el presente documento, un mucoadhesivo es un agente que se

adhiera a una superficie gastrointestinal (por ejemplo, uno de entre una mucosa o un epitelio gastrointestinal, o ambos).

5 En algunas formas de realización, el excipiente que aumenta la viscosidad está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre celulosa (incluidos derivados de celulosa), goma arábiga, agar, silicato de aluminio y magnesio, alginato sódico, estearato sódico, *Fucus vesiculosus*, bentonita, carbómero, carragenina, carbopol, celulosa, celulosa microcristalina (MCC), *Ceratonia*, *Chondrus*, dextrosa, furcellarano, gelatina, goma ghatti, goma de guar, hectorita, lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de sterculia, goma de xantano, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 200-10 4500), goma de tragacanto, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(hidroxietilmetacrilato), oxipoligelatina, pectina, poligelina, povidona, carbonato de propileno, copolímero metil vinil éter/anhídrido maleico (PVM/MA), poli(metoxietilmetacrilato), poli(metoxietoxietilmetacrilato), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMC), dióxido de silicio, polivinilpirrolidona (PVP:povidona), Splenda® (distribuido por McNeil Nutritionals, LLC Fort 15 Washington, PA 19034-2299; que comprende dextrosa, maltodextrina y sucralosa) y combinaciones de los mismos. En formas de realización específicas, el excipiente que aumenta la viscosidad es una combinación de MCC y CMC (por ejemplo, Avicel RC-591).

20 En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición farmacéutica es superior a aproximadamente 2 mPa.s, superior a aproximadamente 50 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s, o de aproximadamente 90 mPa.s a aproximadamente 200 mPa.s, o de aproximadamente 300 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s, o de aproximadamente 300 mPa.s a aproximadamente 500 mPa.s, o de aproximadamente 400 mPa.s a aproximadamente 600 mPa.s, y en las que la viscosidad se mide a 25 grados Celsius. En formas de realización específicas, la viscosidad de la composición 25 farmacéutica es de aproximadamente 250 mPa.s a aproximadamente 600 mPa.s.

En determinadas formas de realización, el mucoadhesivo está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre un polímero de polivinilpirrolidona (PVP) soluble; un polímero con funcionalidad carboxilo reticulado fibroso hinchable en agua pero insoluble en agua, un ácido poli(acrílico) reticulado, un homopolímero de carbómero, un copolímero de carbómero, una goma de polisacárido hidrófilo, maltodextrina, un gel de goma de alginato reticulado, un polímero de vinilo policarboxilado hidrodispersable, y combinaciones de los mismos. En otras 30 formas de realización, el mucoadhesivo está seleccionado de entre al menos dióxido de titanio, dióxido de silicio y arcilla, y mezclas de los mismos.

35 En algunas formas de realización, el agente que aumenta la absorción está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre acilcarnitinas, tensioactivos, laurilsulfato sódico, saponinas, sales biliares o ácidos biliares incluidos pero no limitados a ácido colánico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido tautocólico, ácido quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido isoursodesoxicólico, ácido lagodesoxicólico, ácido glicodesoxicólico, ácido glicocquenodesoxicólico, ácido 40 deshidrocólico, ácido hiococólico, ácido hiodesoxicólico o combinaciones de los mismos, dihidrofusidatos, derivados de ácidos grasos, quitosano, carbopol, agentes celulósicos, esteroides incluidos pero no limitados a alcoholes estructuralmente relacionados con los esteroides incluidos pero no limitados a colestanol, coprostanol, colesterol, epicolesterol, ergosterol, ergocalciferol, o combinaciones de los mismos, almidón, dextrano, ciclodextrina, y combinaciones de los mismos. 45

En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona métodos en los que el corticosteroide se administra en una formulación de dosis unitaria de administración oral.

50 En algunas formas de realización, el individuo es un adulto. En otras formas de realización, el individuo es un niño o un bebé. En determinadas formas de realización, el niño o bebé tiene menos de 19 años, menos de 12 años, menos de 8 años, menos de 6 años, menos de 4 años o menos de 2 años.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

55 En el presente documento se proporcionan composiciones y métodos para el tratamiento de los síntomas y/o la inflamación asociados a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). En algunas formas de realización, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar en un individuo los síntomas del y/o la inflamación asociada al tracto gastrointestinal (por ejemplo, asociados a trastornos por reflujo del tracto gastrointestinal) que comprenden administrar por vía oral a dicho individuo un corticosteroide. En algunas formas de realización, en el 60 presente documento se proporcionan métodos para tratar en un individuo los síntomas de y/o la inflamación asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que comprenden administrar por vía oral a dicho individuo un corticosteroide. En algunas formas de realización, el síntoma de ERGE tratado es la pirosis, la regurgitación ácida, la sensibilidad al ácido, el dolor torácico y/o la intolerancia a la alimentación.

65 Aunque la mayoría de las incidencias de reflujo ácido no se detectan, los síntomas de ERGE se producen en aproximadamente el 50% de los pacientes al menos una vez al mes y en aproximadamente el 20% de los

pacientes al menos una vez a la semana. Los pacientes con ERGE tienen una puntuación menor en las evaluaciones de la calidad de vida que los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o incluso angina cardíaca. En los Estados Unidos se gastan cada año miles de millones de dólares para el tratamiento de la ERGE.

5 Aunque pueden producirse naturalmente episodios de reflujo transitorio, la ERGE se asocia al deterioro de las defensas esofágicas normales. En los pacientes con ERGE, el reflujo gastroesofágico puede provocar manifestación de inflamación de la mucosa escamosa del esófago y/o hiperplasia del epitelio. Puede encontrarse inflamación derivada de la ERGE en ausencia de *Helicobacter pylori* y otras causas de gastritis. En la ERGE, los cambios histológicos en la mucosa escamosa tienen más probabilidades de producirse cerca de la unión escamocolumnar (línea Z). Los cambios reactivos tradicionales en la mucosa escamosa se encuentran por lo general al menos 3 cm por encima de la línea Z.

15 La enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y la esofagitis erosiva (EE) son las principales manifestaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), siendo la ERNE la más frecuente. A pesar de padecer una forma no erosiva de ERGE, los pacientes con ERNE padecen síntomas similares o idénticos a los asociados a la EE. Además, los pacientes con ERNE padecen estos síntomas con la misma gravedad y experimentan el mismo nivel de deterioro en su calidad de vida. En algunos casos, los pacientes con ERNE padecen realmente síntomas de pirosis más graves que los pacientes con EE. El Esófago de Barret es una forma más rara y grave de ERGE erosiva.

20 Aproximadamente el 50% de los pacientes con ERNE muestran exceso de reflujo ácido y un 50% adicional parece tener exposición al ácido esofágico dentro del intervalo fisiológico normal. Existen varias teorías de por qué estos pacientes, particularmente aquellos con exposición al ácido dentro del rango fisiológico normal, experimentan síntomas de ERGE. Algunos pacientes pueden ser muy sensibles a cantidades fisiológicas de exposición al ácido, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de ERGE como resultado de estímulos esofágicos no ácidos, y algunos pacientes pueden ser sensibles a cambios en el pH esofágico. A diferencia de la ERNE, aproximadamente el 75%-90% de los pacientes con EE están expuestos a un exceso de ácido en el esófago. Además, el aumento de la exposición al exceso de ácido en el esófago se asocia a la característica erosiva de la EE. Por último, los pacientes con ERGE que padecen Esófago de Barret parecen estar expuestos al nivel más alto de ácido esofágico en comparación con los pacientes que padecen ERNE o EE.

35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de los síntomas de y/o la inflamación asociada a la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE). En otras formas de realización, la presente invención proporciona métodos para prevenir los síntomas de y/o la inflamación asociada a la esofagitis erosiva (EE). En otras formas de realización, la presente invención proporciona métodos para tratar los síntomas de y/o la inflamación asociada al Esófago de Barret. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona métodos para tratar la inflamación neutrofilica asociada a la ERGE. En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar a un individuo que padece síntomas de y/o inflamación asociada a la ERGE, en el que el individuo no padece simultáneamente esofagitis eosinofílica. En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar a un individuo que padece síntomas de y/o inflamación asociada a la ERGE, en el que el individuo tiene <15 eosinófilos/HPF. En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporciona un método para tratar la gastritis o la esofagitis no eosinofílica administrando a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide, por ejemplo, en una composición como se describe en el presente documento.

45 En algunas formas de realización, un individuo tratado según un método descrito en el presente documento tiene diagnóstico de, presenta los síntomas de, o se sospecha tiene ERGE y esofagitis eosinofílica (EoE). En algunas formas de realización, un individuo tratado según un método descrito en el presente documento que tiene diagnóstico de, presenta los síntomas de, o se sospecha tiene ERGE, tiene un recuento de eosinófilos superior a 0, pero inferior a 7 o inferior a 15 eosinófilos/HPF. En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporciona un método para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en un individuo administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, en el que la ERGE es resistente (por ejemplo, no sensible o sustancialmente no sensible) a al menos un inhibidor de ácido (por ejemplo, al menos un PPI y/o H₂RA).

55 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona métodos para tratar en un individuo los síntomas de y/o la inflamación asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide y una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un inhibidor de ácido. En algunas formas de realización, el corticosteroide y el segundo agente se administran en combinación. En otras formas de realización, el corticosteroide y el segundo agente se administran secuencialmente.

60 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el uso de los términos "un/a" y "el/la" incluyen formas de realización tanto singulares como múltiples.

65

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "método de tratamiento" o "método para tratar" incluye métodos para prevenir, reducir las incidencias de, proporcionar tratamiento profiláctico, tratar y mitigar.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "o" incluye "y" y "o".

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "tratar la ERGE" incluye tratar los síntomas de ERGE y tratar la inflamación asociada a la ERGE.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para provocar un cambio en los síntomas de o la inflamación asociada a la ERGE, u otras afecciones según resulte apropiado dentro del contexto del uso de esta expresión.

Compuestos

15 Los compuestos útiles en la presente invención incluyen esteroides tópicos que pueden utilizarse para tratar la ERGE, incluida la esofagitis erosiva, la enfermedad por reflujo no erosiva y/o el Esófago de Barrett. En una forma de realización, el esteroide tópico es budesonida. En otra forma de realización, el esteroide tópico es fluticasona o propionato de fluticasona. En determinadas formas de realización, los compuestos útiles en la presente invención son corticosteroides.

20 Los corticosteroides útiles en cualquiera de los métodos y/o composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen beclometasona, budesonida, ciclesonida, desonida, fluticasona, furoato de mometasona y combinaciones, ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una forma de realización de la presente invención, el corticosteroide utilizado en el presente documento es budesonida. La budesonida es también conocida como 16,17-(butilidienbis(oxi))-11,21-dihidroxi-, (11-β,16-α)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona. En otra forma de realización específica, el corticosteroide es fluticasona o propionato de fluticasona. Tal como se utiliza en el presente documento, cualquier referencia a un corticosteroide o un esteroide tópico, incluye la divulgación de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En determinadas formas de realización, el corticosteroide o corticosteroides utilizados en el presente documento se utilizan como partículas (por ejemplo, partículas de corticosteroide suspendidas o dispersadas en un medio acuoso). En formas de realización específicas, las partículas son micropartículas. En algunas formas de realización, las micropartículas tienen un diámetro medio de aproximadamente 0,1 micras a aproximadamente 50 micras. En formas de realización específicas, las micropartículas tienen un diámetro medio de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 20 micras. En determinadas formas de realización, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de las micropartículas tienen un diámetro inferior a 10 micras.

40 En algunas formas de realización, una composición o formulación descrita en el presente documento comprende menos de un 50% p/p, menos de un 40% p/p, menos de un 30% p/p, menos de un 20% p/p, menos de un 10% p/p, menos de un 8% p/p, menos de un 6% p/p, menos de un 5% p/p, menos de un 4% p/p, menos de un 3% p/p, menos de un 2% p/p, o aproximadamente un 2% p/p, menos de un 1% p/p, menos de un 0,5% p/p, menos de un 0,3% p/p, menos de un 0,2% p/p, o aproximadamente un 0,2% p/p de partículas no disueltas. En determinadas formas de realización, una composición o formulación descrita en el presente documento carece prácticamente de partículas no corticosteroide.

45 Además, cualquier agente activo adicional adecuado para tratar la ERGE se incluye opcionalmente en una composición o método descrito en el presente documento. En formas de realización específicas, una composición o formulación descrita en el presente documento comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente activo adicional es un agente que trata, previene o mitiga los síntomas de y/o la inflamación asociada a enfermedades inflamatorias que implican al tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). Debe entenderse que en determinados casos, cuando el corticosteroide se combina con un agente activo adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz del corticosteroide es menor que cuando el agente activo adicional está ausente.

55 En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona métodos y composiciones farmacéuticas para prevenir, reducir la incidencia de, tratar o mitigar los síntomas de y la inflamación asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en un individuo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional (por ejemplo, un inhibidor de ácido). En algunas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del corticosteroide es menor cuando el tratamiento con corticosteroides se administra con (ya sea simultáneamente a o independientemente de) un agente activo adicional (por ejemplo, un inhibidor de ácido) útil para tratar la ERGE que cuando se administra sin el agente activo adicional (por ejemplo, un inhibidor de ácido). Además, en diversas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo adicional (por ejemplo, un inhibidor de ácido) es inferior a la que hubiera sido necesaria de haberse administrado sin el corticosteroide.

65

Además, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar, prevenir o mitigar la ERGE en un individuo, que comprenden administrar por vía oral al individuo un corticosteroide en asociación o combinación con al menos un agente activo adicional. En determinadas formas de realización, el corticosteroide y el al menos un agente activo adicional está en una forma farmacéutica unitaria. En otras formas de realización, el corticosteroide y el al menos un agente activo adicional están en formas farmacéuticas separadas y se administran de cualquier manera, incluida, a modo de ejemplo no limitativo, simultáneamente, secuencialmente o en momentos diferentes. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, se administran varias dosis de una composición de corticosteroide durante un periodo de tiempo, después de lo cual se suspende la administración de la composición de corticosteroide y se administra, al menos una vez, un agente activo adicional.

En algunas formas de realización, el al menos un agente activo adicional utilizado en una composición, formulación o método descrito en el presente documento es un agente que trata, previene o mitiga los síntomas de y/o la inflamación asociada a la ERGE. En formas de realización más específicas, el al menos un agente activo adicional no es un segundo corticosteroide. En determinadas formas de realización, el al menos un agente activo adicional es un inhibidor de ácido (por ejemplo, un antagonista de H₂ y/o un PPI). En determinadas formas de realización, el al menos un agente activo adicional es, a modo de ejemplo no limitativo, un inhibidor de la bomba de protones (PPI), un antagonista de H₂, un agente reductor de la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (TLESR), un agente serotoninérgico/procinético, un bloqueador de ácido que compite con el potasio (P-CAB), un protector de la mucosa, un agonista de la histamina H₃, un agente antiagástrica, antagonistas de mGluR₅, modulador de acetilcolina, agonista de los receptores 5HT₄, antagonista de los receptores 5HT₃, antagonista de los receptores 5HT₁, o combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, el inhibidor de ácido es un inhibidor de la bomba de protones (PPI). En determinadas formas de realización, el corticosteroide y el PPI se administran en combinación. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar la ERGE que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide y una cantidad terapéuticamente eficaz de un PPI. En algunas formas de realización, el PPI puede recubrirse con una capa protectora, por ejemplo, un recubrimiento entérico, para protegerlo contra un entorno ácido, tal como el estómago, para su posterior liberación en una zona diana, tal como el tracto gastrointestinal inferior, incluido el duodeno.

Los PPI útiles en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, omeprazol, hidroxiomeprazol, esomeprazol, tenatoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dontoprazol, habeprazol, perprazol, ransoprazol, pariprazol, leminoprazol, S-tenatoprazol-Na y dexlansoprazol.

En diversas formas de realización, el inhibidor de ácido es un antagonista del receptor de histamina-2 o H₂ (H₂RA) o un bloqueador de H₂. En determinadas formas de realización, el corticosteroide y el H₂RA se administran en combinación. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar la ERGE que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide y una cantidad terapéuticamente eficaz de un H₂RA. Tal como se utiliza en el presente documento, el uso del término "H₂RA" incluye la divulgación relacionada con los antagonistas de los receptores de H₂ y/o con los bloqueadores de H₂.

Los H₂RA útiles en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cimetidina, rantitidina, famotidina y nizatidina.

En algunas formas de realización, el agente reductor de TLESR está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre agonistas de GABA_B (por ejemplo, baclofeno), antagonistas de la colecistocinina (CCK-A o CCK-1), agentes anticolinérgicos, inhibidores de la NO sintasa y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, el agente serotoninérgico/procinético es un agonista de los receptores 5-HT₄ (por ejemplo, un agonista selectivo de los receptores 5-HT₄) incluido, a modo de ejemplo no limitativo, cisaprida, mosaprida, tegaserod, ATI-7505 y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, el bloqueador de ácido que compite con el potasio (P-CAB) está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre soraprazan (BY359), revaprazan (YH1885), AZD0865, CS-526 y combinaciones de los mismos. En determinadas formas de realización, los protectores de la mucosa están seleccionados, a modo de ejemplo no limitativo, del sucralfato. En algunas formas de realización, los protectores de la mucosa incluyen uno o más de entre prostaglandina E₂ (PGE₂), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y/o factor de crecimiento transformante α (TGF- α), o análogos de los mismos. En una forma de realización específica, el protector de la mucosa comprende el análogo de PGE₂ trimoprostil. En algunas formas de realización, el agonista de la histamina H₃ está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de la (R)- α -metil-histamina. En determinadas formas de realización, el agente antiagástrica está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre antagonistas de la colecistocinina (CCK-B o CCK-2). Los antagonistas de la colecistocinina (CCK-B o CCK-2) incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, Z-360.

En diversas formas de realización, el corticosteroide descrito en el presente documento se combina con al menos un excipiente. En algunas formas de realización, el excipiente puede aumentar la interacción de la composición con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), incluidos excipientes que aumentan la viscosidad de la composición, confieren a la composición una

característica mucoadhesiva o mejoran la absorción de la composición a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago).

5 En determinadas formas de realización, el excipiente o excipientes elegidos aumentan la interacción de la
composición con la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto
gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, tal como el esófago) al menos 1,02 veces, al
menos 1,05 veces, al menos 1,1 veces, al menos 1,2 veces, al menos 1,25 veces, al menos 1,5 veces, al menos 2
10 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces o al menos 5 veces. En determinadas formas de realización, el aumento
de la interacción de la composición es al menos 1,02 veces, al menos 1,05 veces, al menos 1,1 veces, al menos 1,2
veces, al menos 1,25 veces, al menos 1,5 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces o al menos
5 veces la interacción de la composición con el esófago que se produce tras el paso del bolo de la composición que
se está deglutiendo. En determinadas formas de realización, estos aumentos se miden y se comparan con la medida
de una composición por lo demás similar que carece del excipiente o excipientes que aumentan la interacción de la
15 composición con la superficie del tracto gastrointestinal. En determinados casos, el aumento de la interacción de la
composición se mide en función de la cantidad de composición presente en el esófago (por ejemplo, una vez que el
bolo ha pasado a través del esófago). En casos específicos, la cantidad de composición presente en el esófago se
mide de cualquier manera adecuada, por ejemplo, marcando radiactivamente la composición y midiendo la cantidad
de la composición en el esófago mediante escintigrafía gamma. El aumento de la interacción de la composición con
20 la capa mucosa puede medirse mediante diversos medios. En un ejemplo, puede medirse el tiempo de retención del
material a lo largo de una longitud de una capa mucosa, en el que el tiempo de retención aumenta en presencia de
los excipientes en comparación con su ausencia. En otro aspecto, la cantidad de composición absorbida también
puede cuantificarse como medida de la interacción de la composición con una capa mucosa. En otro aspecto,
también puede cuantificarse el tiempo de residencia de la composición, estando aumentado el tiempo de residencia
25 en presencia de los excipientes en comparación con su ausencia. En otra forma de realización, las mediciones de
absorción de los agentes activos pueden compararse en presencia y ausencia de excipientes, en la que la velocidad
o cantidad de absorción puede indicar un aumento de la interacción de las composiciones divulgadas en el presente
documento con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo,
esófago). En otra forma de realización, puede medirse un aumento de la interacción por la disminución de las
30 manifestaciones fisiológicas o los síntomas de la enfermedad o dolencia a tratar. En otras formas de realización,
también pueden cuantificarse cambios en la permeabilidad u otras características celulares de una superficie (por
ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), en las que un cambio de la
permeabilidad puede indicar un aumento de la interacción de las composiciones divulgadas en el presente
documento con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo,
35 esófago).

En un aspecto de la invención, el uso de los excipientes puede hacer que disminuya la cantidad de agentes
activos necesarios para inducir una respuesta en ausencia de los excipientes. En algunas formas de realización, los
excipientes pueden disminuir la cantidad de corticosteroide utilizado. Asimismo, los excipientes pueden disminuir la
40 cantidad necesaria de inhibidor de ácido, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 750 mg de
inhibidor de ácido en ausencia de excipiente, hasta aproximadamente 500 ug a aproximadamente 600 mg de
inhibidor de ácido en presencia de excipiente.

En el presente documento se proporcionan métodos y composiciones farmacéuticas para tratar los
síntomas de y/o la inflamación asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), incluidas la esofagitis
45 erosiva (EE), la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y el Esófago de Barrett.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica oral que
comprende (i) un corticosteroide y (ii) un H₂RA.

50 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica oral para tratar
los síntomas de y/o la inflamación asociada a la ERGE que comprende (i) un corticosteroide; (ii) un H₂RA; y (iii) un
excipiente o combinación de excipientes. En algunas formas de realización, el excipiente puede aumentar la
interacción de la composición con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto
gastrointestinal (por ejemplo, esófago), incluidos excipientes que aumentan la viscosidad de la composición,
55 confieren a la composición una característica mucoadhesiva o mejoran la absorción de la composición a través de
una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago).

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica oral para tratar los
síntomas de y/o la inflamación asociada a la ERGE que comprende (i) un corticosteroide y (ii) un inhibidor de la
60 bomba de protones (PPI).

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica oral para tratar
los síntomas de y/o la inflamación asociada a la ERGE que comprende (i) un corticosteroide; (ii) un inhibidor de la
bomba de protones (PPI); y (iii) un excipiente o combinación de excipientes. En algunas formas de realización, el
65 excipiente puede aumentar la interacción de la composición con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o
epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), incluidos excipientes que aumentan la viscosidad de la

composición, confieren a la composición una característica mucoadhesiva o mejoran la absorción de la composición a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En algunas formas de realización, el PPI puede recubrirse con una capa protectora, por ejemplo, un recubrimiento entérico, para protegerlo contra un ambiente ácido, tal como el estómago, para su posterior liberación en una zona diana, tal como el tracto gastrointestinal inferior, incluido el duodeno.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica oral para el tratamiento de los síntomas de y/o la inflamación asociada a la ERGE que comprende (i) un corticosteroide, (ii) un PPI, (iii) un H₂RA y (iv) un excipiente o combinación de excipientes de los mismos. En algunas formas de realización, el excipiente puede aumentar la interacción de la composición con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), incluidos excipientes que aumentan la viscosidad de la composición, confieren a la composición una característica mucoadhesiva o mejoran la absorción de la composición a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En algunas formas de realización, el PPI puede recubrirse con una capa protectora, por ejemplo, un recubrimiento entérico, para protegerlo contra un ambiente ácido, tal como el estómago, para su posterior liberación en una zona diana, tal como el tracto gastrointestinal inferior, incluido el duodeno.

En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento y utilizadas en el presente documento comprenden uno o más excipientes y/o uno o más agentes activos adicionales. Los excipientes útiles en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, mucoadhesivos, agentes que aumentan la viscosidad, aglutinantes, cargas, lubricantes, disolventes, agentes de suspensión, saporíferos, colorantes, edulcorantes, conservantes, antioxidantes, tampones, humectantes, quelantes, tensioactivos, y similares. Los agentes activos adicionales útiles en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, un inhibidor de la bomba de protones (PPI), un antagonista de H₂, un agente reductor de la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (TLESR), un agente serotoninérgico/procinético, un bloqueador de ácido que compite con el potasio (P-CAB), un protector de la mucosa, un agonista de la histamina H₃, un agente antigastrina, antagonistas mGlu₅, modulador de acetilcolina, agonista de los receptores 5HT₄, antagonista de los receptores 5HT₃, antagonista de los receptores 5HT₁, antibióticos, o combinaciones de los mismos. En determinados casos, un agente activo adicional útil en el presente documento también sirve para prolongar el tiempo de contacto entre la composición y una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). Por ejemplo, en determinadas formas de realización, el agente activo adicional también aumenta la viscosidad de la composición, confiere a la composición un carácter mucoadhesivo y/o aumenta la absorción de la composición a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago).

En determinadas formas de realización, el inhibidor de ácido es un H₂RA. Los H₂RA incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cimetidina, ranitidina, ebrotidina, pabutidina, lafutidina, loxtidina y famotidina. En una forma de realización específica, el H₂RA es ranitidina.

En determinadas formas de realización, el inhibidor de ácido es un PPI. Los PPI incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, omeprazol, hidroxiomeprazol, esomeprazol, tenatoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dontoprazol, habeprazol, perprazol, ransoprazol, pariprazol y leminoprazol. En un ejemplo no limitativo, el PPI es omeprazol.

En determinadas formas de realización, el corticosteroide se administra en combinación con un excipiente. En algunas formas de realización, los excipientes se incluyen en la composición que contiene corticosteroide para aumentar la viscosidad de la composición administrada. En diversas formas de realización, la viscosidad del líquido se aumenta en la forma farmacéutica oral de la composición que contiene corticosteroide. En otras formas de realización, el excipiente aumenta la viscosidad de la forma farmacéutica oral de la composición que contiene corticosteroide una vez que se disuelve la forma farmacéutica oral (por ejemplo, en la saliva). Debe entenderse que en diversas formas de realización de la presente invención, la viscosidad de la forma farmacéutica oral (o de la forma farmacéutica oral disuelta) se encuentra a un nivel que es suficiente para suministrar al esófago una cantidad eficaz de la composición. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz de la composición suministrada al esófago es una cantidad suficiente para recubrir el esófago y, posteriormente, suministrar la composición a las zonas afectadas, incluidos a modo de ejemplo solamente el esófago inferior, la unión gastroesofágica, el estómago, el duodeno y/o a menos de 3 cm de la línea Z. En determinadas formas de realización, la viscosidad de la forma farmacéutica oral (o de la forma farmacéutica oral disuelta) es tal que cuando se administra por vía oral, no es tan espesa como para dificultar la deglución, provocar náuseas o resultar desagradable al paladar. Los expertos en la materia pueden determinar la viscosidad de las composiciones proporcionadas en el presente documento y, por lo tanto, pueden determinar los intervalos apropiados. En determinadas formas de realización, la viscosidad de la forma farmacéutica oral (o de la forma farmacéutica oral disuelta) es una viscosidad que es suficiente para proporcionar exposición del corticosteroide al esófago durante un período de tiempo suficiente, de modo que los síntomas de y/o la inflamación asociada a la ERGE se reduzcan después de la administración de la forma farmacéutica oral que contiene el corticosteroide.

Un método para determinar la viscosidad suficiente puede incluir controlar los cambios en la interacción de la composición con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), incluido pero no limitado a medir los cambios del tiempo de retención o residencia de la composición en ausencia y en presencia del excipiente. Otro método para determinar si la composición es suficientemente viscosa es determinando si la inflamación del esófago se reduce después del tratamiento con la composición.

La viscosidad también puede determinarse mediante cualquier método que mida la resistencia a la cizalla que presenta la sustancia o preparación. Existen muchos viscosímetros a disposición de los expertos en el ámbito farmacéutico, e incluyen los construidos, por ejemplo, por Brookfield.

Los excipientes que aumentan la viscosidad que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, celulosa o un derivado de celulosa, goma arábica, agar, silicato de aluminio y magnesio, alginato sódico, estearato sódico, *Fucus vesiculosus*, bentonita, carbómero, carragenina, carbopol, celulosa, celulosa microcristalina (MCC), *Ceratonía*, *Chondrus*, dextrosa, furcellarano, gelatina, goma ghatti, goma de guar, hectorita, lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de sterculia, goma de xantano, polietilenglicol (por ejemplo PEG 200-4500), goma de tragacanto, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(hidroxietilmetacrilato), oxipoligelatina, pectina, poligelina, povidona, carbonato de propileno, copolímero metil vinil éter/anhídrido maleico (PVM/MA), poli(metoxietilmetacrilato), poli(metoxietoxietilmetacrilato), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMC), dióxido de silicio, polivinilpirrolidona (PVP:povidona), Splenda® (distribuido por McNeil Nutritionals, LLC Fort Washington, PA 19034-2299) o combinaciones de los mismos. En un ejemplo no limitativo, el excipiente que aumenta la viscosidad es Splenda®. En formas de realización específicas, el excipiente que aumenta la viscosidad es una combinación de MCC y CMC (por ejemplo, Avicel RC-591). En algunas formas de realización, la combinación CMC/MCC (por ejemplo, Avicel® RC-591) está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de 1 mg/ml a aproximadamente 75 mg/ml o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml. En determinadas formas de realización, la relación ponderal mixta de CMC/MCC es de entre aproximadamente 1/99 y aproximadamente 99/1, aproximadamente 20/80 y aproximadamente 5/95 o aproximadamente 15/85 y aproximadamente 10/90. En una forma de realización específica, la CMC es NaCMC y la relación ponderal mixta de CMC/MCC es aproximadamente 11/89.

En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición es al menos aproximadamente 1 mPa.s, al menos aproximadamente 2 mPa.s, al menos aproximadamente 3 mPa.s, al menos aproximadamente 5 mPa.s, al menos aproximadamente 10 mPa.s, al menos aproximadamente 15 mPa.s, al menos aproximadamente 20 mPa.s, al menos aproximadamente 25 mPa.s, al menos aproximadamente 30 mPa.s, al menos aproximadamente 35 mPa.s, al menos aproximadamente 40 mPa.s o al menos aproximadamente 50 mPa.s. En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición es al menos aproximadamente 100 mPa.s. En determinadas formas de realización, la viscosidad de la composición, medida a 25 grados Celsius, es de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 250.000 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 70.000 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 25.000 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 10.000 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 3.000 mPa.s o de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 2.000 mPa.s. En un aspecto, la viscosidad de la composición, medida a 25 grados Celsius, es de aproximadamente 25 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s, o de aproximadamente 300 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s (por ejemplo, medida con un viscosímetro Brookfield). En otro aspecto, la viscosidad de la composición puede variar de aproximadamente 100 mPa.s a aproximadamente 200 mPa.s, de aproximadamente 200 mPa.s a aproximadamente 300 mPa.s, de aproximadamente 250 mPa.s a aproximadamente 600 mPa.s o de aproximadamente 400 mPa.s a aproximadamente 600 mPa.s. En formas de realización específicas, la viscosidad de la formulación es aproximadamente 30 mPa.s, aproximadamente 100 mPa.s, aproximadamente 200 mPa.s, aproximadamente 300 mPa.s, aproximadamente 400 mPa.s, aproximadamente 500 mPa.s o aproximadamente 250.000 mPa.s (por ejemplo, medida con un viscosímetro Brookfield a 25 grados Celsius dotado de un adaptador UL). En algunas formas de realización, una composición o formulación descrita en el presente documento comprende un agente que aumenta la viscosidad que confiere a la composición una viscosidad suficiente para proporcionar un aumento de la residencia en el esófago permitiendo al mismo tiempo la migración del agente o agentes activos (soluto o partículas) cuando la composición se administra por vía oral a un individuo. En otras palabras, en algunas formas de realización, la viscosidad es lo suficientemente alta para aumentar el tiempo de residencia de la composición sobre una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), pero no tan alta como para evitar la migración del agente o agentes activos contenidos en la composición, por ejemplo, hacia la superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago).

La viscosidad también puede determinarse mediante cualquier método que mida la resistencia a la cizalla que presenta la sustancia o preparación. Existen muchos viscosímetros a disposición de los expertos en el ámbito farmacéutico, e incluyen los construidos, por ejemplo, por Brookfield.

En determinadas formas de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es un fluido no newtoniano o un fluido newtoniano. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es no newtoniana. En formas de realización específicas, el fluido no newtoniano es un plástico, pseudoplástico o fluido no newtoniano dilatante. En algunas formas de realización específicas, el fluido no newtoniano es tixotrópico. En determinadas formas de realización, la composición de fluido no newtoniano se hace menos espesa con la cizalla, y se espesa en ausencia de cizalla. Por lo tanto, en algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica fluida que resulta adecuada para verterse fácilmente tras una agitación suave o moderada. Además, en algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica fluida que al tiempo que resulta adecuada para verterse fácilmente tras una agitación suave o moderada, se hace lo suficientemente viscosa tras la administración oral para que la composición farmacéutica pueda recubrir al menos parcialmente el esófago y suministrar al esófago por vía tópica una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide. En algunas formas de realización, el al menos un excipiente adicional está seleccionado de entre un agente que aumenta la viscosidad no newtoniano (es decir, un agente que proporciona una composición del presente documento con un carácter no newtoniano). Los agentes que aumentan la viscosidad no newtonianos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, goma arábiga (por ejemplo, utilizada en aproximadamente un 5%-10% p/p de una composición farmacéutica descrita en el presente documento), ácido algínico (por ejemplo, aproximadamente un 0,5%-20% p/p), carbómero, CaCMC, NaCMC, carragenina (por ejemplo, aproximadamente un 0,3%-12% p/p), *Ceratonía* (por ejemplo, aproximadamente un 0,1%-1% p/p), quitosano (por ejemplo, aproximadamente un 0,5%-2% p/p), dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, aproximadamente un 2%-10% p/p), etilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente un 5%-25% p/p), gelatina, goma de guar (por ejemplo, aproximadamente un 1%-2,5% p/p), HEC, hidroxietilmetilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente un 1%-5% p/p), hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente un 1%-10% p/p), HPMC, silicato de magnesio y aluminio (por ejemplo, aproximadamente un 2%-10% p/p), una o más maltodextrinas, metilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente un 1%-2% p/p), polietilenglicol (por ejemplo, aproximadamente un 45%-60% p/p), povidona (por ejemplo, aproximadamente un 10%-15% p/p), saponita, alginato sódico (por ejemplo, aproximadamente un 1%-5% p/p), sacarosa (por ejemplo, aproximadamente un 50%-70% p/p), goma de tragacanto (por ejemplo, aproximadamente un 0,1%-2% p/p), goma de xantano (por ejemplo, aproximadamente un 0,1%-1% p/p), y combinaciones de los mismos.

Un fluido newtoniano puede describirse como un fluido cuya viscosidad es igual a la tensión de cizalla ejercida por el fluido dividida por el gradiente de velocidad perpendicular a la dirección de la cizalla. En determinadas formas de realización, el al menos un excipiente adicional está seleccionado de un agente que aumenta la viscosidad newtoniano (es decir, un agente que proporciona una composición del presente documento con un carácter newtoniano). Los agentes que aumentan la viscosidad newtonianos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, glicerina (por ejemplo, aproximadamente un 50%-80% p/p), polidextrosa (por ejemplo, aproximadamente un 50%-70% p/p), y combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es suficientemente extendible y/o tiene una característica de flujo apropiada sobre una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En determinadas formas de realización, la extendibilidad y/o la característica de flujo de la composición resulta adecuada para permitir que una composición farmacéutica o una dosis unitaria de una composición farmacéutica descrita en el presente documento se extienda por y/o fluya sobre una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) y recubra al menos parcialmente la superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En algunas formas de realización, recubriendo al menos parcialmente la superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), se consigue la administración tópica del corticosteroide al sitio gastrointestinal.

Los excipientes, tales como, por ejemplo, los que aparecen en el presente documento, que pueden incluirse en la composición son mucoadhesivos, incluidos pero no limitados a, al menos un polímero de polivinilpirrolidona (PVP) soluble; un carbopol; un polímero con funcionalidad carboxilo reticulado fibroso hinchable en agua pero insoluble en agua; un ácido poli(acrílico) reticulado (por ejemplo, carbopol 947P); un homopolímero de carbómero; un copolímero de carbómero; una goma de polisacárido hidrófilo, una o más maltodextrinas, un gel de goma de alginato reticulado, un polímero de vinilo policarboxilado hidrodispersable, al menos dos componentes particulados seleccionados del grupo que consiste en dióxido de titanio, dióxido de silicio y arcilla, o una mezcla de los mismos. El mucoadhesivo puede utilizarse en combinación con un excipiente que aumenta la viscosidad, o puede utilizarse en solitario para aumentar la interacción de la composición con el esófago. En determinadas formas de realización, el mucoadhesivo también confiere a la composición un carácter de mayor viscosidad (en comparación con una composición que carece del mucoadhesivo). En otras formas de realización, el mucoadhesivo no influye sustancialmente en la viscosidad de la composición.

En determinadas formas de realización, el mucoadhesivo y/o el agente que aumenta la viscosidad comprende una o más maltodextrinas. En diversos aspectos, las características físicas de las maltodextrinas varían dependiendo, por ejemplo, del equivalente de dextrosa de la maltodextrina específica. En determinados aspectos, el equivalente de dextrosa de una maltodextrina específica puede influir en la viscosidad, higroscopicidad, dulzor, humectancia, plasticidad, solubilidad y/o mucoadhesividad de la maltodextrina. Por lo tanto, en diversas formas de

realización, se selecciona una maltodextrina basándose en el carácter específico que se desea conferir a la composición farmacéutica descrita en el presente documento. En determinadas formas de realización, se selecciona una maltodextrina que aumenta el carácter mucoadhesivo de una composición descrita en el presente documento sin aumentar sustancialmente la viscosidad de la composición (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece de la maltodextrina). En otras formas de realización, se selecciona una maltodextrina que aumenta la viscosidad de una composición descrita en el presente documento sin aumentar sustancialmente la mucoadhesividad de la composición (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece de la maltodextrina). En algunas formas de realización, la composición farmacéutica oral comprende una primera maltodextrina que aumenta la viscosidad de la composición farmacéutica oral y una segunda maltodextrina que aumenta el carácter mucoadhesivo de la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece de la segunda maltodextrina).

En algunas formas de realización, una composición o formulación descrita en el presente documento comprende menos de aproximadamente 0,1 g o menos de aproximadamente 1 g de maltodextrina por cada ml de vehículo líquido en la composición farmacéutica oral. En determinadas formas de realización, una composición o formulación descrita en el presente documento comprende al menos una maltodextrina. En determinados casos, una composición o formulación descrita en el presente documento comprende menos de 2 g de maltodextrina/ml de composición, menos de 1,5 g de maltodextrina/ml de composición, menos de 1 g de maltodextrina/ml de composición, menos de 0,5 g de maltodextrina/ml de composición, menos de 0,25 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,05 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,5 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,05 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,05 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,3 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,1 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,5 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,1 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,1 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,3 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,2 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,5 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,2 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina/ml de composición, o de aproximadamente 0,2 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,3 g de maltodextrina/ml de composición. En algunas formas de realización, cualquier composición o formulación descrita en el presente documento comprende más de aproximadamente un 7% p/p, más de aproximadamente un 8% p/p, más de aproximadamente un 9% p/p, más de aproximadamente un 10% p/p, más de aproximadamente un 11% p/p, más de aproximadamente un 12% p/p, más de aproximadamente un 13% p/p, más de aproximadamente un 14% p/p, más de aproximadamente un 15% p/p, más de aproximadamente un 16% p/p, más de aproximadamente un 17% p/p, más de aproximadamente un 18% p/p, más de aproximadamente un 19% p/p, más de aproximadamente un 20% p/p, más de aproximadamente un 21% p/p, más de aproximadamente un 22% p/p, más de aproximadamente un 23% p/p, más de aproximadamente un 24% p/p, más de aproximadamente un 25% p/p, más de aproximadamente un 26% p/p, más de aproximadamente un 27% p/p, más de aproximadamente un 28% p/p, más de aproximadamente un 29% p/p o más de aproximadamente un 30% p/p de maltodextrina. En formas de realización específicas, la maltodextrina se disuelve sustancialmente en un vehículo líquido de la composición o formulación. En determinadas formas de realización, la maltodextrina tiene un equivalente de dextrosa (DE) superior a 4, superior a 5, superior a 10, superior a 11, superior a 12, superior a 13, superior a 14, superior a 15, de aproximadamente 15, de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, de aproximadamente 11 a aproximadamente 20, de aproximadamente 12 a aproximadamente 19, de aproximadamente 13 a aproximadamente 18 o de aproximadamente 14 a aproximadamente 16. En formas de realización específicas, la primera maltodextrina tiene un ED de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 o de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 y la segunda maltodextrina tiene un ED de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 12 a aproximadamente 19 o de aproximadamente 13 a aproximadamente 18. En algunas formas de realización, al menos una maltodextrina utilizada en una composición descrita en el presente documento tiene un peso molecular suficientemente alto como para aumentar la solubilidad de un corticosteroide, o para aumentar la suspendibilidad de una partícula de corticosteroide.

En algunas formas de realización, un excipiente que aumenta la interacción de una composición o formulación descrita en el presente documento (por ejemplo, maltodextrina) se disuelve sustancialmente en un vehículo líquido de la composición o formulación.

En determinados casos, el carácter mucoadhesivo y/o la viscosidad conferidos a una composición descrita en el presente documento es suficiente para suministrar una cantidad eficaz de la composición, por ejemplo al esófago, en una cantidad que puede recubrir el esófago, y posteriormente suministrar la composición a las zonas afectadas, incluidas a modo de ejemplo solamente, el esófago inferior, la unión gastroesofágica, el estómago, el duodeno y/o a menos de 3 cm de la línea Z. Además, en algunos casos, el carácter mucoadhesivo y/o la viscosidad es a un nivel que puede administrarse por vía oral, es decir, permite a un paciente la deglución, limita la reacción de náusea y es agradable al paladar. Los expertos en la materia pueden determinar las características mucoadhesivas de las composiciones proporcionadas en el presente documento y, por lo tanto, pueden determinar los intervalos

apropiados. Un método para determinar una mucoadhesividad suficiente puede incluir controlar los cambios en la interacción de la composición con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), incluido pero no limitado a medir los cambios en la tiempo de retención o residencia de la composición en ausencia y en presencia del excipiente. Otro método para determinar si la composición es suficientemente mucoadhesiva es determinando si se reduce la inflamación del esófago después del tratamiento con el corticosteroide.

También se han descrito mucoadhesivos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n° 6.638.521, 6.562.363, 6.509.028, 6.348.502, 6.319.513, 6.306.789, 5.814.330 y 4.900.552.

En otro ejemplo no limitativo, un mucoadhesivo puede ser, por ejemplo, al menos dos componentes particulados seleccionados de entre dióxido de titanio, dióxido de silicio y arcilla, en el que la composición no se diluye adicionalmente con ningún líquido antes de la administración y el nivel de dióxido de silicio, de haberlo, es de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 15%, en peso de la composición. El dióxido de silicio, de haberlo, puede estar seleccionado del grupo que consiste en dióxido de silicio pirógeno, dióxido de silicio precipitado, dióxido de silicio coacervado, dióxido de silicio en gel, y mezclas de los mismos. La arcilla, de haberla, puede ser minerales de caolín, minerales de serpentina, esmectitas, illita o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, la arcilla puede ser laponita, bentonita, hectorita, saponita, montmorillonitas o una mezcla de las mismas.

Los excipientes, tales como, por ejemplo, los que aparecen en el presente documento, que pueden incluirse en la composición son agentes que aumentan la absorción. Los ejemplos de agentes que aumentan la absorción incluyen, pero no se limitan a, acilcarnitinas, tensioactivos, lauril sulfato sódico, saponinas, sales biliares o ácidos biliares incluidos pero no limitados a ácido colánico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido tautocólico, ácido quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido isoursodesoxicólico, ácido lagodesoxicólico, ácido glicodesoxicólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido deshidrocólico, ácido hiocólico, ácido hiodesoxicólico, o combinaciones de los mismos, dihidrofulidatos, derivados de ácidos grasos, quitosano, carbopol, agentes celulósicos, esteroides incluidos pero no limitados a alcoholes estructuralmente relacionados con los esteroides incluidos pero no limitados a colestanol, coprostanol, colesterol, epicolesterol, ergosterol, ergocalciferol, o combinaciones de los mismos, almidón, dextrano, ciclodextrina, o combinaciones de los mismos. Los agentes que aumentan la absorción pueden actuar aumentando la absorción del agente activo, incluidos corticosteroides e inhibidores de ácido, a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). Se divulgan ejemplos de agentes que aumentan la absorción en el documento WO 2005/113008.

Las composiciones contempladas en el presente documento también pueden incluir una combinación de excipientes que son agentes que aumentan la viscosidad, mucoadhesivos y/o agentes que aumentan la absorción. Por otra parte, un excipiente puede presentar múltiples características, es decir, puede ser tanto un agente que aumenta la viscosidad como un mucoadhesivo. La composición también puede incluir excipientes que no confieren características de mejora de la viscosidad, mucoadhesivos o actividad de mejora de la absorción.

En determinadas formas de realización, una composición proporcionada en el presente documento comprende o se prepara combinando los componentes que se presentan en cualquiera de las Tablas 1-13. En diversas formas de realización, se utilizan en la misma una o más de entre maltodextrina, dextrosa, HEC, CMC, MCC, carbómero y HPMC.

Tabla 1: Composición de budesonida n° 1

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	de 1 mg a 150 mg
CMC, MCC, carbómero, HPMC y/o HEC	de 0,5 g a 10 g
Dextrosa	de 0 g a 100 g
Maltodextrina	de 0 g a 100 g
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	de 5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	de 10 mg a 1 g
Citrato (por ejemplo, citrato sódico)	de 10 mg a 2 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	de 5 mg a 100 mg
Saporífero	opcional
Edulcorante	opcional
Conservante	opcional
Agua	c.s.p. 100 ml

Tabla 2: Composición de budesonida nº 2

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	de 1 mg a 150 mg
CMC, MCC, carbómero, HPMC y/o HEC	de 0 g a 10 g
Dextrosa	de 1 g a 100 g
Maltodextrina	de 0 g a 100 g

EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	de 5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	de 10 mg a 1 g
Citrato (por ejemplo, citrato sódico)	de 10 mg a 2 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	de 5 mg a 100 mg
Saporífero	opcional
Edulcorante	opcional
Conservante	opcional
Agua	c.s.p. 100 ml

Tabla 3: Composición de budesonida nº 3

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	de 1 mg a 150 mg
CMC, MCC, carbómero, HPMC y/o HEC	de 0 g a 10 g
Dextrosa	de 0 g a 100 g
Maltodextrina	de 1 g a 100 g
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	de 5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	de 10 mg a 1 g
Citrato (por ejemplo, citrato sódico)	de 10 mg a 2 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	de 5 mg a 100 mg
Saporífero	opcional
Edulcorante	opcional
Conservante	opcional
Agua	c.s.p. 100 ml

Tabla 4: Composición de budesonida nº 4

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	de 0,5 mg a 2 mg
CMC y MCC (por ejemplo, Avicel RC-591)	de 0,01 g a 0,3 g
Dextrosa	de 0,1 g a 1 g
Maltodextrina	de 0,5 g a 2 g
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	de 1 mg a 10 mg
Ácido cítrico	de 0,1 mg a 100 g
Citrato (por ejemplo, citrato sódico)	de 0,1 mg a 200 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	de 0,1 mg a 10 mg
Sabor de cereza	de 1 mg a 100 mg
Edulcorante	de 100 mg a 1 g
Benzoato sódico	de 1 mg a 50 mg
Sorbato potásico	de 1 mg a 50 mg
Agua	c.s.p. 5 ml

Tabla 5: Composición de budesonida nº 5

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	de 0,5 mg a 2 mg
CMC y MCC (por ejemplo, Avicel RC-591)	de 0,02 g a 0,6 g
Dextrosa	de 0,2 g a 2 g
Maltodextrina	de 1 g a 4 g
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	de 2 mg a 20 mg
Ácido cítrico	de 0,2 mg a 200 g
Citrato (por ejemplo, citrato sódico)	de 0,2 mg a 400 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	de 0,2 mg a 20 mg
Sabor de cereza	de 2 mg a 200 mg
Edulcorante	de 200 mg a 2 g
Benzoato sódico	de 2 mg a 100 mg
Sorbato potásico	de 2 mg a 100 mg
Agua	c.s.p. 10 ml

Tabla 6: Composición de budesonida nº 6

Ingrediente	Cantidad (mg/ml)
Budesonida	de 0,01 a 0,5
CMC y MCC (por ejemplo, Avicel RC-591)	de 2 a 100
Dextrosa	de 10 a 500
Maltodextrina (M150)	de 10 a 500
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	de 0,01 a 10
Ácido cítrico	de 0,1 a 10
Citrato (por ejemplo, citrato sódico)	de 0,1 a 10
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	de 0,01 a 1
Saporífero (por ejemplo, sabor de cereza)	de 0,1 a 100
Glicerina	de 10 a 100
Acesulfamo potásico	de 0,1 a 40
Magnasweet 110	de 0,1 a 40
Benzoato sódico	de 0,1 a 10
Sorbato potásico	de 0,1 a 10
Agua	c.s.p. 1 ml-15 ml

Tabla 7: Composición de budesonida nº 7

Ingrediente	Cantidad (mg/ml)
Budesonida	de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2
CMC y MCC (por ejemplo, Avicel RC-591)	de 5 a 50
Dextrosa	de 50 a 250
Maltodextrina (M150)	de 200 a 500
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	de 0,1 a 1
Ácido cítrico	de 0,5 a 5
Citrato (por ejemplo, citrato sódico)	de 0,2 a 2
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	de 0,01 a 0,4
Saporífero (por ejemplo, sabor de cereza)	de 1 a 10
Glicerina	de 30 a 80
Acesulfamo potásico	de 1 a 10
Magnasweet 110	de 1 a 10
Benzoato sódico	de 0,5 a 4
Sorbato potásico	de 0,5 a 4
Agua	c.s.p. 1 ml-15 ml

Tabla 8: Composición de budesonida nº 8

Ingrediente	Cantidad (mg/ml)	Cantidad % p/p
Budesonida	0,05	0,004
Avicel RC-591	23,6	2
Dextrosa	118	10
Maltodextrina (M150)	306,8	26
Edetato disódico	0,59	0,05
Ácido cítrico	1,77	0,15
Citrato sódico	0,59	0,05
Polisorbato 80	0,12	0,01
Sabor de cereza	5,9	0,5
Glicerina	59	5
Acesulfamo potásico	5,9	0,5
Magnasweet 110	5,9	0,5
Benzoato sódico	2,36	0,2
Sorbato potásico	2,36	0,2
Agua	c.s.p. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml	c.s.p. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14 o 15 ml

Tabla 9: Composición de budesonida nº 9

Ingrediente	Cantidad (mg/ml)	Cantidad % p/p
Budesonida	0,2	0,17
Avicel RC-591	23,6	2
Dextrosa	118	10
Maltodextrina (M150)	306,8	26
Edetato disódico	0,59	0,05
Ácido cítrico	1,77	0,15
Citrato sódico	0,59	0,05
Polisorbato 80	0,12	0,01
Sabor de cereza	5,9	0,5
Glicerina	59	5
Acesulfamo potásico	5,9	0,5
Magnasweet 110	5,9	0,5
Benzoato sódico	2,36	0,2
Sorbato potásico	2,36	0,2
Agua	c.s.p. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml	c.s.p. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml

Tabla 10: Composición de propionato de fluticasona nº 1

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	de 0,5 mg a 150 mg
CMC, MCC, carbómero, HPMC y/o HEC	de 0,5 g a 10 g
Dextrosa	de 0 g a 100 g
Maltodextrina	de 0 g a 100 g
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	de 5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	de 10 mg a 1 g
Citrato (por ejemplo, citrato sódico)	de 10 mg a 2 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	de 5 mg a 100 mg
Saporífero	opcional
Edulcorante	opcional
Conservante	opcional
Agua	c.s.p. 100 ml

Tabla 11: Composición de propionato de fluticasona n° 2

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	de 0,5 mg a 150 mg
CMC, MCC, carbómero, HPMC y/o HEC	de 0 g a 10 g
Dextrosa	de 1 g a 100 g
Maltodextrina	de 0 g a 100 g
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	de 5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	de 10 mg a 1 g
Citrato (por ejemplo, citrato sódico)	de 10 mg a 2 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	de 5 mg a 100 mg
Saporífero	opcional
Edulcorante	opcional
Conservante	opcional
Agua	c.s.p. 100 ml

Tabla 12: Composición de propionato de fluticasona n° 3

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	de 0,5 mg a 150 mg
CMC, MCC, carbómero, HPMC y/o HEC	de 0 g a 10 g
Dextrosa	de 0 g a 100 g
Maltodextrina	de 1 g a 100 g
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	de 5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	de 10 mg a 1 g
Citrato (por ejemplo, citrato sódico)	de 10 mg a 2 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	de 5 mg a 100 mg
Saporífero	opcional
Edulcorante	opcional
Conservante	opcional
Agua	c.s.p. 100 ml

Tabla 13: Composición de corticosteroide

Ingrediente	Cantidad% p/p
Corticosteroide	de 0,001 a 1
Metilparabeno sódico	de 0,0001 a 0,1
Sorbitol	de 5 a 30
Sacarosa	de 1 a 40
Almidón de maíz	de 1 a 10
MCC	de 0,1 a 5
CMC (NaCMC)	de 0,1 a 5
Xantano	de 0,001 a 1
Glicerina	de 0,1 a 10
Carbonato cálcico	de 0 a 30
Hidróxido de magnesio	de 0 a 5
Color (por ejemplo, FD&C rojo n° 3)	opcional
Agua	c.s.p. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml

En determinadas formas de realización, las composiciones proporcionadas en el presente documento se utilizan en métodos de tratamiento de la ERGE. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide (por ejemplo, un corticosteroide tópico, tal como budesonida o fluticasona). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas utilizadas en el presente documento comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de ácido. En formas de realización específicas, el inhibidor de ácido está seleccionado de entre, por ejemplo, un PPI, un H₂RA o una combinación de los mismos. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden adicionalmente un excipiente, o combinación de excipientes, que aumenta la interacción de la composición con el esófago o la zona diana. En formas de realización específicas, el excipiente o

excipientes confieren mayor viscosidad a la composición, mayor carácter mucoadhesivo a la composición, o una combinación de los mismos.

5 En diversas formas de realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento están en forma líquida. Las formas líquidas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, líquidos, soluciones, suspensiones, dispersiones, coloides, y similares, puros. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento están en forma de forma farmacéutica oral soluble. Las formas farmacéuticas orales solubles incluyen cualquier forma farmacéutica oral farmacéuticamente aceptable que se hace líquida al entrar en contacto con la saliva. Las formas farmacéuticas orales solubles incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, pastillas, comprimidos, obleas para disolver, cápsulas o cápsulas de gelatina. En algunas formas de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento está en forma líquida, semisólida o sólida. En formas de realización específicas, una composición farmacéutica descrita en el presente documento está en forma semisólida, por ejemplo, un gel, una matriz de gel, una crema, una pasta, o similares. En algunas formas de realización, las formas semisólidas comprenden un vehículo líquido.

En algunas formas de realización, cualquier composición o formulación descrita en el presente documento es estable. En formas de realización específicas, la composición es química y físicamente estable. En determinadas formas de realización, la estabilidad química queda demostrada por una composición que comprende al menos un 80%, 90%, 95%, 98% o 99% de la cantidad inicial o cantidad declarada en la etiqueta de corticosteroide y/o agente activo adicional opcional en la misma durante, a modo de ejemplo no limitativo, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, o durante todo el período de validez. En algunas formas de realización, la estabilidad física queda demostrada por una composición farmacéutica que puede adquirir sustancialmente uniformidad, permanecer sustancialmente uniforme (por ejemplo, durante al menos 1 día, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, etc.) o recuperar sustancialmente la uniformidad (por ejemplo, mediante agitación suave o moderada después de haber permanecido intacta durante 1 día, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, etc.). En determinadas formas de realización, la estabilidad física queda demostrada por una composición que comprende al menos un 80%, 90%, 95%, 98% o 99% de la cantidad inicial o cantidad declarada en la etiqueta de corticosteroide y/o agente activo adicional opcional en la misma durante, a modo de ejemplo no limitativo, 2 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, o durante todo el período de validez. En determinadas formas de realización, la uniformidad tal como se describe en el presente documento queda demostrada por la uniformidad de la dispersión de las partículas de corticosteroide por toda la composición farmacéutica, la uniformidad de la masa de corticosteroide dispersa por toda la composición farmacéutica, la uniformidad de la concentración de uno o más de los componentes de la composición por toda la composición farmacéutica, y similares. En determinadas formas de realización, la agitación leve o moderada incluye, a modo de ejemplo no limitativo, agitar, agitar bien, remover, agitar suavemente, y similares. En algunas formas de realización, la agitación leve o moderada incluye agitación sin un aparato especial. En algunas formas de realización, uniformidad de la composición farmacéutica se refiere a la uniformidad de la dosis (por ejemplo, cada dosis administrada o extraída de la composición comprende una cantidad de corticosteroide sustancialmente similar) o a que la concentración de corticosteroide en al menos algunas o todas las dosis de las formulaciones multidosis es sustancialmente similar. En determinadas formas de realización, sustancialmente similar incluye, por ejemplo, dentro del 20%, 15%, 10%, 7%, 5%, 3%, 2% o 1%.

En diversas formas de realización, estas composiciones farmacéuticas se utilizan en el tratamiento de la ERGE en un individuo administrando tales composiciones a un individuo. En determinadas formas de realización, el individuo es un individuo que necesita tratamiento (es decir, un individuo que padece ERGE). Tal como se utiliza en el presente documento, el término "individuo" incluye cualquier animal. En algunas formas de realización, el animal es un mamífero. En determinadas formas de realización, el mamífero es un ser humano. En formas de realización específicas, el ser humano es un adulto. En otras formas de realización, el ser humano es un niño o bebé. En determinadas formas de realización, el niño o bebé tiene menos de 16 años, menos de 12 años, menos de 8 años, menos de 6 años, menos de 4 años o menos de 2 años. En determinadas formas de realización, el individuo es un individuo que padece síntomas de o inflamación asociada a la ERGE. En algunas formas de realización, el individuo es un paciente que necesita un tratamiento para tratar los síntomas de o la inflamación asociada a la ERGE.

55 **Formulaciones**

En determinadas formas de realización, los métodos proporcionados en el presente documento se utilizan en tratamientos para tratar a animales. En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en el presente documento se utilizan en el tratamiento de seres humanos, primates o animales domésticos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para utilizarse en la presente invención incluyen composiciones en las que el principio o principios activos se encuentran en una cantidad eficaz para lograr su propósito. En determinadas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo utilizado en una composición farmacéutica o en un método descrito en el presente documento es una cantidad suficiente para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso. En formas de realización específicas, el efecto terapéuticamente beneficioso es la prevención de, la reducción en la incidencia de, la mitigación de, el alivio de o el

tratamiento de un síntoma de o la inflamación asociada a la ERGE. A la luz del análisis proporcionado en el presente documento, la determinación de las cantidades eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la materia.

5 La dosificación exacta estará en función de la vía de administración, la forma en la que se administra la composición, el sujeto a tratar, la edad, peso corporal/altura del sujeto a tratar, y la preferencia y experiencia del médico a cargo. En determinadas formas de realización, la concentración óptima del corticosteroide en la composición está en función del corticosteroide específico utilizado, las características del paciente y la naturaleza de la inflamación para la que se busca el tratamiento. En diversas formas de realización, estos factores los determinan los expertos en medicina y farmacia en vista de la presente divulgación.

10 En general, se desea una dosis terapéuticamente eficaz del principio o principios activos. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad del principio o principios activos que da como resultado un grado de mejoría de los síntomas y/o la inflamación con respecto al estado de tales síntomas y/o inflamación antes del tratamiento. Las formas farmacéuticas y los métodos de aplicación de formas farmacéuticas que contienen cantidades eficaces pertenecen al alcance de la presente invención.

15 En diversas formas de realización, la cantidad de corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona) utilizada en un método o en una composición descrita en el presente documento es de aproximadamente 2,5 a 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal al día, o, por ejemplo, en el intervalo de 5 a 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día, o por ejemplo en el intervalo de 5 a 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día, o por ejemplo en el intervalo de 5 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día, o por ejemplo en el intervalo de 10 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día, o por ejemplo en el intervalo de 10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día, o por ejemplo en el intervalo de 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, o por ejemplo en el intervalo de 5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, o en una forma de realización ilustrativa en el intervalo de 10-60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. En algunas formas de realización, la cantidad de corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona) utilizada en un método, en una combinación o una dosis de una combinación divulgada en el presente documento incluye, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente 100 μg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 300 μg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 50 μg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 μg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 50 μg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 μg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 250 μg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 250 μg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 250 μg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 250 μg a aproximadamente 5 μg , de aproximadamente 250 μg a aproximadamente 3 mg o de aproximadamente 500 μg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 375 μg a aproximadamente 1,5 mg o de aproximadamente 500 μg a aproximadamente 2 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg. En una forma de realización ilustrativa, la dosificación se proporciona en un volumen suficiente para que la composición pueda alcanzar el esófago en una cantidad eficaz. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento comprende 1 o más dosis. En determinadas formas de realización, una composición descrita en el presente documento se encuentra en un envase de unidades múltiples. Por lo tanto, en el presente documento se proporciona un kit que comprende una composición descrita en el presente documento y un envase (por ejemplo, un envase de unidades múltiples o de una sola unidad). En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporciona una composición o un kit que comprende una composición que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 180, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, aproximadamente 14 o aproximadamente 30 dosis.

20 25 30 35 40 45 50 En determinadas formas de realización de la presente invención, el corticosteroide se proporciona en forma de pastilla. En algunas formas de realización, la pastilla se disuelve en la boca, llegando así al esófago y recubriéndolo. En diversas formas de realización, la pastilla u otro comprimido, cápsula u otro sólido similares, se disuelven rápidamente en la boca o en el esófago para producir una forma farmacéutica oral disuelta (por ejemplo, una solución) que a continuación puede recubrir el esófago. En otras formas de realización, por ejemplo, para niños u otros pacientes que puedan tener dificultades con una pastilla para disolver, la pastilla se tritura o se disuelve en un pequeño volumen de agua u otro líquido farmacéuticamente adecuado, que a continuación se administra. En otras formas de realización ilustrativas de la invención, el corticosteroide se proporciona en forma de comprimido, cápsula, o, por ejemplo una cápsula de gelatina, diseñados para la liberación lenta y la administración al esófago.

55 60 65 En algunas formas de realización, el tratamiento inicial continúa, por ejemplo, durante de aproximadamente 3 días a 2 semanas para una afección aguda, o de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 16 semanas para una afección crónica, o de aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas para una afección crónica. En diversas formas de realización, se necesita un tratamiento más largo, tal como, por ejemplo, un tratamiento similar al tratamiento crónico para el asma persistente. En algunos aspectos de la presente invención, se trata a los pacientes, por ejemplo, durante hasta 6 meses o hasta un año. En determinados aspectos, el tratamiento de mantenimiento dura hasta un año o más. En algunas formas de realización, se trata a los pacientes a modo de mantenimiento o en base a las necesidades durante un episodio problemático, dependiendo de la gravedad de la afección. En determinadas formas de realización, se trata a los pacientes a modo de tratamiento rotatorio, en el que se proporciona tratamiento durante un período de tiempo y, a continuación, se le retira el fármaco al paciente durante un período de tiempo antes de reanudar el tratamiento. Cuando no está tomando el fármaco, el paciente puede no recibir ningún tratamiento, recibir tratamiento con otro medicamento o recibir tratamiento con una dosificación reducida. En determinadas formas de realización, los pacientes reciben tratamiento con una dosis mayor

de la composición hasta conseguir un estado reducido de la enfermedad deseado y, a continuación, se continúa con una dosis menor de la composición.

5 En una forma de realización de la presente invención, pueden incluirse en la composición excipientes específicos que pueden influir en la viscosidad y aumentar la interacción con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). Tales agentes que aumentan la viscosidad incluyen, pero no se limitan a, goma arábica, agar, silicato de aluminio y magnesio, alginato sódico, estearato sódico, *Fucus vesiculosus*, bentonita, carbómero, carragenina, carbopol, celulosa, celulosa microcristalina, *Ceratonia*, *Chondrus*, dextrosa, furcellarano, gelatina, goma ghatti, goma de guar, hectorita, lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de sterculia, goma de xantano, polietilenglicol (por ejemplo PEG 200-4500), goma de tragacanto, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(hidroxietilmetacrilato), oxipoligelatina, pectina, poligelina, povidona, carbonato de propileno, copolímero metil vinil éter/anhídrido maleico (PVM/MA), poli(metoxietilmetacrilato), poli(metoxietoxietilmetacrilato), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (CMC), dióxido de silicio, polivinilpirrolidona (PVP:povidona), Splenda® (dextrosa, maltodextrina y sucralosa) o combinaciones de los mismos. En determinadas formas de realización, un excipiente que aumenta la viscosidad que puede utilizarse es Splenda®. En formas de realización específicas, el excipiente que aumenta la viscosidad es una combinación de MCC y CMC (por ejemplo, Avicel RC-591).

20 En un aspecto, la viscosidad de la composición es aproximadamente 2 mPa.s o mayor, o de aproximadamente 25 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s, medida con un viscosímetro Brookfield a 25 grados Celsius, más preferentemente de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s o de aproximadamente 300 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s. En otro aspecto, una viscosidad de la composición puede variar de aproximadamente 250 mPa.s a aproximadamente 600 mPa.s o de aproximadamente 400 mPa.s a aproximadamente 600 mPa.s. En formas de realización específicas, la viscosidad de la formulación es aproximadamente 40 mPa.s, aproximadamente 35 mPa.s, o aproximadamente 400 mPa.s o aproximadamente 500 mPa.s, medida con un viscosímetro Brookfield a 25 grados Celsius. Un ejemplo no limitativo de una medición de la viscosidad dentro de los parámetros divulgados en el presente documento se ejemplifica en una suspensión preparada añadiendo de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 gramos de Splenda® a 4 ml de agua, o una suspensión preparada añadiendo de aproximadamente 10 a aproximadamente 12 gramos de Splenda® a 4 ml de agua, en el que la viscosidad se mide con un viscosímetro Brookfield a 25 grados Celsius. En determinadas formas de realización, las viscosidades se miden a una cizalla de aproximadamente 13,2 seg⁻¹.

35 En otro aspecto, también se incluyen excipientes que confieren características mucoadhesivas a una composición, aumentando así la interacción de la composición con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). Pueden utilizarse mucoadhesivos específicos como excipiente, incluidos, pero no limitados a, al menos un polímero de polivinilpirrolidona (PVP) soluble; un polímero con funcionalidad carboxilo reticulado fibroso hinchable en agua pero insoluble en agua, un ácido poli(acrílico) reticulado (por ejemplo, carbopol 947P), un homopolímero de carbómero, un copolímero de carbómero, una goma de polisacárido hidrófilo, maltodextrina, un gel de goma de alginato reticulado, un polímero de vinilo policarboxilado hidrodispersable, al menos dos componentes particulados seleccionados del grupo que consiste en dióxido de titanio, dióxido de silicio y arcilla, o una mezcla de los mismos.

45 En otro aspecto, pueden utilizarse agentes que aumentan la absorción de la composición a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) para aumentar la interacción de las composiciones divulgadas en el presente documento con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, acilcarnitinas, tensioactivos, lauril sulfato sódico, saponinas, sales biliares o ácidos biliares incluidos pero no limitados a ácido colánico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido tautocólico, ácido quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido isoursodesoxicólico, ácido lagodesoxicólico, ácido glicodesoxicólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido deshídrocólico, ácido hiocólico, ácido hiodesoxicólico, o combinaciones de los mismos, dihidrofusidatos, derivados de ácidos grasos, quitosano, carbopol, agentes celulósicos, esteroides incluidos pero no limitados a alcoholes estructuralmente relacionados con los esteroides incluidos pero no limitados a colestanol, coprostanol, colesterol, epicolesterol, ergosterol, ergocalciferol, o combinaciones de los mismos, almidón, dextrano, ciclodextrina, o combinaciones de los mismos.

60 En otras formas de realización, el excipiente utilizado es un mucoadhesivo, en otras es un agente que aumenta la viscosidad, y en otras formas de realización el excipiente se utiliza como agente que aumenta la absorción. También se contempla que el excipiente utilizado sea una combinación de uno o más de estos agentes o, como alternativa, puede no incluir como excipiente un mucoadhesivo, un agente que aumenta la viscosidad ni un agente que aumenta la absorción.

65 En determinadas formas de realización, tras la administración de una composición o formulación descrita en el presente documento a una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), al menos un 1%, 2%, 3%, 4 %, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%,

70%, 80%, 90% o 95% en peso del corticosteroide administrado se adhiere a, reside en y/o se absorbe en una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) después de al menos 5 segundos, 10 segundos, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos tras la aplicación de la composición a la superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En formas de realización específicas, la superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) es el sitio de inflamación gastrointestinal. En algunas formas de realización, se seleccionan uno o más excipientes que aumentan la interacción de la composición con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) y se seleccionan en una cantidad suficiente para hacer que una composición o formulación descrita en el presente documento haga que al menos un 1%, al menos un 2%, al menos un 3%, al menos un 4%, al menos un 5%, al menos un 6%, al menos un 7%, al menos un 8%, al menos un 9%, al menos un 10%, al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% en peso de la formulación o composición que contiene corticosteroide o del corticosteroide se adhiera a o resida en una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) durante 5 segundos, 10 segundos, o 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos después de la administración a la superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago).

En formas de realización específicas, después de la administración oral de una composición descrita en el presente documento al esófago (por ejemplo, después de la ingestión o deglución inicial de la composición), al menos un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% en peso del corticosteroide o de la composición administrada está presente dentro del esófago (por ejemplo, medido mediante escintigrafía gamma) después de al menos 5 segundos, 10 segundos, 15 segundos, 20 segundos, 25 segundos, 30 segundos, 40 segundos, 45 segundos, 50 segundos o 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos tras la aplicación de la composición al esófago. En determinados casos, incluso pequeñas diferencias (por ejemplo, aumentos) en los tiempos de adherencia (por ejemplo, tiempos de residencia) entre formulaciones pueden dar como resultado mejoras o resultados terapéuticamente significativos o clínicamente significativos.

Una forma de realización de la invención incluye el uso de suspensiones líquidas de las composiciones divulgadas en el presente documento. En algunas formas de realización, las suspensiones líquidas incluyen una forma farmacéutica unitaria de una composición que comprende un corticosteroide. En determinadas formas de realización, las suspensiones líquidas incluyen una forma farmacéutica unitaria de una combinación de un corticosteroide y un agente activo adicional opcional (por ejemplo, inhibidor de ácido). En algunas formas de realización, las suspensiones líquidas incluyen una forma farmacéutica unitaria de una combinación de un corticosteroide, agente activo adicional (por ejemplo, inhibidor de ácido) y un excipiente que aumenta la interacción de las composiciones divulgadas en el presente documento con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). Las formas farmacéuticas unitarias incluyen la preparación a granel de una composición divulgada en el presente documento, tal como múltiples dosis de una suspensión líquida contenida en un único envase o vial. Las formas farmacéuticas unitarias también pueden incluir dosis de un corticosteroide, la combinación de un corticosteroide y un agente activo adicional (por ejemplo, inhibidor de ácido) o la combinación de un corticosteroide, un agente activo adicional (por ejemplo, inhibidor de ácido) y un excipiente divulgado en el presente documento en viales o envases individuales. Como alternativa, las suspensiones líquidas pueden incluir formas farmacéuticas de múltiples unidades de un corticosteroide, la combinación de un corticosteroide y un agente activo adicional (por ejemplo, inhibidor de ácido) o la combinación de un corticosteroide, un agente activo adicional (por ejemplo, inhibidor de ácido) y un excipiente divulgado en el presente documento. Las formas farmacéuticas de múltiples unidades pueden incluir las formulaciones líquidas de los agentes activos individuales, por ejemplo un corticosteroide, o un corticosteroide y un agente activo adicional (por ejemplo, inhibidor de ácido). Por ejemplo, las suspensiones líquidas de la presente invención pueden incluir las que se preparan añadiendo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 gramos de Splenda®, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 gramos de Splenda®, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 gramos de Splenda®, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 gramos de Splenda®, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 gramos de Splenda®, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 11 gramos de Splenda®, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 gramos de Splenda®, que se añaden a 4 ml de budesonida, tal como la obtenida a partir un "Respule" de budesonida, o volúmenes mayores con las mismas relaciones entre Splenda® y budesonida. Como alternativa, la suspensión líquida puede incluir la formulación anterior y un agente activo adicional (por ejemplo, inhibidor de ácido tal como omeprazol).

En otras formas de realización de la invención, la formulación puede incluir comprimidos o cápsulas para la administración a un paciente. Un comprimido o cápsula puede contener desde 1 mg hasta tanto como 1 g de los agentes activos, incluido un corticosteroide, o un corticosteroide y un inhibidor de ácido. Las composiciones pueden proporcionarse en una formulación de dosis unitaria para la administración oral a un paciente. En otras formas de realización, el comprimido o cápsula puede estar en forma de formas farmacéuticas de múltiples unidades. En determinadas formas de realización, las formas farmacéuticas orales de la presente invención incluyen entre 1 mg y 1 g de un inhibidor de ácido. En algunas formas de realización, la forma farmacéutica oral es una forma farmacéutica unitaria individual. En otras formas de realización, la forma farmacéutica oral es una forma farmacéutica de dosis

medida, en la que cada dosis medida (es decir, la dosis unitaria) incluye entre 1 mg y 1 g de un inhibidor de ácido. Asimismo, determinadas formas de realización de la presente invención proporcionan métodos que comprenden la administración de entre 1 mg y 1 g de un inhibidor de ácido.

5 En un aspecto, un H₂RA está presente en la dosis unitaria en una cantidad de entre 1 mg y 500 mg en combinación con un corticosteroide en una cantidad de aproximadamente 500 µg a 3 mg. En otro aspecto, un PPI está presente en la dosis unitaria con un corticosteroide en una cantidad de entre 1 mg y 600 mg. En otro aspecto, un H₂RA y/o PPI está presente en una cantidad eficaz para mitigar el reflujo gastrointestinal en aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 50 veces, 100 veces o más (o cualquier número de veces entre ellas).

10 En formas de realización específicas, la cantidad de H₂RA incluida en la forma farmacéutica oral o en el método descrito en el presente documento está seleccionada, a modo de ejemplo no limitativo, de entre: cimetidina, de 100 a 800 mg/dosis unitaria; ranitidina, 50-300 mg/dosis unitaria; famotidina, 5-100 mg/dosis unitaria; ebrotidina, 400-800 mg/dosis unitaria; pabutidina, 40 mg/dosis unitaria; lafutidina, 5-20 mg/dosis unitaria; y nizatidina, 50-600 mg/dosis unitaria.

15 En determinadas formas de realización, la cantidad de PPI incluida en la forma farmacéutica oral o en el método descrito en el presente documento es de aproximadamente 5 mg a 600 mg por dosis unitaria. En formas de realización específicas, el PPI omeprazol está presente en una cantidad de 5 mg a 50 mg, resultando preferente aproximadamente 20 mg por forma farmacéutica unitaria. En otras formas de realización, la cantidad de PPI incluida en una forma farmacéutica oral o en un método descrito en el presente documento es, a modo de forma de realización no limitativa: esomeprazol, 5-100 mg/dosis unitaria; lansoprazol, 15-150 mg/dosis unitaria; pantoprazol, 10-200 mg/dosis unitaria; y rabeprazol, 5-100 mg/dosis unitaria. En formas de realización más específicas, se incluye esomeprazol en una cantidad de aproximadamente 40 mg/dosis unitaria. En otra forma de realización específica, se incluye lansoprazol en una cantidad de aproximadamente 30 mg/dosis unitaria. En otra forma de realización específica, se incluye pantoprazol en una cantidad de aproximadamente 50 mg/dosis unitaria. En otra forma de realización específica, se incluye rabeprazol en una cantidad de aproximadamente 40 mg/dosis unitaria.

20 La formulación también puede estar recubierta con un recubrimiento entérico, que protege a un agente activo, por ejemplo un PPI, de la degradación en un entorno ácido, tal como el estómago, y permite una liberación retardada en una zona diana, por ejemplo la duodeno, para la absorción. El recubrimiento entérico puede ser, por ejemplo, copolímero de metacrilato (por ejemplo, Eudragit L100 y Eudragit L100-55), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetofalato de celulosa (CAP), acetato trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), goma laca, succinato de quitosano, ftalato de quitosano y acetofalato de polivinilo (PVAP), o combinaciones de los mismos. También puede utilizarse un sustrato de liberación sostenida, tal como polímeros de ácido metacrílico [por ejemplo, Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial), etc.]; polímeros hidrosolubles; plastificantes tales como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina alquilcelulosas, por ejemplo, carboximetilcelulosa, otros materiales o compuestos celulósicos (por ejemplo, acetofalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), metilcelulosa, etilcelulosa o propilcelulosa, más preferentemente etilcelulosa, polímeros de acetato de polivinilo (por ejemplo, acetofalato de polivinilo), polímeros o copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico y/o metacrílico, zeína, ceras (solas o en mezcla con alcoholes grasos), goma laca, aceites vegetales hidrogenados, y mezclas de los mismos. Además, puede proporcionarse una película intermedia inactiva entre el agente activo, por ejemplo, un PPI, y el recubrimiento entérico para evitar la interacción del agente activo con el recubrimiento entérico.

25 En determinadas formas de realización, una composición descrita en el presente documento comprende un tampón. En algunos casos, un agente activo puede protegerse del ambiente ácido del estómago y liberarse más tarde en el duodeno o tracto gastrointestinal inferior mediante otros medios, incluidos tamponar el agente activo, por ejemplo, un PPI, con un tampón, incluidos bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato cálcico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, o combinaciones de los mismos. En determinados casos, el ambiente ácido del estómago interactúa con un tampón efervescente, por ejemplo, un carbonato o bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato de magnesio), a fin de suministrar al esófago el agente activo (por ejemplo, esófago inferior).

30 En algunas formas de realización de la invención, la composición incluye una combinación de un corticosteroide y un inhibidor de ácido, junto con un excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). La combinación puede incluir, por ejemplo, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 5 mg, de 250 µg a 3 mg, o de 500 µg a 3 mg, o de 500 µg a 2 mg, o de 1 mg a 3 mg de un corticosteroide, tal como budesonida, junto con 50 mg a 300 mg, 100 mg a 300 mg, 200-300 mg de ranitidina. Otras formas de realización de la invención pueden incluir más de un corticosteroide y/o

inhibidor de ácido, por ejemplo, una combinación de budesonida y fluticasona junto con ranitidina, o una combinación de budesonida junto con ranitidina y omeprazol.

5 La dosificación exacta estará en función de la vía de administración, la forma en que se administra la composición, el sujeto a tratar, la edad, el peso corporal/altura del sujeto a tratar, y la preferencia y experiencia del médico a cargo. La concentración óptima del corticosteroide y/o inhibidor de ácido en la composición estará en función del agente activo específico utilizado, las características del paciente, y la naturaleza de la inflamación y/o la reducción de ácido para los que se busca el tratamiento. Los expertos en medicina y farmacia pueden determinar estos factores en vista de la presente divulgación.

10 Asimismo, una dosis terapéuticamente eficaz de un inhibidor de ácido se refiere a la cantidad de inhibidor de ácido que da como resultado un grado de mejoría de los síntomas y la reducción de ácido con respecto al estado de tales síntomas antes del tratamiento. Las formas farmacéuticas que contienen cantidades eficaces están dentro de los límites de la experimentación rutinaria, y, por tanto, pertenecen al alcance de la presente invención. Tales dosis de inhibidores de ácido pueden incluir de 1 µg a 10 mg/kg de peso corporal al día, o por ejemplo, en el intervalo de 2,5 µg a 1 mg/kg de peso corporal al día. En una forma de realización preferente, se administran 100 µg-1 mg/kg de peso corporal al día de un inhibidor de ácido.

20 En una forma de realización ilustrativa, se proporciona una dosificación o cantidad (incluida una dosis dividida) de corticosteroide en una composición de volumen suficiente para permitir que cualquiera de las composiciones divulgadas en el presente documento llegue a la porción específica y/o inflamada del tracto gastrointestinal, incluido, por ejemplo, el esófago, en una cantidad eficaz. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz de la composición suministrada al esófago es una cantidad suficiente para recubrir o recubrir al menos parcialmente el esófago, y suministrar la composición a las zonas afectadas, incluidos a modo de ejemplo solamente, el esófago inferior, la unión gastroesofágica, el estómago y/o el duodeno. En determinadas formas de realización, una composición descrita en el presente documento como un volumen de, por ejemplo aproximadamente 1 ml-50 ml, o por ejemplo aproximadamente 1 ml-40 ml, o por ejemplo aproximadamente 1 ml-30 ml, o por ejemplo aproximadamente 1 ml-25 ml, o por ejemplo, aproximadamente un 1 ml-20 ml, o por ejemplo aproximadamente 5 ml-25 ml, o por ejemplo aproximadamente 10 ml-20 ml, o por ejemplo aproximadamente 10 ml, o por ejemplo, aproximadamente 15 ml, o por ejemplo, aproximadamente 20 ml, o por ejemplo aproximadamente 1 ml-15 ml, o por ejemplo aproximadamente 1 ml-10 ml, o por ejemplo aproximadamente 2 ml-8 ml, o por ejemplo aproximadamente 3 ml-7 ml, o por ejemplo aproximadamente 4 ml-6 ml, o por ejemplo aproximadamente 5 ml, o por ejemplo aproximadamente 6 ml-14 ml, o por ejemplo aproximadamente 8 ml-12 ml, o por ejemplo aproximadamente 9 ml-11 ml, o por ejemplo aproximadamente 10 ml. En formas de realización más específicas, se formulan de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 6 mg, aproximadamente 0,375 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,5 mg o aproximadamente 2 mg de corticosteroide (por ejemplo, budesonida) en una dosis unitaria o única de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, teniendo la dosis unitaria o única un volumen total de aproximadamente 1 ml-20 ml, aproximadamente 10 ml-20 ml, o, por ejemplo aproximadamente 10 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 15 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 20 ml, o por ejemplo aproximadamente 1 ml-15 ml, o por ejemplo aproximadamente 1 ml-10 ml, o por ejemplo aproximadamente 2 ml-8 ml, o, por ejemplo aproximadamente 3 ml-7 ml, o por ejemplo, aproximadamente 4 ml-6 ml, o por ejemplo, aproximadamente 5 ml, o por ejemplo aproximadamente 6 ml-14 ml, o por ejemplo aproximadamente 8 ml-12 ml, o por ejemplo, aproximadamente 9 ml-11 ml, o por ejemplo, aproximadamente 10 ml. Como se ha analizado en el presente documento, "líquido" incluye emulsiones espesas ("slurries"), soluciones, suspensiones, dispersiones o cualquier combinación de las mismas, dependiendo de las solubilidades y cantidades de los componentes individuales y los vehículos y disolventes utilizados. En algunas formas de realización, una dosis apropiada agradable al paladar se encuentra en un volumen suficiente para recubrir o recubrir al menos parcialmente el esófago, y en una forma de realización ilustrativa, el volumen es suficiente para recubrir o recubrir al menos parcialmente el esófago y suministrar el corticosteroide a las zonas afectadas, incluidos a modo de ejemplo solamente, el esófago inferior, la unión gastroesofágica, el estómago, el duodeno y/o a menos de 3 cm de la línea Z. La composición puede administrarse, por ejemplo, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana. La dosificación puede dividirse, por ejemplo, en múltiples dosis durante el día, o proporcionarse, por ejemplo, en cuatro, tres, dos o una dosis al día. En determinados casos, una administración más frecuente (por ejemplo, dos veces al día frente una vez al día) proporciona un tratamiento global más corto o un inicio más rápido de la resolución de los síntomas. En un ejemplo ilustrativo, la dosis se proporciona una vez al día.

60 En determinadas formas de realización, una dosis o composición descrita en el presente documento se administra con alimentos. En algunas formas de realización, una dosis o composición descrita en el presente documento se administra sin alimentos. En determinadas formas de realización, una dosis o composición descrita en el presente documento se administra después de haber comido o en ayunas. En algunas formas de realización, una dosis o composición descrita en el presente documento se administra por la mañana, por la tarde, por la tarde-noche, por la noche, o una combinación de los mismos. En una forma de realización, la dosis se administra por la noche. En otro aspecto, la dosis se administra aproximadamente 30 minutos antes de irse a la cama, sin dar comida ni agua después de la administración de las composiciones del presente documento. En otra forma de realización de

la presente invención, la dosis se administra antes de la hora de acostarse, en la que después de la administración de la composición, el paciente o individuo se encuentra en posición sustancialmente supina durante al menos 30 minutos, al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 4 horas o al menos 8 horas.

5 En algunas formas de realización, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar, prevenir o mitigar la inflamación o los síntomas asociados a la inflamación del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el esófago, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una sola dosis unitaria de una composición farmacéutica descrita en el presente documento desde un envase multidosis. En formas de realización específicas, la
 10 administración de una sola dosis unitaria desde un envase multidosis comprende (1) agitar un envase multidosis, comprendiendo el envase multidosis al menos una dosis unitaria de una composición farmacéutica descrita en el presente documento; (2) verter (o dispensar de otro modo) una sola dosis unitaria desde el envase multidosis en un dispositivo de administración (por ejemplo, un dispositivo adecuado para la administración a un individuo humano, tal como una cuchara, taza o jeringa); y (3) administrar la dosis unitaria única al individuo que lo necesita. En formas de
 15 realización más específicas, se agita el envase multidosis hasta que el fluido en el mismo tiene una viscosidad adecuada para verterse (por ejemplo, se vierte fácilmente). En algunas formas de realización específicas, el proceso comprende adicionalmente esperar después de verter la dosis unitaria única y antes de administrar la dosis unitaria única al individuo que lo necesita. En formas de realización específicas, el tiempo de espera es un tiempo suficiente para permitir que la viscosidad de la composición alcance un nivel deseado, por ejemplo, una viscosidad para mejorar las capacidades de recubrimiento de la composición. En algunas formas de realización, el tiempo de espera es, por ejemplo, aproximadamente 3 segundos, o más; aproximadamente 5 segundos, o más; aproximadamente 10 segundos, o más; aproximadamente 15 segundos, o más; aproximadamente 20 segundos, o más; aproximadamente 25 segundos, o más; aproximadamente 30 segundos, o más; aproximadamente 40 segundos, o más; aproximadamente 45 segundos, o más; aproximadamente 50 segundos, o más; o aproximadamente 60 segundos, o más. En otras formas de realización específicas, la composición se administra inmediatamente después de verter la
 20 composición en el dispositivo de administración. En algunas formas de realización, el proceso comprende agitar bien el envase multidosis.

En otras formas de realización ilustrativas de la invención, cualquiera de las composiciones divulgadas en el presente documento se proporciona en forma de pastilla que puede disolverse en la boca, llegando a y recubriendo
 30 así el esófago, y posteriormente suministrar la composición a las zonas afectadas, incluidos a modo de ejemplo solamente, el esófago inferior, la unión gastroesofágica, el estómago, el duodeno y/o a menos de 3 cm de la línea Z. La pastilla u otro comprimido, cápsula u otro sólido similares, se disuelve en la boca o en el esófago para producir una solución que a continuación puede recubrir el esófago, y posteriormente suministrar la composición a las zonas afectadas, incluidos a modo de ejemplo solamente, el esófago inferior, la unión gastroesofágica, el estómago y/o el
 35 duodeno. O, para los niños, bebés u otros pacientes que puedan tener dificultades con una pastilla para disolver, la pastilla puede triturarse o disolverse en un pequeño volumen de agua u otro líquido farmacéuticamente adecuado, por ejemplo, alcanzando un volumen total presentado en las formas de realización del presente documento. En otras formas de realización ilustrativas de la invención, las composiciones divulgadas en el presente documento se proporcionan en forma de comprimido, cápsula o, por ejemplo, cápsula de gelatina, diseñados para la liberación lenta y el suministro al tracto gastrointestinal, incluido el esófago.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son en general conocidas por los expertos en la materia y pueden incluir, a modo de ejemplo pero no de limitación, acetato, atosilato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, carnisilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato o teoclato. Otras sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes incluyen, por ejemplo, acetato, benzoato, bromuro, carbonato, citrato, gluconato, bromhidrato, clorhidrato, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato o tartrato. Tales sales pueden utilizarse para el esteroide, el PPI, el H₂RA o cualquier combinación de los
 40 anteriores.

55 Dependiendo de las afecciones específicas tratadas, las composiciones pueden formularse en formas farmacéuticas líquidas o sólidas y administrarse localmente o por vía sistémica. En algunas formas de realización, los agentes se suministran, por ejemplo, en forma de liberación lenta sostenida o temporizada como conocen los expertos en la materia. Pueden encontrarse técnicas para la formulación y administración en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

60 Además del principio o principios activos, diversas formas de realización de la presente invención proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen excipientes y auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados. Por ejemplo, en algunas formas de realización, se utilizan excipientes y/o auxiliares farmacéuticamente aceptables para formular los corticosteroides divulgados en el presente documento para la puesta en práctica de la invención en dosificaciones adecuadas para la administración sistémica pertenece al alcance de la invención. En
 65

5 algunas formas de realización, el corticosteroide se formula fácilmente utilizando excipientes y/o auxiliares farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica en dosificaciones adecuadas para la administración oral. Tales excipientes y/o auxiliares permiten formular las composiciones de la invención como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, comprimidos blandos masticables, cremas, pastas, comprimidos masticables, geles o matrices de gel, jarabes, emulsiones espesas, suspensiones, gomas, pastillas, y similares, para la ingestión oral por un paciente a tratar. En determinados casos, se formulan formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) de modo que tras la administración oral, se forma una capa de interfaz entre la formulación oral (por ejemplo, suspensión, crema o matriz de gel) y una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En algunos casos, una formulación oral (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) en contacto con una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) suministra un corticosteroide a la superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) a través de la capa de interfaz y, a medida que la formulación oral (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) cerca de la capa de interfaz se empobrece en corticosteroide, se produce un gradiente de concentración. En determinados casos, las porciones de las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) con altas concentraciones de corticosteroides con respecto a las porciones de la formulación oral (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) próximas a la capa de interfaz reponen el corticosteroide en la porción de la formulación oral (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) próxima a la capa de interfaz. En determinados casos, tras la administración oral a un individuo de una formulación oral descrita en el presente documento, se forma una capa de interfaz entre una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) y una mezcla de la formulación oral (por ejemplo, comprimido masticable) y la saliva del individuo.

25 En determinadas formas de realización, las preparaciones farmacéuticas de uso por vía oral se obtienen combinando los corticosteroides y/o inhibidores de ácido con excipientes sólidos, triturando opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Los excipientes adecuados pueden ser, en particular, cargas tales como azúcares o almidones, incluidos dextrosa, lactosa, sacarosa, sucralosa, manitol o sorbitol; y almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata, o una combinación de los mismos. Si se desea, pueden añadirse disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato sódico. Los excipientes apropiados también pueden incluir, por ejemplo, aquellos que hacen el comprimido para disolver agradable al paladar.

35 En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento están en forma líquida. Pueden utilizarse excipientes apropiados para utilizarse en forma líquida, por ejemplo, para hacer la composición líquida agradable al paladar. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, azúcares, incluidos dextrosa, lactosa, sacarosa, sucralosa, maltodextrina, manitol o sorbitol; miel o una combinación de los mismos. También pueden utilizarse otros saporíferos o potenciadores del sabor.

40 Las suspensiones líquidas útiles en el presente documento incluyen, por ejemplo, las preparadas añadiendo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 gramos de Splenda®, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 gramos de Splenda®, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 gramos de Splenda®, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 gramos de Splenda®, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 gramos de Splenda®, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 11 gramos de Splenda®, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 gramos de Splenda®, añadidos a 4 ml u 8 ml de una suspensión de budesonida, tal como la obtenida a partir de una dosis unitaria de Pulmicort Respules disponible en el mercado, o volúmenes mayores con las mismas relaciones entre Splenda® y budesonida.

50 Cualquiera de las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento comprende opcionalmente uno o más aglutinantes, comprende opcionalmente una o más cargas, comprende opcionalmente uno o más lubricantes, comprende opcionalmente uno o más disolventes, comprende opcionalmente uno o más agentes de suspensión, comprende opcionalmente uno o más saporíferos, comprende opcionalmente uno o más colorantes, comprende opcionalmente uno o más edulcorantes, comprende opcionalmente uno o más conservantes, comprende opcionalmente uno o más antioxidantes, comprende opcionalmente uno o más tampones, comprende opcionalmente uno o más humectantes, comprende opcionalmente uno o más quelantes, comprende opcionalmente uno o más tensioactivos, o combinaciones de los mismos.

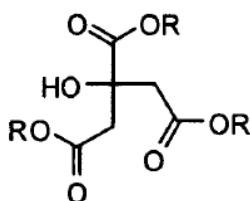
60 Los conservantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cloruro de benzalconio, cetrimida (bromuro de cetiltrimetilamonio), ácido benzoico, alcohol bencílico, metil, etil, propil y butilésteres de ácido para-hidroxibenzoico, clorhexidina, clorobutanol, acetato fenilmercúrico, borato y nitrato, sorbato potásico, benzoato sódico, ácido sórbico, tiomersal (mercuritiosalicilato), combinaciones de los mismos, o similares. Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento incluyen opcionalmente cualquier cantidad adecuada de conservante, incluido, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente un 0,1% p/p a aproximadamente un 5% p/p, de aproximadamente un 0,1% p/p a aproximadamente un 3% p/p, de aproximadamente un 0,1% p/p a aproximadamente un 1% p/p, de aproximadamente un 0,1% p/p a aproximadamente un 0,5% p/p de uno o más conservantes.

Los antioxidantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, ascorbato sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, metabisulfito sódico, BHT, BHA, bisulfito sódico, vitamina E o un derivado de la misma, propilgalato, edetato (EDTA) (por ejemplo, edetato disódico), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), triglicolamato (NT), combinaciones de los mismos, o similares.

Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento incluyen opcionalmente cualquier cantidad adecuada de antioxidante incluidas, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente un 0,01% p/p a aproximadamente un 0,5% p/p, de aproximadamente un 0,01% p/p a aproximadamente un 0,3% p/p o de aproximadamente un 0,01% p/p a aproximadamente un 0,1% p/p de uno o más antioxidantes.

Los tampones incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, tampones de citrato (es decir, ácido cítrico y citrato), tampones de fosfato, tampones de acetato, combinaciones de los mismos, o similares. En diversas formas de realización, se utiliza cualquier cantidad adecuada de tampón o tampones y se consigue cualquier pH adecuado.

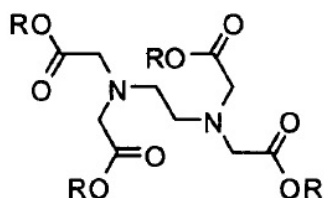
Tal como se utiliza en el presente documento, "citrato" incluye todos los compuestos de Fórmula I en la que cada R está seleccionado independientemente de entre un H y una carga negativa (por ejemplo, como una sal o como una sal o ácido disociados). En determinadas formas de realización, el citrato está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre citrato sódico, ácido cítrico y similares.



Los humectantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, glicerina, propilenglicol, etilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles (por ejemplo, sorbitol, xilitol, maltitol, polidextrosa), y similares. Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento incluyen opcionalmente cualquier cantidad adecuada de humectante incluido, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente un 0,1% p/p a aproximadamente un 10% p/p, de aproximadamente un 1% p/p a aproximadamente un 10% p/p, de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 8% p/p, o aproximadamente un 5% p/p de un humectante. En determinadas formas de realización, los humectantes inhiben la precipitación y/o cristalización de uno o más componentes de una composición o formulación descrita en el presente documento (por ejemplo, un edulcorante, mucoadhesivo o un agente que aumenta la viscosidad).

Los quelantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, edetato (EDTA) (por ejemplo, edetato disódico), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), triglicolamato (NT), o similares. Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento incluyen opcionalmente cualquier cantidad adecuada de quelante incluidas, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente un 0,01% p/p a aproximadamente un 0,5% p/p, de aproximadamente un 0,01% p/p a aproximadamente un 0,3% p/p o de aproximadamente un 0,01% p/p a aproximadamente un 0,1% p/p, o aproximadamente 0,05% p/p de uno o más quelantes.

Tal como se utiliza en el presente documento, "edetato" incluye todos los compuestos de Fórmula II en la que cada R está seleccionado independientemente de entre un H y una carga negativa (por ejemplo, como una sal o como una sal o ácido disociados). En determinadas formas de realización, el edetato está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre edetato disódico, edetato cálcico, ácido etilendiaminotetraacético y similares.



Fórmula

En determinadas formas de realización, los edulcorantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, glicerina, acesulfamo potásico (AceK), glicirricinato monoamónico (por ejemplo, Magnasweet®), sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, arabinosa, xilosa, ribosa, manosa, galactosa, dextrosa, sorbosa, sorbitol, manitol, maltosa, celobiosa, xilitol y similares. En algunas formas de realización, los saporíferos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, menta, naranja, chicle, gualteria, uva y cereza. En diversas formas de realización, se utiliza opcionalmente cualquier cantidad de edulcorante y/o saporífero. En formas de realización específicas, se utiliza suficiente

5 edulcorante y/o saporífero para hacer cualquier composición descrita en el presente documento agradable al paladar. En determinadas formas de realización, una composición o formulación descrita en el presente documento comprende dextrosa. En algunas formas de realización, la composición o formulación comprende menos de un 50% p/p, 40% p/p, 30% p/p, 20% p/p, 15% p/p, 10% p/p, 5% p/p o 3% p/p de dextrosa. En determinadas formas de realización, la dextrosa se disuelve sustancialmente en un vehículo líquido de la composición o formulación. En determinadas formas de realización, los colorantes incluyen agentes de color amarillo (por ejemplo, FD&C 5 y/o 6), agentes rojos (por ejemplo, FD&C Red 40), azul, o similares.

10 Los tensioactivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o zwitteriónicos, tales como, a modo de ejemplo no limitativo, polisorbato (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 40, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120), ácidos biliares o sus sales (por ejemplo, taurocolatos sódicos, desoxitaurocolatos sódicos, ácido quenodesoxicólico y ácido ursodesoxicólico), ésteres de ácidos grasos de nonoxinol o polioxietilenglicol, plurónicos o poloxámeros tales como Pluronic F68, Pluronic L44, Pluronic L101, combinaciones de los mismos, o similares. Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento incluyen opcionalmente cualquier cantidad adecuada de tensioactivo incluidas, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente un 0,001% p/p a aproximadamente un 0,5% p/p, de aproximadamente un 0,001% p/p a aproximadamente un 0,3% p/p o de aproximadamente un 0,001% p/p a aproximadamente un 0,1% p/p de uno o más tensioactivos.

20 Los núcleos de gragea se proporcionan con recubrimientos adecuados. En algunas formas de realización, se utilizan para ello soluciones de azúcar concentradas, que contienen opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol (PEG), y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Opcionalmente se añaden materiales colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de corticosteroide activo.

30 En diversas formas de realización, las preparaciones farmacéuticas que se utilizan por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En algunas formas de realización, las cápsulas duras contienen el principio o principios activos en mezcla con una carga, aglutinante, lubricante, estabilizador o una combinación de los mismos. Las cargas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, lactosa. Los aglutinantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, almidones. Los lubricantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, talco y estearato de magnesio. En las cápsulas blandas, los corticosteroides pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles (PEG) líquidos. Además, se añaden opcionalmente estabilizadores.

40 En una forma de realización, la presente invención proporciona un agente o agentes activos con una baja biodisponibilidad. Debido a la baja biodisponibilidad, el corticosteroide y/o los inhibidores de ácido se utilizan en determinadas formas de realización de la invención, el agente o agentes activos permanecen en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, en el esófago. En algunas formas de realización, la baja biodisponibilidad da como resultado una disminución de las complicaciones y efectos secundarios sistémicos, lo que permite a los pacientes con afecciones crónicas recibir tratamiento durante períodos de tiempo más largos.

45 En algunas formas de realización, una composición farmacéutica o forma farmacéutica descrita en el presente documento es una suspensión o una solución que comprende un corticosteroide (por ejemplo, budesonida). En algunas formas de realización, las composiciones (por ejemplo, suspensiones) comprenden una determinada concentración de corticosteroide (por ejemplo, budesonida) que se disuelve en el medio líquido (por ejemplo, el disolvente o vehículo líquido utilizado, tal como agua, alcohol, alcohol acuoso, o similares). En determinadas formas de realización, la cantidad de corticosteroide (por ejemplo, budesonida) disuelto en el medio líquido es superior a 4 µg/ml, superior a 5 µg/ml, superior a 10 µg/ml, superior a 15 µg/ml, superior a 20 µg/ml, superior a 21 µg/ml, superior a 22 µg/ml, superior a 23 µg/ml, superior a 24 µg/ml, superior a 25 µg/ml, aproximadamente 25 µg/ml, superior a 30 µg/ml, de aproximadamente 25 µg/ml a aproximadamente 80 µg/ml, de aproximadamente 30 µg/ml a aproximadamente 80 µg/ml, aproximadamente 30 µg/ml, aproximadamente 35 µg/ml, aproximadamente 40 µg/ml, aproximadamente 45 µg/ml, aproximadamente 50 µg/ml, aproximadamente 55 µg/ml, aproximadamente 60 µg/ml, aproximadamente 65 µg/ml o de aproximadamente 70 µg/ml.

60 En algunas formas de realización, las composiciones (por ejemplo, suspensiones) comprenden una determinada concentración de budesonida que se disuelve en el medio líquido (por ejemplo, el disolvente o vehículo líquido utilizado, tal como agua, alcohol, alcohol acuoso, o similares). En formas de realización específicas, la cantidad de epímero R de la budesonida disuelta (en comparación con el peso total de la budesonida) es superior a un 28% p/p, superior a un 30% p/p, superior a un 39% p/p, superior a un 40%, aproximadamente un 39%-50%, aproximadamente un 40%-50%, inferior a un 38% p/p, aproximadamente un 29%-37% p/p, inferior a un 27% p/p, o similares. En algunos casos, el % de epímeros se obtiene en una composición que tiene un % de epímero R global (en comparación con la budesonida global) de aproximadamente un 50%-55% p/p, o aproximadamente un 53%-54% p/p. En determinados casos, el equilibrado de la muestra se logra una vez que la concentración del corticosteroide (por ejemplo, budesonida) disuelto en el líquido es sustancialmente estable, por ejemplo, después de 2 días, 3 días,

4 días, 5 días, una semana, un mes, o similares. En casos específicos, el equilibrado de la muestra se logra después de 2 días.

5 En determinadas formas de realización, las composiciones proporcionadas en el presente documento se preparan utilizando cualquier fuente de agentes activos adecuada. En algunas formas de realización, el corticosteroide (por ejemplo, budesonida) utilizado en las composiciones descritas en el presente documento es corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida). En algunas formas de realización, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es corticosteroide puro en masa. En determinadas formas de realización, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es corticosteroide en polvo (por ejemplo, budesonida). En formas de realización específicas, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es corticosteroide micronizado (por ejemplo, budesonida).

15 En algunas formas de realización, el corticosteroide se administra en una formulación disponible en el mercado. En otras formas de realización, el corticosteroide se administra en una composición que comprende una formulación disponible en el mercado de un corticosteroide y se formula como se describe en el presente documento. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la composición que contiene corticosteroide proporcionada en el presente documento comprende una formulación disponible en el mercado y un excipiente, tal como un diluyente, un saporífero, un mucoadhesivo, un agente que aumenta la viscosidad, un aglutinante, una carga, un lubricante, un disolvente, un agente de suspensión, un colorante, un edulcorante, un conservante, un antioxidante, un tampón, un humectante, un quelante, un tensioactivo, combinaciones de los mismos, o similares. En algunas formas de realización, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación disponible en el mercado es Pulmicort Respules® (distribuido por AstraZeneca, por ejemplo, como se expone en el NDA 20-929, que se incorpora en su totalidad por referencia). En otras formas de realización, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación disponible en el mercado es Rhinocort Aqua® (distribuido por AstraZeneca LP, Wilmington, DE 19850, por ejemplo, como se expone en el NDA 20-746, que se incorpora en su totalidad por referencia, incluidos todos los suplementos). En otras formas de realización, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación disponible en el mercado es Symbicort® (fabricado por AstraZeneca Dunkerque Production, Dunkerque, Francia, por ejemplo, como se expone en el NDA 21-929, que se incorpora en su totalidad por referencia, incluidos todos los suplementos). En algunas formas de realización, en las que el corticosteroide es fluticasona, la formulación disponible en el mercado es Flonase®. En algunas formas de realización, la relación entre formulación disponible en el mercado y diluyente opcional es de entre aproximadamente 1:0,5 y aproximadamente 1:100. Los diluyentes incluyen cualquier diluyente para administración oral farmacéuticamente aceptable incluidos, por ejemplo, diluyentes en polvo (tales como talco) y diluyentes líquidos (tales como agua, etanol y combinaciones de los mismos). En determinadas formas de realización, la formulación disponible en el mercado es Entocort® (fabricado por AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suecia, distribuido por Prometheus Laboratories Inc, San Diego, CA 92121, como se expone en el NDA 21-324, que se incorpora en su totalidad por referencia, incluidos todos los suplementos). En determinadas formas de realización, las formulaciones Entocort® se disuelven y/o dispersan en un vehículo acuoso. En formas de realización específicas, la formulación Entocort® se dispersa en un vehículo líquido que tiene un pH suficiente para eliminar el recubrimiento entérico de las partículas de budesonida. En otras formas de realización, la formulación Entocort® se trata previamente con un disolvente que tiene un pH suficiente para eliminar el recubrimiento entérico de las partículas de budesonida en el mismo, y las partículas se formulan posteriormente en una composición descrita en el presente documento.

45 En determinadas formas de realización, una composición de corticosteroide descrita en el presente documento comprende un corticosteroide, una formulación disponible en el mercado, y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales. En algunas formas de realización, una composición de corticosteroide descrita en el presente documento comprende un corticosteroide formulado de manera similar a una formulación comercial (por ejemplo, que carece de uno o más de los principios activos de la formulación), y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales. El uno o más excipientes adicionales pueden utilizarse para conseguir una formulación como se describe en el presente documento. En formas de realización específicas, la formulación disponible en el mercado es Ultra XCID (fabricado por Matrix Initiatives, Inc., Phoenix, AZ).

55 En determinadas formas de realización, la composición que contiene corticosteroide comprende budesonida micronizada, edetato disódico, cloruro sódico, citrato sódico, ácido cítrico, polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80), agua, y opcionalmente uno o más excipientes, en la que los excipientes están seleccionados de entre cualquiera de los que aparecen en el presente documento. En determinadas formas de realización, la composición comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida/2 ml de composición. En algunas formas de realización, la composición comprende de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 0,6 mg de budesonida/2 ml de composición. En formas de realización específicas, la composición comprende aproximadamente 0,25 mg/2 ml de composición. En otras formas de realización específicas, la composición comprende aproximadamente 0,5 mg/2 ml de composición.

65 En otras formas de realización, la composición que contiene corticosteroide comprende budesonida micronizada, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa anhidra, polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80), edetato disódico, sorbato potásico, agua, opcionalmente ácido clorhídrico y opcionalmente uno o más excipientes, en la que los excipientes están seleccionados de entre cualquiera de los que aparecen en el

presente documento. En formas de realización específicas, la composición tiene un pH de aproximadamente 4,5. En algunas formas de realización, la composición comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida/g de composición. En determinadas formas de realización, la composición comprende de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 0,6 mg de budesonida/g de composición. En formas de realización específicas, la composición comprende aproximadamente 0,4 mg o 0,44 mg de budesonida/g de composición. En determinadas formas de realización específicas, la composición comprende aproximadamente 3,8 mg/8,6 g de composición. En algunas formas de realización, la composición comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida/ml de composición (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,1% p/p). En determinadas formas de realización, la composición comprende de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 0,8 mg de budesonida/ml de composición (de aproximadamente un 0,03% a aproximadamente un 0,08% p/p). En formas de realización específicas, la composición comprende de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,7 mg de budesonida/ml de composición (de aproximadamente un 0,06% a aproximadamente un 0,07% p/p). En formas de realización más específicas, la composición comprende aproximadamente 0,63 mg de budesonida/ml de composición (aproximadamente un 0,063% p/p).

En algunas formas de realización, la composición que contiene corticosteroide comprende propionato de fluticasona microfino, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, cloruro de benzalconio, polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80), alcohol feniletílico, y opcionalmente uno o más excipientes, en la que los excipientes están seleccionados de entre los que aparecen en el presente documento. En algunas formas de realización, la composición tiene un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7. En determinadas formas de realización, la composición comprende de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 80 µg de propionato de fluticasona/mg de composición. En algunas formas de realización, la composición comprende de aproximadamente 40 µg a aproximadamente 60 µg de propionato de fluticasona/mg de composición. En formas de realización específicas, la composición comprende aproximadamente 50 µg de propionato de fluticasona/mg de composición. En algunas formas de realización, la composición comprende aproximadamente un 0,02% p/p de benzalconio sódico y aproximadamente un 0,25% p/p de alcohol feniletílico.

Trastornos

Los expertos en la materia entenderán que la referencia en el presente documento a tratamiento se amplía a profilaxis así como al tratamiento de la inflamación u otros síntomas.

Por lo tanto, en el presente documento se proporciona un método para tratar, prevenir o mitigar la inflamación asociada a la ERGE en un individuo, que comprende administrar por vía oral a dicho individuo cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento. Además, en el presente documento se proporciona un método para tratar, prevenir o mitigar los síntomas de ERGE en un individuo, que comprende administrar por vía oral a dicho individuo cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento.

En una forma de realización, la presente invención plasma un método para tratar, prevenir o mitigar los síntomas de ERGE en un individuo, que comprende administrar por vía oral a dicho individuo una composición que comprende (i) un corticosteroide; y (ii) un excipiente o combinación de excipientes. En algunas formas de realización, el excipiente puede aumentar la interacción de la composición con el esófago, incluidos excipientes que aumentan la viscosidad de la composición o confieren a la composición una característica mucoadhesiva. En otras formas de realización, el excipiente puede aumentar la absorción de los agentes activos a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En otras formas de realización, el excipiente puede incluir una combinación de un agente que aumenta la viscosidad, un mucoadhesivo o un agente que aumenta la absorción. En otros aspectos, el excipiente puede no conferir a la composición la característica de aumento de la viscosidad, mucoadhesividad o aumento de la absorción. En algunas formas de realización, el excipiente es un aglutinante, carga, lubricante o una combinación de los mismos.

Un aspecto de la invención proporcionada en el presente documento es un método para tratar, prevenir o mitigar los síntomas de ERGE en un individuo, que comprende administrar por vía oral a dicho individuo una composición que comprende (i) un corticosteroide; y (ii) un H₂RA. En algunas formas de realización, la composición comprende adicionalmente un excipiente o combinación de excipientes. En algunas formas de realización, el excipiente puede aumentar la interacción de la composición con el esófago, incluidos excipientes que aumentan la viscosidad de la composición o confieren a la composición una característica mucoadhesiva. En otras formas de realización, el excipiente puede aumentar la absorción de los agentes activos a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En otras formas de realización, el excipiente puede incluir una combinación de un agente que aumenta la viscosidad, un mucoadhesivo o un agente que aumenta la absorción. En otros aspectos, el excipiente puede no conferir a la composición la característica de aumento de la viscosidad, mucoadhesividad o aumento de la absorción. En algunas formas de realización, la composición también comprende un excipiente incluido, por ejemplo, un aglutinante, carga, lubricante o una combinación de los mismos.

Otro aspecto de la invención proporcionada en el presente documento es un método para prevenir o mitigar en un individuo la inflamación esofágica, que comprende administrar por vía oral a dicho individuo una composición

que comprende (i) un corticosteroide, y (ii) un PPI. En algunas formas de realización, la composición comprende adicionalmente un excipiente o combinación de excipientes. En algunas formas de realización, el excipiente puede aumentar la interacción de la composición con el esófago, incluidos excipientes que aumentan la viscosidad de la composición o confieren a la composición una característica mucoadhesiva. En otras formas de realización, el excipiente puede aumentar la absorción de los agentes activos a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En otras formas de realización, el excipiente puede incluir una combinación de un agente que aumenta la viscosidad, un mucoadhesivo o un agente que aumenta la absorción. En otros aspectos, el excipiente puede no conferir a la composición la característica de aumento de la viscosidad, mucoadhesividad o aumento de la absorción. En algunas formas de realización, la composición también comprende un excipiente incluido, por ejemplo, un aglutinante, carga, lubricante o una combinación de los mismos.

Otro aspecto de la invención proporcionada en el presente documento es un método para prevenir o mitigar en un individuo la inflamación esofágica, que comprende administrar por vía oral a dicho individuo una composición que comprende (i) un corticosteroide, (ii) un H₂RA, y (iii) un PPI. En algunas formas de realización, la composición comprende adicionalmente un excipiente o combinación de excipientes. En algunas formas de realización, el excipiente puede aumentar la interacción de la composición con el esófago, incluidos excipientes que aumentan la viscosidad de la composición o confieren a la composición una característica mucoadhesiva. En otras formas de realización, el excipiente puede aumentar la absorción de los agentes activos a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En otras formas de realización, el excipiente puede incluir una combinación de un agente que aumenta la viscosidad, un mucoadhesivo o un agente que aumenta la absorción. En otros aspectos, el excipiente puede no conferir a la composición la característica de aumento de la viscosidad, mucoadhesividad o aumento de la absorción. En algunas formas de realización, la composición también comprende un excipiente incluido, por ejemplo, un aglutinante, carga, lubricante o una combinación de los mismos.

La viscosidad puede medirse, por ejemplo, a temperatura ambiente, a aproximadamente 20-25 grados Celsius, o a aproximadamente 37 grados Celsius para imitar la temperatura corporal. En diversas formas de realización de la presente invención, la viscosidad de la composición descrita en el presente documento es cualquier viscosidad adecuada para el suministro del corticosteroide a la porción específica y/o inflamada del tracto gastrointestinal. En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición es de al menos aproximadamente 1 mPa.s a al menos aproximadamente 2 mPa.s, al menos aproximadamente 3 mPa.s, al menos aproximadamente 5 mPa.s, al menos aproximadamente 10 mPa.s, al menos aproximadamente 15 mPa.s, al menos aproximadamente 20 mPa.s, al menos aproximadamente 25 mPa.s, al menos aproximadamente 30 mPa.s, al menos aproximadamente 35 mPa.s, al menos aproximadamente 40 mPa.s, al menos aproximadamente 50 mPa.s, al menos aproximadamente 200 mPa.s o al menos aproximadamente 225 mPa.s. En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición es de al menos aproximadamente 100 mPa.s. En determinadas formas de realización, la viscosidad de la composición, medida a 25 grados Celsius, es de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 250.000 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 70.000 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 25.000 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 10.000 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 3.000 mPa.s o de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 2.000 mPa.s. En un aspecto, la viscosidad de la composición, medida a 25 grados Celsius, es de aproximadamente 25 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s, de aproximadamente 50 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s o de aproximadamente 300 mPa.s a aproximadamente 800 mPa.s (por ejemplo, medida con un viscosímetro Brookfield). En otro aspecto, la viscosidad de la composición puede variar de aproximadamente 100 mPa.s a aproximadamente 200 mPa.s, de aproximadamente 200 mPa.s a aproximadamente 300 mPa.s, de aproximadamente 250 mPa.s a aproximadamente 600 mPa.s o de aproximadamente 400 mPa.s a aproximadamente 600 mPa.s. En formas de realización específicas, la viscosidad de la formulación es aproximadamente 30 mPa.s, aproximadamente 100 mPa.s, aproximadamente 200 mPa.s, aproximadamente 300 mPa.s, aproximadamente 400 mPa.s, aproximadamente 500 mPa.s o aproximadamente 250.000 mPa.s (por ejemplo, medida con un viscosímetro Brookfield a 25 grados Celsius dotado de un adaptador UL).

La unidad centipoise no es una unidad del SI. La unidad mPa.s es la unidad del SI correspondiente. En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición se mide a temperatura ambiente (aproximadamente 25 grados C) con una velocidad de cizalla de aproximadamente 13,2 seg⁻¹. En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporciona una composición con una viscosidad en tales condiciones que es de al menos aproximadamente 2 centipoises (cP), al menos aproximadamente 3 cP, al menos aproximadamente 5 cP, al menos aproximadamente 10 cP, al menos aproximadamente 15 cP, al menos aproximadamente 20 cP, al menos aproximadamente 25 cP, al menos aproximadamente 30 cP, al menos aproximadamente 35 cP, al menos aproximadamente 40 cP, al menos aproximadamente 50 cP, al menos aproximadamente 200 cP, al menos aproximadamente 225 cP, al menos aproximadamente 250 cP, al menos aproximadamente 300 cP o al menos aproximadamente 400 cP. En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición en tales condiciones es de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 250.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 70.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 25.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 10.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 3.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 2.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 250.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 70.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 25.000 cP, de

aproximadamente 250 cP a aproximadamente 10.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 3.000 cP o de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 2.000 cP. En un aspecto, la viscosidad de la composición, medida a 25 grados Celsius, es de aproximadamente 2 centipoises (cP) a aproximadamente 800 cP, de aproximadamente 25 cP a aproximadamente 800 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 800 cP o de aproximadamente 300 cP a aproximadamente 800 cP (por ejemplo, medida con un viscosímetro Brookfield). En otro aspecto, la viscosidad de la composición en tales condiciones puede variar de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 200 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 300 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 600 cP o de aproximadamente 400 cP a aproximadamente 600 cP. En formas de realización específicas, la viscosidad de la formulación medida en tales condiciones es aproximadamente 30 cP, aproximadamente 40 cP, aproximadamente 100 cP, aproximadamente 200 cP, aproximadamente 300 cP, aproximadamente 400 cP, aproximadamente 500 cP o aproximadamente 250.000 cP.

La unidad centipoise no es una unidad del SI. La unidad mPa.s es la unidad del SI correspondiente. En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición se mide a temperatura ambiente (aproximadamente 25 grados C) con una velocidad de cizalla de aproximadamente 15 seg^{-1} (por ejemplo, con una separación entre el husillo y la pared de la cámara de muestras de aproximadamente 6 mm o mayor). En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporciona una composición con una viscosidad en tales condiciones que es de al menos aproximadamente 2 centipoises (cP), al menos aproximadamente 3 cP, al menos aproximadamente 5 cP, al menos aproximadamente 10 cP, al menos aproximadamente 15 cP, al menos aproximadamente 20 cP, al menos aproximadamente 25 cP, al menos aproximadamente 50 cP, al menos aproximadamente 100 cP, al menos aproximadamente 150 centipoises (cP), al menos aproximadamente 160 cP, al menos aproximadamente 170 cP, al menos aproximadamente 180 cP, al menos aproximadamente 190 cP o al menos aproximadamente 200 cP. En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición en tales condiciones es de aproximadamente 150 cP a aproximadamente 250.000 cP, de 160 cP a aproximadamente 250.000 cP, de 170 cP a aproximadamente 250.000 cP, de 180 cP a aproximadamente 250.000 cP o de 190 cP a aproximadamente 250.000 cP.

En determinadas formas de realización de la invención, la viscosidad de la composición es aproximadamente la de una suspensión preparada añadiendo de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 gramos de Splenda® a 4 ml de agua, en las que la viscosidad se mide a 25 grados Celsius.

En otras formas de realización de la invención, la viscosidad de la composición es aproximadamente la de una suspensión preparada añadiendo de aproximadamente 10 a aproximadamente 12 gramos de Splenda® a 4 ml de agua, en las que la viscosidad se mide a 25 grados Celsius.

En cualquiera de estos métodos, un excipiente que aumenta la viscosidad puede ser, por ejemplo, goma arábica, agar, silicato de aluminio y magnesio, alginato sódico, estearato sódico, *Fucus vesiculosus*, bentonita, carbómero, carragenina, carbopol, celulosa, celulosa microcristalina, *Ceratonia*, *Chondrus*, dextrosa, furcellarano, gelatina, goma ghatti, goma de guar, hectorita, lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de sterculia, goma de xantano, polietilenglicol (por ejemplo PEG 200-4500), goma de tragacanto, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(hidroxietilmetacrilato), oxipoligelatina, pectina, poligelina, povidona, carbonato de propileno, copolímero metil vinil éter/anhídrido maleico (PVM/MA), poli(metoxietilmetacrilato), poli(metoxietoxietilmetacrilato), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (CMC), dióxido de silicio, polivinilpirrolidona (PVP:povidona), Splenda® (dextrosa, maltodextrina y sucralosa) o combinaciones de los mismos. En determinadas formas de realización, un excipiente que aumenta la viscosidad que puede utilizarse es Splenda®. En formas de realización específicas, el excipiente que aumenta la viscosidad es una combinación de MCC y CMC (por ejemplo, Avicel RC-591).

En cualquiera de estos métodos anteriores, los excipientes que confieren a una composición características mucoadhesivas pueden incluir, pero no se limitan a, al menos un polímero de polivinilpirrolidona (PVP) soluble; un polímero con funcionalidad carboxilo reticulado fibroso hinchable en agua pero insoluble en agua, un ácido poli(acrílico) reticulado (por ejemplo, carbopol 947P), un homopolímero de carbómero, un copolímero de carbómero, una goma de polisacárido hidrófilo, maltodextrina, un gel de goma de alginato reticulado, un polímero de vinilo policarboxilado hidrodispersable, al menos dos componentes particulados seleccionados del grupo que consiste en dióxido de titanio, dióxido de silicio y arcilla, o una mezcla de los mismos.

En cualquiera de estos métodos anteriores, el excipiente que aumenta la absorción de la composición a través de una superficie (por ejemplo, una capa mucosa o epitelial) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), puede incluir, pero no se limita a, acilcarnitinas, tensioactivos, lauril sulfato sódico, saponinas, sales biliares o ácidos biliares incluidos pero no limitados a ácido colánico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido tautocólico, ácido quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido isoursodesoxicólico, ácido lagodesoxicólico, ácido glicodesoxicólico, ácido glicokenodesoxicólico, ácido deshidrocólico, ácido hiocólico, ácido hiodesoxicólico, o combinaciones de los mismos, dihidrofusidatos, derivados de ácidos grasos, quitosano, carbopol, agentes celulósicos, esteroides incluidos pero no limitados a alcoholes estructuralmente relacionados con los esteroides incluidos pero no limitados a colestanol, coprostanol, colesterol,

epicolesterol, ergosterol, ergocalciferol, o combinaciones de los mismos, almidón, dextrano, ciclodextrina, o combinaciones de los mismos.

5 En un aspecto, se administra a un paciente un corticosteroide tópico tal como, por ejemplo, budesonida o fluticasona.

Los H₂RA de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cimetidina, ranitidina, ebrotidina, pabutidina, lafutidina, loxitidina o famotidina. En un ejemplo no limitativo, el H₂RA es ranitidina.

10 Los PPI de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, omeprazol, hidroxiomeprazol, esomeprazol, tenatoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dontoprazol, habeprazol, perprazol, ransoprazol, pariprazol o leminoprazol. En un ejemplo no limitativo, el PPI es omeprazol.

15 Los pacientes a tratar con las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos a los que se ha diagnosticado ERGE. En algunas formas de realización, el paciente que padece ERGE padece ERNE. En otras formas de realización, el paciente que padece ERGE padece esofagitis erosiva (EE). En algunas formas de realización, el paciente que padece ERGE padece Esófago de Barrett. En otras formas de realización, el paciente que padece ERGE padece Esófago de Barret. Un paciente puede ser un adulto, un niño o un bebé. En un aspecto, un paciente es un niño menor de 16 años, menor a 12 años, menor de 8 años, menor de 6 años, inferior a 4 años o menor de 2 años. En un aspecto, un paciente es un bebé menor de un año, a menor de 6 meses o menor de 3 meses.

25 Una composición de la invención divulgada en el presente documento puede estar en una formulación de dosis unitaria para la administración oral a un paciente. En un aspecto, un H₂RA está presente en la dosis unitaria en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1 g. En algunas formas de realización, la cantidad de H₂RA presente en una dosis unitaria es de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 250 mg, o entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 100 mg. En algunas formas de realización, un PPI está presente en la dosis unitaria en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1,5 g. En determinadas formas de realización, un PPI está presente en una dosis unitaria en la cantidad de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 600 mg. En otro aspecto, se administra a dicho individuo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 15 mg o de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 5 mg (por ejemplo, aproximadamente 1-2 mg/día o aproximadamente 2-3 mg/día) de corticosteroide al día. En algunas formas de realización, el corticosteroide está presente en una dosis unitaria en una cantidad de entre aproximadamente 0,25 mg y aproximadamente 5 mg. En algunas formas de realización, la cantidad de corticosteroide administrado diariamente o en una dosis unitaria es de entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 3 mg. En otras formas de realización, la cantidad de corticosteroide presente en una dosis unitaria o administrado diariamente es de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 mg, o de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 mg, o de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 3 mg. En otros aspectos, la formulación de dosis unitaria incluye una combinación de un corticosteroide y un inhibidor de ácido, incluido pero no limitado a un H₂RA y/o un PPI.

45 En determinados aspectos, se administra a un paciente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 15 mg o de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 5 mg (por ejemplo, de aproximadamente un 0,1 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 2,5 mg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 0,375 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,5 mg o aproximadamente 2 mg) de corticosteroide al día. En algunas formas de realización, el corticosteroide está presente en una dosis unitaria en una cantidad de entre aproximadamente 0,25 mg y aproximadamente 5 mg. En algunas formas de realización, la cantidad de corticosteroide administrado diariamente o en una dosis unitaria es de entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 3 mg. En otras formas de realización, la cantidad de corticosteroide presente en una dosis unitaria o administrado diariamente es de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 mg, o de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 mg o de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 3 mg.

60 En algunas formas de realización, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica descrita en el presente documento en cualquier cantidad eficaz. En algunas formas de realización, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para reducir la inflamación o los síntomas de inflamación asociados a una enfermedad o afección inflamatoria del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) en comparación con el nivel de inflamación o síntomas de inflamación asociados a una enfermedad inflamatoria antes de la administración de la cantidad eficaz. En determinadas formas de realización, la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para mantener una reducción de la inflamación o los síntomas de inflamación conseguida de cualquier forma incluida, pero no limitada a, administrando una cantidad eficaz suficiente para conseguir tal reducción. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente

0,05 mg a aproximadamente 7,5 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 2,5 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,1 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3 mg o de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg. En formas de realización específicas, la cantidad eficaz de corticosteroide es aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,15 mg, aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,35 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,37 mg, aproximadamente 0,375 mg, aproximadamente 0,7 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,2 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,3 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5,5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6,5 mg, aproximadamente 7 mg o aproximadamente 7,5 mg o más. En determinadas formas de realización, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml de composición. En formas de realización específicas, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,02 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,04 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,03 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml o de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml. En formas de realización más específicas, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml.

En algunas formas de realización, el corticosteroide está seleccionado, a modo de ejemplo no limitativo, de entre budesonida, propionato de fluticasona y combinaciones de los mismos. En formas de realización específicas, el corticosteroide está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml o de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En formas de realización más específicas, la budesonida está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml o de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En otras formas de realización específicas, el propionato de fluticasona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,005 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml.

En algunas formas de realización, el volumen de una composición o dosis de una composición descrita en el presente documento es una cantidad suficiente para recubrir sustancialmente (por ejemplo, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de) la longitud esofágica de un individuo al que se administra la composición. En determinadas formas de realización, el volumen de una composición o una dosis de una composición descrita en el presente documento es de aproximadamente 0,05 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 1 ml/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,1 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,8 ml/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,2 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,6 ml/cm de longitud esofágica o de aproximadamente 0,3 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,5 ml/cm de longitud esofágica, en las que la longitud esofágica es la longitud esofágica del individuo al que se administra la composición. En algunas formas de realización, el volumen de una composición o dosis de una composición descrita en el presente documento se basa en la longitud esofágica de un individuo (por ejemplo, varón, mujer, o ambos) que está en el percentil 50 de altura para su edad. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el volumen de una composición o dosis de una composición descrita en el presente documento es de aproximadamente 0,05 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 1 ml/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,1 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,8 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,2 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,6 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,3 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,5 ml/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,32 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,41 ml/cm de longitud esofágica o de aproximadamente 0,3 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,46 ml/cm de longitud esofágica, en las que la longitud esofágica es la longitud esofágica de un individuo con una altura en el percentil 50 para la edad del individuo al que se administra la composición. En determinados casos, la longitud esofágica es la longitud esofágica real del individuo o se calcula basándose en la ecuación: longitud esofágica = 1,048(cm) + (0,167*altura(cm)). En determinados casos, por ejemplo, el percentil 50 de altura (CDC 2000) para niños varones de 2 años es 87 cm, de 3 años es 95 cm, de 4 años es 102 cm, de 5 años es 109 cm, de 6 años es 115 cm, de 7 años es 122 cm, de 8 años es 128 cm, de 9 años es 134 cm, de 10 años es 139 cm, de 11 años es 144 cm, de 12 años es 149 cm, de 13 años es 156 cm, de 14 años es 164 cm, de 15 años es 170 cm, de 16 años es 174 cm, de 17 años es 175 cm y de 18 años es 176 cm.

Además, en determinadas formas de realización, la cantidad de un agente terapéutico (por ejemplo, un corticosteroide tal como budesonida) en una composición o una dosis de una composición descrita en el presente documento es de aproximadamente 0,005 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,3 mg/cm de longitud

esofágica, de aproximadamente de 0,008 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,2 mg/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,01 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,15 mg/cm de longitud esofágica o de aproximadamente 0,015 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,1 mg/cm de longitud esofágica, en las que la longitud esofágica es la longitud esofágica del individuo al que se administra la composición.

5 En algunas formas de realización, el volumen de una composición o dosis de una composición descrita en el presente documento se basa en la longitud esofágica de un individuo (por ejemplo, varón, mujer, o ambos) que está en el percentil 50 de altura para su edad. Por lo tanto, en algunas formas de realización, la cantidad de un agente terapéutico (por ejemplo, un corticosteroide tal como budesonida) en una composición o dosis de una composición descrita en el presente documento es de aproximadamente 0,005 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 10 0,3 mg/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,008 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,2 mg/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,01 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,15 mg/cm de longitud esofágica, o de aproximadamente 0,015 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,1 mg/cm de longitud esofágica, en las que la longitud esofágica es la longitud esofágica de un individuo con una altura en el percentil 50 para la edad del individuo al que se administra la composición.

15 En algunas formas de realización, cualquier composición farmacéutica o dosis de una composición farmacéutica descrita en el presente documento se proporciona o administra en un volumen suficiente para proporcionar un bolo cuando se administra por vía oral a un individuo. En determinadas formas de realización, la composición tiene un volumen que no suministra sistémicamente cantidades excesivas del agente activo. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica o la dosis se proporciona en un volumen suficiente para proporcionar un bolo cuando se administra a un individuo, en el que el tamaño del bolo en el extremo distal del 20 esófago (por ejemplo, el tamaño del bolo antes, por ejemplo, inmediatamente antes, de entrar en o pasar el esfínter esofágico inferior) es inferior a un 90%, inferior a un 85%, inferior a un 80%, inferior a un 75%, inferior a un 70%, inferior a un 65%, inferior a un 60%, inferior a un 55%, inferior a un 50%, inferior a un 45%, inferior a un 40%, inferior a un 35%, inferior a un 30%, inferior a un 25%, inferior a un 20%, inferior a un 15%, inferior a un 10% o inferior a un 5% del tamaño del bolo que entra en el esófago (por ejemplo, el tamaño del bolo después, por ejemplo, inmediatamente después, de pasar el esfínter esofágico superior). En algunas formas de realización, el tamaño del bolo se determina como una medida de diámetro o de volumen. En determinadas formas de realización, el diámetro del esfínter puede determinarse utilizando técnicas de escintigrafía gamma. En formas de realización específicas, el 25 volumen de la composición o dosis se ajusta teniendo en cuenta la longitud y/o el diámetro del esófago del individuo al que se administra la composición o dosis.

30 En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un envase de unidades múltiples que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 180, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, aproximadamente 14, o aproximadamente 30 dosis unitarias de cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento. En formas de realización más específicas, cada dosis comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 25 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 20 ml, de aproximadamente 7 ml a aproximadamente 25 ml, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 20 ml, aproximadamente 15 ml, aproximadamente 20 ml, de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 7 ml, 40 aproximadamente 5 ml, de aproximadamente 8 ml a aproximadamente 12 ml o aproximadamente 10 ml. En formas de realización aún más específicas, cada dosis comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 7,5 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,5 mg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1,5 mg, 45 aproximadamente 0,375 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,5 mg o aproximadamente 2 mg de corticosteroides. En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporciona un envase de unidades múltiples que comprende de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 1.500 ml, de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 600 ml, aproximadamente 150 ml, 50 aproximadamente 300 ml, aproximadamente 600 ml o aproximadamente 1.200 ml de cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento. En formas de realización específicas, el envase multidosis comprende aproximadamente 330 ml o aproximadamente 55 ml de una composición descrita en el presente documento. En algunas formas de realización, un kit proporcionado en el presente documento comprende cualquier envase multidosis como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica como se describe en el presente documento (por ejemplo, en un volumen descrito) y un dispositivo de administración o de dosis medida 55 (por ejemplo, una jeringa, una taza, una cuchara, o similares). En formas de realización específicas, el dispositivo de administración se incorpora en el envase (por ejemplo, un nebulizador, un pulverizador, una bomba, o similares). En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica contenida dentro de cualquiera de los envases de unidades múltiples descrita en el presente documento es física y químicamente estable. La totalidad de cada patente, solicitud de patente, publicación y documento a los que se hace referencia en el presente documento se incorpora por referencia. La mención de las anteriores patentes, solicitudes de patente, publicaciones y documentos no es un reconocimiento de que ninguno de ellos sea una técnica anterior pertinente, ni constituye ningún reconocimiento en cuanto al contenido o la fecha de estas publicaciones o documentos.

60 A menos que se indique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece la

65

presente invención. Aunque puede utilizarse cualquier método y sistema similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la puesta en práctica o el ensayo de la presente invención, a continuación se describen los métodos, dispositivos y materiales.

5 La invención descrita ilustrativamente en el presente documento puede ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento no divulgado específicamente en el presente documento. Por lo tanto, por ejemplo, en cada caso en el presente documento cualquiera de las expresiones "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede sustituirse con cualquiera de las otras dos expresiones. Por lo tanto, los términos y expresiones que se han empleado se utilizan como términos de descripción y no de limitación, los equivalentes de las características mostradas y descritas, o porciones de los mismos, no quedan excluidos, y se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención.

15 Aunque en el presente documento se han mostrado y descrito formas de realización preferentes de la presente invención, resultará obvio para los expertos en la materia que tales formas de realización se proporcionan a modo de ejemplo solamente. A los expertos en la materia se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin alejarse de la invención. Debe entenderse que pueden emplearse diversas alternativas a las formas de realización de la invención descrita en el presente documento en la puesta en práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de las presentes reivindicaciones y sus equivalentes queden de ese modo incluidos.

20 Ejemplo 1:

25 Este ejemplo detalla la eficacia y seguridad del uso de budesonida una vez al día y dos veces al día en la inducción y el mantenimiento de la remisión de la actividad de la enfermedad en individuos (niños y/o adultos) con ERGE. Se administran dosis de 0 mg-1 mg, 1 mg-2 mg, 2 mg-3 mg, 3 mg-4 mg, 4 mg-5 mg y/o 5 mg-6 mg por dosis una vez al día o dos veces al día en volúmenes de 3, 5, 7, 10, 12, 15 o 17,5 ml. Se evalúa a un número de individuos (por ejemplo, 20 por frecuencia de dosis, cantidad y volumen de budesonida) para determinar los síntomas antes del tratamiento, durante el tratamiento y después del tratamiento. La administración se lleva a cabo durante 7 días, 14 días y 28 días. Las variables principales de valoración incluyen la resolución completa de la pirosis y la regurgitación (por ejemplo, no más de un día con pirosis o regurgitación leves durante los siete días anteriores al momento de la evaluación). Las variables secundarias de valoración incluyen: número de días con pirosis (diurna y nocturna); número de días con regurgitación (diurna y nocturna); número de días sin pirosis ni regurgitación (24 horas); puntuación compuesta de la frecuencia y gravedad de la pirosis y la regurgitación; tiempo hasta la resolución de los síntomas de pirosis/regurgitación; gravedad de los síntomas adicionales de ERGE; calidad de vida (evaluada utilizando PAGI-QOL frente a PGIC (Impresión Global del Paciente sobre los Cambios); resolución completa de la pirosis; resolución completa de la regurgitación; gravedad media de la pirosis (diurna y nocturna); gravedad media de la regurgitación (diurna y nocturna). Estos síntomas se puntúan (por ejemplo, asignando un 3 a los síntomas más graves, un 2 a los síntomas moderados, un 1 a los síntomas leves y un 0 a la ausencia de síntomas) y se utilizan para determinar la eficacia del tratamiento.

40 Referencias

45 1. Riddell, R H. The Biopsy Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease, 'Carditis,' and Barrett's Esophagus, and Sequelae of Therapy. The American Journal of Surgical Pathology (1996) 20(S1):S31-S50.

2. Fass, R *et al.* Gastroesophageal Reflux Disease - Should We Adopt a New Conceptual Framework? The American Journal of Gastroenterology (2002) 97(8):1901-1909.

50 3. Lembo, T *et al.* Inflammation of the gastro-oesophageal junction (carditis) in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease: a prospective study. Gut (1999) 45:484-488.

55 4. Haggitt, R C. Histopathology of Reflux - Induced Esophageal and Supraesophageal Injuries. The American Journal of Medicine (2000) 108(4A): 109S-111S.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide tópico para utilizarse en el tratamiento o mitigación de los síntomas de o la inflamación asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en un individuo, en la que el corticosteroide tópico es budesonida, fluticasona, furoato de mometasona, ciclesonida, beclometasona, desonida, o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una combinación de los mismos, mediante administración tópica al esófago del individuo.
- 10 2. Composición para utilizarse según la reivindicación 1, en la que la enfermedad por reflujo gastroesofágico es la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) o la esofagitis erosiva (EE).
- 15 3. Composición para utilizarse según la reivindicación 1, en la que se administran al individuo de 100 µg/día a 20 mg/día del corticosteroide.
- 20 4. Composición para utilizarse según la reivindicación 3, en la que se administran al individuo entre 250 µg/día y 5 mg día del corticosteroide.
- 25 5. Composición para utilizarse según la reivindicación 1, en la que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es resistente a un inhibidor de ácido.
- 30 6. Composición para utilizarse según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un H₂RA, un inhibidor de la bomba de protones (PPI), o una combinación de los mismos.
- 35 7. Composición para utilizarse según la reivindicación 6, en la que el H₂RA está seleccionado de entre cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina.
- 40 8. Composición para utilizarse según la reivindicación 6, en la que el H₂RA se administra en una cantidad de entre 1 mg y 500 mg.
- 45 9. Composición para utilizarse según la reivindicación 6, en la que el inhibidor de la bomba de protones está seleccionado de entre omeprazol, hidroxiomeprazol, esomeprazol, tenatoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dontoprazol, habeprazol, perprazol, ransoprazol, pariprazol, leminoprazol, S-tenatoprazol-Na y dexlansoprazol.
- 50 10. Composición para utilizarse según la reivindicación 6, en la que el inhibidor de la bomba de protones se administra en una cantidad de entre 1 mg y 600 mg.
- 55 11. Composición para utilizarse según la reivindicación 1, que comprende el corticosteroide y al menos un excipiente que aumenta la interacción del corticosteroide con el esófago del individuo.
- 60 12. Composición para utilizarse según la reivindicación 11, en la que la viscosidad de la composición es de 90 mPa.s a 600 mPa.s, en la que la viscosidad se mide a 25 grados Celsius y a una velocidad de cizalla de aproximadamente 13,2 seg⁻¹.
- 65 13. Composición para utilizarse según la reivindicación 1 o 12, en la que el excipiente es un potenciador de la viscosidad, un mucoadhesivo, un agente que aumenta la absorción, o una combinación de los mismos.
14. Composición para utilizarse según la reivindicación 11, en la que el excipiente está seleccionado de entre goma arábica, agar, silicato de aluminio y magnesio, alginato sódico, estearato sódico, *Fucus vesiculosus*, bentonita, carbómero, carragenina, carbopol, celulosa, celulosa microcristalina (MCC), *Ceratonia*, *Chondrus*, dextrosa, furcellarano, gelatina, goma ghatti, goma de guar, hectorita, lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de sterculia, goma de xantano, polietilenglicol (por ejemplo PEG 200-4500), goma de tragacanto, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(hidroxietilmetacrilato), oxipoligelatina, pectina, poligelina, povidona, carbonato de propileno, copolímero metil vinil éter/anhídrido maleico (PVM/MA), poli(metoxietilmetacrilato), poli(metoxietoxietilmetacrilato), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMC), dióxido de silicio, polivinilpirrolidona (PVP:povidona), una mezcla de dextrosa, maltodextrina y sucralosa, y combinaciones de los mismos.
15. Composición para utilizarse según la reivindicación 14, en la que el excipiente es una combinación CMC/MCC con una relación ponderal mixta de aproximadamente 11/89.
16. Composición para utilizarse según la reivindicación 1, en la que el corticosteroide se administra en una formulación de dosis unitaria para la administración oral.