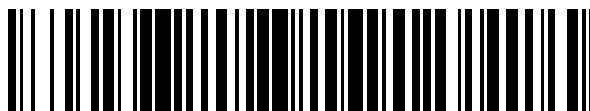


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 141**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 47/36** (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/US2008/083288**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2009 WO09064819**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2008 E 08848597 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2211896**

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

30 Prioridad:

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.03.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PHILLIPS, ELAINE y**  
**HILL, MALCOLM**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 660 141 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 gastrointestinal****DESCRIPCIÓN**

5

**Antecedentes de la invención**

10 Los trastornos de inflamación esofágica son cada vez más reconocidos tanto en adultos como en niños. Un ejemplo es la esofagitis eosinofílica (EE o EEO), que es un trastorno emergente y en rápido crecimiento caracterizado por niveles altos de eosinófilos en el esófago, así como hiperplasia de la zona basal. Se piensa que la EE o EEO está provocada, al menos en una subpoblación de pacientes, por alergias alimentarias o exposición a alérgenos en el aire (1-5, 44). El diagnóstico de la EE (EEO) se suele asociar con otros trastornos de hipersensibilidad, incluidos como asma, rinitis y otras sensibilidades de inhalación de alimentos y alérgenos en el aire (39-40). El diagnóstico a menudo se realiza, por ejemplo, en niños pequeños, y depende del hallazgo de 15 a 20 o más a 24 o más eosinófilos por campo de alta resolución (eos / hpf) en biopsias de la mucosa esofágica (6-12).

20 En paralelo con otros trastornos atópicos, la incidencia de EE (EEO) parece estar aumentando (15, 35). El trastorno puede presentarse con síntomas similares al reflujo, dolor y disfagia, síntomas clínicos similares a la presentación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico ("ERGE") (42). Los síntomas de EE (EEO) incluyen, por ejemplo, dolor abdominal, dolor en el pecho, asfixia, dificultad para tragar, falta de crecimiento, náuseas, reflujo no aliviado por la terapia antireflujo estándar, erupción cutánea o urticaria, vómitos y pérdida de peso. En una serie, el 15% de los pacientes EE (EEO) presentaban simultáneamente retraso en el desarrollo (45).

25 Aunque la EE (EEO) se diagnostica cada vez con mayor frecuencia en los países en desarrollo (7,8, 13-16), muchos aspectos de la enfermedad siguen sin estar claros, incluidas su etiología, historia natural y terapia óptima. Los síntomas de EE (EEO) con frecuencia son similares a los de ERGE e incluyen vómitos, disfagia, dolor e impactación alimentaria (8,14, 17-20). Sin embargo, el tratamiento de la EE (EEO) y del ERGE difieren y es importante distinguir entre ellos, particularmente ya que la EE (EEO) no tratada puede estar asociada con estenosis esofágica en el 10-30 % de los casos (14, 18, 20, 21). La superposición de los síntomas de ERGE y EE (EEO) es común; la falta de respuesta a un tratamiento alto con IBER para el ERGE puede ser una guía diagnóstica para la EE (EEO) (42). Con respecto al diagnóstico erróneo de EE (EEO) para el ERGE a menudo da como resultado un tratamiento retrasado para pacientes con EE. (42).

35 La terapia con esteroides sistémicos a largo plazo puede ocasionar importantes efectos secundarios sobre el crecimiento y el desarrollo óseo. Aunque se ha informado que el tratamiento con EL anticuerpo monoclonal anti-IL-5 tiene éxito en la EE, esta terapia actualmente no está aprobada para su uso en niños (36).

40 Los tratamientos actuales incluyen dietas de eliminación (22, 23) y fórmulas elementales (2, 24). La identificación de los verdaderos alérgenos alimentarios puede ser difícil y las fórmulas elementales a menudo son desagradables, lo que dificulta las intervenciones dietéticas (1, 22). Las técnicas improvisadas de inhalar y tragar pueden ser difíciles para los pacientes, especialmente los más pequeños, y especialmente los niños con retrasos en el desarrollo, con dificultades para funcionar de manera eficiente. Esto puede dar como resultado una dosis menos eficaz de un esteroide tópico administrado al esófago. El documento US 2007/0111978 divulga métodos y composiciones farmacéuticas para prevenir o aliviar los síntomas y la inflamación asociados con enfermedades inflamatorias que afectan al esófago.

**Sumario de la invención**

50 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral estable para su uso en el tratamiento o prevención de la inflamación del esófago o de síntomas asociados con la misma, comprendiendo la composición un corticosteroide, un vehículo líquido y un agente mucoadhesivo, comprendiendo el agente mucoadhesivo una maltodextrina y una carboximetilcelulosa (CMC), siendo la composición farmacéutica oral química y físicamente estable durante al menos un mes (por ejemplo, en condiciones ambientales, o en condiciones inertes, tales como bajo un gas inerte o vacío). En ciertas realizaciones, el corticosteroide es un corticosteroide tópicamente activo. En algunas realizaciones, el corticosteroide es budesonida. En algunas realizaciones, el corticosteroide es propionato de fluticasona.

60 En algunas realizaciones, cuando se administra una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento a un esófago, por ejemplo, mediante administración oral, al menos el 50 %, 20 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de la composición farmacéutica oral se adhiere o reside en el esófago durante al menos 15 segundos, o 1 minuto. En ciertas realizaciones, cuando se administra una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento al esófago, por ejemplo, mediante administración oral, al menos el 50 %, 20 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % del corticosteroide se adhiere o reside en el esófago durante al menos 15 segundos, o al menos 1 minuto. En algunas realizaciones, cuando se administra una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento al esófago, por ejemplo, mediante administración oral, al menos el 50 %, 20 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % del corticosteroide se adhiere al esófago o es

absorbido por el esófago durante al menos 15 segundos, o al menos 1 minuto, después de la aplicación de una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento, se administra al esófago, por ejemplo, mediante administración oral. En ciertas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica oral al esófago incluye la administración oral y / o la deglución de al menos parte de la composición farmacéutica oral o la dosis de la composición farmacéutica oral.

En ciertas realizaciones, el porcentaje en peso de una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento que se adhiere o reside en el esófago 15 segundos o 1 minuto después de la aplicación al esófago, por ejemplo, mediante administración oral, es mayor que el porcentaje en peso de una composición de control que se adhiere o reside sobre el esófago 15 segundos o 1 minuto después de la aplicación al esófago de la composición de control, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la cantidad de corticosteroides que se adhiere o reside en el esófago 15 segundos o 1 minuto después de la aplicación al esófago, por ejemplo, mediante administración oral, de una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento es mayor que la cantidad de corticosteroide que se adhiere al esófago o es absorbido por el esófago 15 segundos o 1 minuto después de la aplicación al esófago, por ejemplo mediante administración oral, de una composición de control. En algunas realizaciones, la cantidad de corticosteroides que se adhiere al esófago o es absorbido por el esófago 15 segundos o 1 minuto después de la aplicación al esófago, por ejemplo mediante administración oral, de una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento es mayor que la cantidad de corticosteroide que se adhiere al esófago o es absorbido por el esófago 15 segundos o 1 minuto después de la aplicación al esófago, por ejemplo, mediante administración oral, de una composición de control. En realizaciones específicas, una composición de control descrita en el presente documento comprende el mismo corticosteroide en la misma cantidad que está presente en la composición farmacéutica oral, y comprende aproximadamente 4 ml de una formulación acuosa (por ejemplo, una formulación de Pulmicort®) y 10 paquetes de Splenda® (distribuido por McNeil Nutritionals, LLC Fort Washington, PA 19034-2299) por cada 0.5 mg de corticosteroide.

También se desvelan en el presente documento agentes mucoadhesivos, incluidos un polisacárido mucoadhesivo, un carbopol. Los carbopol incluyen, a modo de ejemplo no limitante, un polímero de ácido acrílico reticulado, Carbopol Ultrez y Carbopol 974P. Otro agente mucoadhesivo descrito en el presente documento es un alginato, que puede ser, a modo de ejemplo no limitante, alginato de sodio LF120 y / o alginato de sodio H120L. El agente mucoadhesivo de la presente invención comprende una maltodextrina y una carboximetilcelulosa (CMC). En realizaciones específicas, la maltodextrina no aumenta sustancialmente la viscosidad de la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece de la maltodextrina). En realizaciones adicionales o alternativas, la maltodextrina se elige por sus propiedades mucoadhesivas (por ejemplo, su capacidad para impartir carácter mucoadhesivo sobre la composición farmacéutica oral). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oral comprende una segunda maltodextrina que aumenta la viscosidad de la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece de la segunda maltodextrina). En realizaciones específicas, la segunda maltodextrina no afecta sustancialmente a la característica mucoadhesiva de la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece de la segunda maltodextrina).

En algunas realizaciones, un agente mucoadhesivo utilizado en una composición farmacéutica oral desvelada en el presente documento imparte una viscosidad incrementada sobre la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece del agente mucoadhesivo). En otras realizaciones, el agente mucoadhesivo no aumenta sustancialmente la viscosidad de la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece del agente mucoadhesivo).

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento comprende adicionalmente un segundo agente mucoadhesivo. En realizaciones adicionales o alternativas, una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento comprende adicionalmente un agente potenciador de la viscosidad.

La composición farmacéutica de la presente invención es para su uso en el tratamiento o prevención de la inflamación gastrointestinal o de síntomas de la inflamación gastrointestinal en un individuo, en el que la inflamación gastrointestinal es inflamación esofágica. En realizaciones específicas, el individuo ha sido diagnosticado con esofagitis eosinofílica, una enfermedad inflamatoria intestinal que afecta al esófago, enfermedad de Crohn, patología gastrointestinal proximal (por ejemplo, en individuos que padecen hipofunción de la vesícula biliar), inflamación gastrointestinal eosinofílica, enfermedad celíaca, duodenitis eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagitis intermedia, hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas, vasos dilatados en papilas, esofagitis fúngica (por ejemplo, Candida, turoloopsis, Aspergillus histoplasma etc.), esofagitis viral (por ejemplo, HSV, CMV, V2V), esofagitis bacteriana (por ejemplo, tuberculosis, actinomicosis, sífilis), esofagitis corrosiva, esofagitis por radiación, esofagitis por quimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped, una enfermedad de la piel con afectación esofágica (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermolísis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson), enfermedad de Behçet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinofílica, enfermedad de Menetrier, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, esofagitis asociada a la enfermedad intestinal inflamatoria, gastritis parasitaria, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica / irritativa,

estenosis esofágicas persistentes / recurrentes de cualquier causa, incluyendo ingestión cáustica / irritativa, esofagitis inducida por pastillas, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación postoperatoria o gastroenteritis. En realizaciones más específicas, el individuo tiene esofagitis eosinofílica. En otras realizaciones específicas, el individuo ha sido diagnosticado con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) o esofagitis erosiva. En algunas realizaciones, la inflamación gastrointestinal es, a modo de ejemplo no limitante, inflamación del estómago y / o del intestino delgado, por ejemplo, gastroenteritis.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica para uso descrita en el presente documento comprende administrar (por ejemplo, por día o por dosis) a un individuo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg de corticosteroide, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de corticosteroide, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 5 mg de corticosteroide, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 4 mg de corticosteroide, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg de corticosteroide, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mg de corticosteroide, o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,5 mg de corticosteroide.

En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento se administra a un niño. En realizaciones específicas, el niño es menor de 19 años, menor de 16 años, menor de 12 años, menor de 8 años, menor de 6 años, menor de 4 años o menor de 2 años. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento se administra a un adulto.

### Breve descripción de los dibujos

Las nuevas características de la invención se exponen, en particular, en las reivindicaciones adjuntas. Puede obtenerse una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que expone formas de realización ilustrativas, en las que se usan los principios de la invención y sus figuras adjuntas.

La figura 1 ilustra la cantidad porcentual de composición presente en el esófago en función del tiempo después de la administración oral (midiendo la cantidad de radiomarcador presente en el esófago).

### Descripción detallada de la invención

También se desvelan en el presente documento composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de los síntomas y la inflamación asociados con enfermedades inflamatorias que afectan al tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, el estómago y / o el tracto digestivo. La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales estables para su uso en el tratamiento o prevención de la inflamación esofágica o los síntomas asociados con ella en un individuo. En ciertas realizaciones, el corticosteroide se administra por vía oral a un individuo en asociación con al menos un excipiente para aumentar la característica mucoadhesiva de la composición (un agente mucoadhesivo). La composición farmacéutica de la invención comprende un corticosteroide, un agente mucoadhesivo y un vehículo líquido. En realizaciones adicionales o alternativas, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la característica mucoadhesiva incrementada de la composición permite que la composición esté en contacto con el esófago durante un período de tiempo prolongado después de la administración.

En ciertas realizaciones, 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), en al menos 1,02 veces, en al menos 1,05 veces, en al menos 1,1 veces, en al menos 1,2 veces, en al menos 1,25 veces, en al menos 1,5 veces, en al menos 2 veces, en al menos 3 veces, en al menos 4 veces o en al menos 5 veces. En ciertas realizaciones, la mayor 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 1,2 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 después del paso del bolo de la composición que se traga. En ciertas realizaciones, 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 composición con la superficie del tracto gastrointestinal. En ciertos casos, la interacción incrementada de la composición se mide como una función de la cantidad de composición presente en una porción seleccionada o dirigida del tracto gastrointestinal, tal como el esófago (por ejemplo, medida después de que el bolo ha pasado por el esófago, que puede ser de 5 segundos, 6 segundos, 7 segundos, 8 segundos, 9 segundos, 10 segundos, 11 segundos, 12 segundos, 13 segundos, 14 segundos, 15 segundos o similares después de ingerir inicialmente al menos una parte de la composición). En casos específicos, la cantidad de composición presente en el esófago se mide de cualquier manera adecuada, por ejemplo, radiomarcando la composición y midiendo la cantidad de la composición en el esófago utilizando gammagrafía. Un aumento en la interacción de la composición con la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) puede medirse midiendo el tiempo de retención del material a lo largo de una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago), en el que el tiempo de retención aumenta en presencia de los excipientes en comparación con su ausencia. En otra realización, se puede medir una interacción incrementada mediante la disminución de las manifestaciones fisiológicas o los

síntomas de la enfermedad o dolencia a tratar, incluida una disminución en los recuentos totales de eosinófilos en una muestra diana-

5 En un aspecto de la invención, el uso de los excipientes puede actuar disminuyendo la cantidad de agentes activos necesarios para provocar una respuesta en ausencia de los excipientes. En algunas realizaciones, los excipientes pueden disminuir la cantidad de corticosteroide utilizado. De acuerdo con esto, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden proporcionar una ventaja adicional de disminuir la cantidad de agente activo necesario para tratar sujetos afectados por enfermedades inflamatorias que afectan al tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, el estómago y / o el tracto digestivo.

10 En ciertas realizaciones, se utiliza un agente activo en una composición farmacéutica descrita en el presente documento que se beneficiaría de una mayor interacción con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, un corticosteroide tópicamente activo).

15 Un individuo adecuado para el tratamiento con las composiciones desveladas en el presente documento puede, por ejemplo, haber sido diagnosticado con una enfermedad o afección, incluyendo esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias intestinales que afectan al esófago, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, patología gastrointestinal proximal (por ejemplo, un individuo que sufre hipofunción de la vesícula biliar), inflamación gastrointestinal eosinofílica, enfermedad celíaca, duodenitis eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagitis intermedia, hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas, vasos dilatados en papilas, esofagitis fúngica (por ejemplo, Candida, turoloplisis, Aspergillus histoplasma etc.), esofagitis viral (por ejemplo, HSV, CMV, V2V), esofagitis bacteriana (por ejemplo, tuberculosis, actinomicosis, sífilis), esofagitis corrosiva, esofagitis por radiación, esofagitis por quimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped, una enfermedad de la piel con afectación esofágica (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermolísis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson), enfermedad de Behçet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinofílica, enfermedad de Menetrier, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, esofagitis asociada a la enfermedad intestinal inflamatoria, gastritis parasitaria, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica / irritativa, estenosis esofágicas persistentes / recurrentes de cualquier causa, incluyendo ingestión cáustica / irritativa, esofagitis inducida por pastillas, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación postoperatoria o gastroenteritis. La composición también se puede usar en el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales, incluyendo úlceras de estómago y duodenales, trastornos de descarga ácida hiperactivos, tales como el síndrome de Zollinger-Ellison y trastornos laríngeos.

35 Un individuo adecuado para el tratamiento con las composiciones desveladas en el presente documento puede, por ejemplo, haber sido diagnosticado con una enfermedad o afección, incluyendo esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias intestinales que afectan al esófago, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, patología gastrointestinal proximal (por ejemplo, un individuo que sufre hipofunción de la vesícula biliar), inflamación gastrointestinal eosinofílica, enfermedad celíaca, duodenitis eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagitis intermedia, hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas, vasos dilatados en papilas, esofagitis fúngica (por ejemplo, Candida, turoloplisis, Aspergillus histoplasma etc.), esofagitis viral (por ejemplo, HSV, CMV, V2V), esofagitis bacteriana (por ejemplo, tuberculosis, actinomicosis, sífilis), esofagitis corrosiva, esofagitis por radiación, esofagitis por quimioterapia, obstrucción de la salida gástrica eosinofílica e inflamación relacionada, enfermedad de injerto contra huésped, una enfermedad de la piel con afectación esofágica (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermolísis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson), enfermedad de Behçet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinofílica, enfermedad de Menetrier, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, esofagitis asociada a la enfermedad intestinal inflamatoria, gastritis parasitaria, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica / irritativa, estenosis esofágicas persistentes / recurrentes de cualquier causa, incluyendo ingestión cáustica / irritativa, esofagitis inducida por pastillas, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación postoperatoria o gastroenteritis. La composición también se puede usar en el tratamiento de individuos diagnosticados con otros trastornos gastrointestinales, incluyendo úlceras de estómago y duodenales, trastornos de descarga ácida hiperactivos, tales como el síndrome de Zollinger-Ellison y trastornos laríngeos. En algunas realizaciones, las composiciones desveladas en el presente documento se usan para tratar individuos diagnosticados con otros trastornos gastrointestinales, incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, esófago de Barrett, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) o esofagitis erosiva. En algunas realizaciones, las composiciones para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de la inflamación o síntomas de inflamación incluyen tratar cualquiera de los trastornos gastrointestinales descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones, estos comprenden administrar por vía oral a dicho individuo composiciones que contienen corticosteroides descritas en el presente documento.

60 Las composiciones proporcionadas en el presente documento son para tratar, prevenir y aliviar cualquier estado inflamatorio o maligno crónico que afecta al tracto gastrointestinal, tal como el esófago, y responde a la terapia con esteroides. Las composiciones de la presente invención son útiles, por ejemplo, para tratar, prevenir y aliviar la inflamación y / o síntomas y se asocian con esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias intestinales que afectan al esófago, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, patología gastrointestinal proximal (por ejemplo, un individuo que sufre hipofunción de la vesícula biliar), inflamación gastrointestinal eosinofílica, enfermedad celíaca, duodenitis eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagitis

intermedia, hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas, vasos dilatados en papilas, esofagitis fúngica (por ejemplo, Candida, turoloopsis, Aspergillus histoplasma etc.), esofagitis viral (por ejemplo, HSV, CMV, V2V), esofagitis bacteriana (por ejemplo, tuberculosis, actinomicosis, sífilis), esofagitis corrosiva, esofagitis por radiación, esofagitis por quimioterapia, obstrucción de la salida gástrica eosinofílica e inflamación relacionada, enfermedad de injerto contra huésped, una enfermedad de la piel con afectación esofágica (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermólisis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson), enfermedad de Behçet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinofílica, enfermedad de Menetrier, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, esofagitis asociada a la enfermedad intestinal inflamatoria, gastritis parasitaria, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica / irritativa, estenosis esofágicas persistentes / recurrentes de cualquier causa, incluyendo ingestión cáustica / irritativa, esofagitis inducida por pastillas, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación postoperatoria y gastroenteritis. Las composiciones desveladas el presente documento también son útiles para tratar, prevenir o aliviar los síntomas y / o la inflamación asociados con otras enfermedades o afecciones del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el tracto gastrointestinal superior, donde es beneficioso apuntar a un sitio diana concreto, en lugar de proporcionar terapia sistémica. Tal como se usa en el presente documento, la inflamación y / o los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad desvelados en el presente documento incluyen inflamación y / o síntomas asociados, causados y / o resultantes del trastorno o enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el uso de los términos "un", "una" y "el/la" incluye realizaciones tanto en singular como en plural. Tal como se usa en el presente documento, el término "individuo" incluye cualquier animal. En algunas realizaciones, el animal es un mamífero. En ciertas realizaciones, el mamífero es un ser humano. En realizaciones específicas, el humano es un adulto. En otras realizaciones, el ser humano es un niño (por ejemplo, un niño menor de 12 años o un niño menor de 6 años). En determinadas realizaciones, el ser humano es un bebé. Tal como se usa en el presente documento, la frase "método de tratamiento" o "método para tratar" puede, en algunas realizaciones, abarcar métodos para prevenir, reducir las incidencias, proporcionar tratamiento profiláctico, tratar y aliviar. Tal como se usa en el presente documento, la frase "una cantidad efectiva" y "una cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad suficiente para provocar un cambio en los síntomas o inflamación asociados con trastornos gastrointestinales, incluyendo inflamación esofágica, esofagitis eosinofílica, ERGE, ERNE o esofagitis erosiva. Tal como se usa en el presente documento, el término "o" incluye "y" y "o".

Tal como se usa en el presente documento, la frase "tratar enfermedades inflamatorias que afectan a esófago" incluye tratar los síntomas de tales enfermedades y tratar la inflamación asociada con las enfermedades.

En ciertas realizaciones, tal como se usa en el presente documento, aumentar o afectar "sustancialmente" incluye aumentar o desviar, respectivamente, en una cantidad de, a modo de ejemplo no limitante, aproximadamente 10 %, 5 %, 3 %, 2 % o 1 %.

### Composiciones

En ciertas realizaciones, los corticosteroides usados en el presente documento invención incluyen esteroides tópicos incluyendo, por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona. En algunas realizaciones, los corticosteroides se seleccionan de, a modo de ejemplo no limitante, aclometasona, amcinomida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortivazol, deflazacort, deoxicorticosterona, desonida desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, flucorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluticasona, fuprednideno, formocortal, halcinonida, halometasona, aceponato de hidrocortisona, buteptrato hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarato, prednisona, prednisolona, predinlideno, remexolona, tixocortol, triamcinolona y ulobetasol, y combinaciones, sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos. En una realización específica, el corticosteroide es budesonida. En otra realización, el corticosteroide es un éster de fluticasona, por ejemplo, propionato de fluticasona.

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de los síntomas de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal y la inflamación asociada con las mismas, incluyendo el tracto gastrointestinal superior (por ejemplo, el esófago). En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas para su uso en la prevención o el alivio de los síntomas de reflujo gastrointestinal y un aumento en el pH gástrico, que están asociados con enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, incluido el esófago.

En ciertas realizaciones, un corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona) que se administra en forma oral, en una formulación con características mucoadhesivas aumentadas, se administra, por ejemplo, en el esófago a una dosis eficaz para reducir la inflamación del esófago.

La composición farmacéutica oral de la invención comprende un corticosteroide y un agente mucoadhesivo. En varios aspectos, un corticosteroide de ejemplo budesonida, 16,17-(butilidenebis(oxi))-11,21-dihidroxi-, (11-β,16-α)-

pregna-1,4-dieno-3,20-diona, o propionato de fluticasona, S-(fluorometil)6 $\alpha$ ,9-difluorov11 $\beta$ -17vdihidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotoiato, 17 propionato o éster de S-(fluorometilo) de ácido ((6 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(1-oxopropoxi)androsta-1,4-dieno-17-carbotoiico.

5 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento y usadas en el presente documento comprenden uno o más excipientes. Los excipientes útiles en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, agentes mucoadhesivos, agentes potenciadores de la viscosidad, aglutinantes, cargas, lubricantes, disolventes, agentes de suspensión, agentes aromatizantes, colorantes, edulcorantes, conservantes, antioxidantes, agentes tampón, humectantes, agentes quelantes. Tensioactivos.

10 En ciertas realizaciones, el o los corticosteroides utilizados en el presente documento se utilizan como partículas (por ejemplo, partículas de corticosteroides suspendidas o dispersadas en un medio acuoso). En realizaciones específicas, las partículas son micropartículas. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 50 micrómetros. En realizaciones específicas, las micropartículas tienen un diámetro medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 20 micrómetros. En ciertas realizaciones, al menos el 95 %, al menos el 98 %, o al menos el 99 % de las micropartículas tienen un diámetro de menos de 10 micrómetros.

20 En algunas realizaciones, una composición o formulación descrita en el presente documento comprende menos del 50 % p / p, menos del 40 % p / p, menos del 30 % p / p, menos del 20 % p / p, menos del 10 % p / p, menos del 8 % p / p, menos del 6 % p / p, menos del 5 % p / p, menos del 4 % p / p, menos del 3 % p / p, menos del 2 % p / p, o aproximadamente 2 % p / p, menos de 1 % p / p, menos de 0,5 % p / p, menos de 0,3 % p / p, menos de 0,2 % p / p, o aproximadamente 0,2 % p / p de partículas no disueltas. En ciertas realizaciones, una composición o formulación descrita en el presente documento está sustancialmente libre de partículas que no sean corticosteroides.

25 En algunas realizaciones, el corticosteroide activo descrito en el presente documento está sustituido con otro agente activo. En ciertas realizaciones, el agente activo es un agente terapéutico que tiene como objetivo el esófago, por ejemplo, para tratar la inflamación del esófago, la mucositis, el cáncer de esófago, infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas o fúngicas) del esófago, heridas esofágicas y / o contusiones, o similares. En algunas realizaciones, el agente activo es un agente terapéutico que se absorbe sistémicamente a través del esófago. En realizaciones específicas, el agente terapéutico que se absorbe sistémicamente a través del esófago es un agente que se degrada o pierde su eficacia en parte cuando está en el estómago, por ejemplo, un péptido terapéutico.

35 Los agentes mucoadhesivos desvelados en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, un polímero de polivinilpirrolidona soluble (PVP), un carbopol, un poli(ácido acrílico) reticulado (por ejemplo, Carbopol 974P), un homopolímero de carbómero, un copolímero de carbómero, un polímero carboxifuncional reticulado, fibroso, hinchable en agua pero insoluble en agua, un polisacárido mucoadhesivo (por ejemplo, una goma de polisacárido hidrófilo), una o más maltodextrinas, alginato, un gel de goma de alginato reticulado, un polímero de vinilo policarboxilado dispersable en agua. También se describe en el presente documento un agente mucoadhesivo que es un carbopol. También se describen en el presente documento agentes mucoadhesivos seleccionados de Carbopol 974P, Carbopol Ultrez 10, alginato de sodio LF120 y alginato de sodio H120L. Como se usa en el presente documento, un agente mucoadhesivo es un agente que se adhiere a una superficie gastrointestinal (por ejemplo, uno o ambos de un epitelio o mucosa gastrointestinal). También se describe en el presente documento un agente mucoadhesivo que es una celulosa. El agente mucoadhesivo de la presente invención comprende una maltodextrina y una carboximetilcelulosa (CMC), por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC). Otros agentes mucoadhesivos desvelados en el presente documento incluyen celulosa microcristalina (MCC) o una combinación de CMC y MCC. En un ejemplo no limitante, el agente mucoadhesivo comprende una combinación de MCC y CMC (por ejemplo, Avicel RC-591). En algunas realizaciones, la combinación de 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, 1 mg / ml a aproximadamente 75 mg / ml, o aproximadamente 5 mg / ml a aproximadamente 40 mg / ml. En ciertas realizaciones, la relación en peso mixta CMC / MCC está 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 realización específica, la CMC es NaCMC y la relación en peso mixta CMC / MCC es aproximadamente 11/89.

55 La composición de la invención comprende tanto una CMC (por ejemplo, una mezcla de CMC / MCC) y maltodextrina. En ciertas realizaciones, la combinación de una CMC (por ejemplo, una mezcla de CMC / MCC) y maltodextrina proporciona un tiempo de residencia aumentado en una superficie afectada o dirigida del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), cuando se compara con una composición que tiene una cantidad similar de la CMC (por ejemplo, una mezcla de CMC / MCC) o maltodextrina sola.

60 En ciertas realizaciones, el agente mucoadhesivo 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 ciertos aspectos, el equivalente de dextrosa de una maltodextrina específica puede afectar a la viscosidad, la higroscopicidad, el dulzor, la humectación, la plasticidad, la solubilidad y / o la mucoadhesividad de la maltodextrina. Por lo tanto, en diversas realizaciones, se selecciona una maltodextrina en base al carácter específico que se desea impartir sobre la composición farmacéutica descrita en el presente

- documento. En ciertas realizaciones, 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 maltodextrina). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oral comprende una segunda maltodextrina que aumenta la viscosidad de la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece de la segunda maltodextrina). En realizaciones específicas, la segunda maltodextrina que no afecta sustancialmente a la característica mucoadhesiva de la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece de la segunda maltodextrina).
- En algunas realizaciones, el agente mucoadhesivo no aumenta sustancialmente la viscosidad de la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece del agente mucoadhesivo). En realizaciones adicionales o alternativas, el agente mucoadhesivo se elige por sus propiedades mucoadhesivas (por ejemplo, su capacidad para impartir carácter mucoadhesivo sobre la composición farmacéutica oral).
- En algunas realizaciones, un agente mucoadhesivo utilizado en una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento imparte una viscosidad incrementada sobre la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece del agente mucoadhesivo). En otras realizaciones, el agente mucoadhesivo no aumenta sustancialmente la viscosidad de la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece del agente mucoadhesivo).
- En algunas realizaciones, se elige y se usa al menos un agente mucoadhesivo en la composición farmacéutica, por lo que la adición del al menos un agente mucoadhesivo no aumenta sustancialmente la viscosidad de la composición farmacéutica oral resultante (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece del agente mucoadhesivo).
- En algunas realizaciones, se elige y se usa al menos dos agentes mucoadhesivos en la composición farmacéutica, por lo que la adición del al menos dos agentes mucoadhesivos no aumenta sustancialmente la viscosidad de la composición farmacéutica oral resultante (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece del agente mucoadhesivo). En algunas realizaciones, al menos un agente mucoadhesivo, si se toma solo en la composición farmacéutica aumentaría la viscosidad de la composición farmacéutica, pero tomado junto con todos los componentes en la composición farmacéutica, no aumenta sustancialmente la viscosidad de la composición farmacéutica oral resultante (por ejemplo, en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece del al menos un agente mucoadhesivo).
- La unidad en el SI para el centipoise (cP) es el mili pascal segundo (mpas.s), que es numéricamente idéntico. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición es al menos aproximadamente 2 centipoises (cP), al menos aproximadamente 5 cP, al menos aproximadamente 10 cP, al menos aproximadamente 20 cP, al menos aproximadamente 25 cP, al menos aproximadamente 35 cP, a al menos aproximadamente 40 cP, al menos aproximadamente 50 cP, al menos aproximadamente 200 cP, o al menos aproximadamente 225 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición es al menos aproximadamente 100 cP. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la composición, medida a 25 grados Celsius, es de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 250,000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 70,000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 25,000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 10,000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 3.000 cP o aproximadamente 50 cP a aproximadamente 2.000 cP. En un aspecto, la viscosidad de la composición, medida a 25 grados Celsius, es de aproximadamente 25 centipoise (cP) a aproximadamente 800 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 800 o aproximadamente 300 cP a aproximadamente 800 cP (por ejemplo, medida mediante un Viscosímetro Brookfield). En otro aspecto, la viscosidad de la composición 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 realizaciones específicas, la viscosidad de la formulación es de aproximadamente 30 cP, aproximadamente 100 cP, aproximadamente 200 cP, aproximadamente 300 cP, aproximadamente 400 cP, aproximadamente 500 cP o aproximadamente 250.000 cP (por ejemplo, tal como se mide con un viscosímetro Brookfield a 25 grados Celsius equipado con un adaptador ultrabajo).
- En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición se mide a temperatura ambiente (aproximadamente 25 grados C) con una velocidad de cizallamiento de aproximadamente  $13,2 \text{ segundos}^{-1}$ . En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición que tiene una viscosidad en condiciones tales que es al menos aproximadamente 2 centipoises (cP), al menos aproximadamente 5 cP, al menos aproximadamente 10 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 alrededor de 400 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición en tales condiciones es de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 250,000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 70,000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 25,000 cP, aproximadamente 50



- cP a aproximadamente 10.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 3.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 2.000 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 250.000 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 70.000 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 25.000 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 10.000 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 3.000 cP, o alrededor de 250 cP a alrededor de 2.000 cP. En un aspecto, la viscosidad de la composición, medida a 25 grados Celsius, es de aproximadamente 25 centipoise (cP) a aproximadamente 800 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 800, o de aproximadamente 300 cP a aproximadamente 800 cP (por ejemplo, medida mediante un viscosímetro Brookfield). En otro aspecto, la viscosidad de la composición en dichas 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 realizaciones específicas, la viscosidad de la formulación medida en dichas condiciones es de 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.
- 15 En realizaciones específicas, la viscosidad de composición se mide a temperatura ambiente (aproximadamente 25 grados C) con una velocidad de cizalladura de aproximadamente  $15 \text{ s}^{-1}$  (por ejemplo, con un espacio entre el husillo y la pared de la cámara de muestra de aproximadamente 6 mm o más). En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición que tiene una viscosidad en condiciones tales que es 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 realizaciones, 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.
- 25 El agente mucoadhesivo usado en cualquier composición descrita en el presente documento comprende una maltodextrina.

En ciertas realizaciones, el agente mucoadhesivo se disuelve sustancialmente o al menos parcialmente en un vehículo líquido. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica oral 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 ciertos 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 la composición, menos de 1 g de maltodextrina/ml de la composición, menos de 0,5 g de maltodextrina/ml de la composición, menos de 0,25 g/ml de maltodextrina/ml de la composición, de aproximadamente 0,05 g de maltodextrina/ml de la composición a aproximadamente 0,5 g de maltodextrina/ml de la composición, de aproximadamente 0,05 g de maltodextrina/ml de la composición a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina/ml de la composición, de aproximadamente 0,05 g de maltodextrina/ml de la composición a aproximadamente 0,3 g de maltodextrina/ml de la composición, de aproximadamente 0,1 g de maltodextrina/ml de la composición a aproximadamente 0,5 g de maltodextrina/ml de la composición, de aproximadamente 0,1 g de maltodextrina/ml de la composición a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina/ml de la composición, de aproximadamente 0,1 g de maltodextrina/ml de la composición a aproximadamente 0,3 g de maltodextrina/ml de la composición, de aproximadamente 0,2 g de maltodextrina/ml de la composición a aproximadamente 0,5 g de maltodextrina/ml de la composición, de aproximadamente 0,2 g de maltodextrina/ml de la composición a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina/ml de la composición, o de aproximadamente 0,2 g de maltodextrina/ml de la composición a aproximadamente 0,3 g de maltodextrina/ml de la composición. En algunas realizaciones, la maltodextrina se disuelve sustancialmente en el vehículo líquido. En ciertas realizaciones, la maltodextrina tiene un equivalente de dextrosa (DE) mayor que 4, mayor que 5, mayor que 10, mayor que 11, mayor que 12, mayor que 13, mayor que 14, mayor que 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 realizaciones específicas, la primera maltodextrina tiene un DE 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 DE de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 12 a aproximadamente 19, o de aproximadamente 13 a aproximadamente 18. En algunas realizaciones, al menos una maltodextrina utilizada en una composición descrita en el presente documento tiene un peso molecular suficientemente alto para aumentar la solubilidad de un corticosteroide o para aumentar la capacidad de suspensión de una partícula de corticosteroide.

En algunas realizaciones, se describen agentes mucoadhesivos en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 6.638,521, 6.562,363, 6.509,028, 6.348,502, 6.306,789, 5.814,330 y 4.900,552.

En el presente documento también se describen agentes mucoadhesivos que son al menos dos componentes particulados seleccionados de entre dióxido de titanio, dióxido de silicio y arcilla. En algunas realizaciones, cuando la composición no se diluye adicionalmente con ningún líquido antes de la administración, el nivel de dióxido de silicio es de aproximadamente 3 % a aproximadamente 15 %, en peso de la composición. En ciertas realizaciones, el dióxido de silicio se selecciona de entre, a modo de ejemplo no limitante, dióxido de silicio ahumado, dióxido de

silicio precipitado, dióxido de silicio coacervado, dióxido de silicio en gel y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la arcilla se selecciona de entre, a modo de ejemplo no limitante, minerales de caolín, minerales de serpentina, esmectitas, illita o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, la arcilla se selecciona de entre, a modo de ejemplo no limitante, laponita, bentonita, hectorita, saponita, montmorillonita o mezclas de las mismas.

5 En ciertas realizaciones, el agente mucoadhesivo se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar la exposición del corticosteroide a una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) durante un período de tiempo suficiente tal que los síntomas y / o la inflamación asociados con enfermedades inflamatorias que afectan al tracto gastrointestinal (por ejemplo, del esófago, el estómago y / o el tracto digestivo) se reducen después de la administración de la forma de dosificación oral que contiene corticosteroide como administración de una sola dosis o de dosis múltiples.

15 En algunas realizaciones, el agente mucoadhesivo se selecciona y selecciona en una cantidad suficiente para hacer que la composición farmacéutica que contiene corticosteroides se adhiera o resida sobre una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) durante 5 segundos, 10 segundos, 15 segundos, 30 segundos, 45 segundos o 1 minuto después de la aplicación a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago), tal como mediante administración oral. En ciertas realizaciones, el agente mucoadhesivo se selecciona y selecciona en una cantidad suficiente para provocar que la composición que contiene corticosteroides se adhiera o resida sobre la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) durante 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 aplicación a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago). En algunas realizaciones, la cantidad de composición que contiene corticosteroides que se adhiere a una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) durante 5 segundos, 10 segundos o 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 18, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos es al menos 1 %, al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 4 %, al menos 5 %, al menos 6 %, al menos 7 %, al menos 8 %, al menos 9 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 95 % en peso después de la administración a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago). En realizaciones específicas, al menos el 50 % de la composición farmacéutica se adhiere o reside en la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) durante al menos 1 o al menos 15 minutos después de la aplicación a la superficie del tracto gastrointestinal. (por ejemplo, la superficie del esófago).

35 En ciertas realizaciones, el agente mucoadhesivo se selecciona y selecciona en una cantidad suficiente para provocar que la composición que contiene corticosteroides se adhiera y/o se absorba en una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) tras 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 después de la aplicación a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago), tal como mediante administración oral. En algunas realizaciones, la cantidad de corticosteroide que se adhiere y/o se absorbe en la superficie del tracto gastrointestinal (es decir, la suma de la cantidad que se adhiere o reside en el esófago y la cantidad absorbida por el tracto gastrointestinal inflamado) 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 es al menos 1 %, al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 4 %, al menos 5 %, al menos 6 %, al menos 7 %, al menos 8 %, al menos 9 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 95 % en peso después de la administración a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago). En algunas realizaciones, al menos el 50 % del corticosteroide se adhiere y/o se absorbe en la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) durante al menos 1 o al menos 15 minutos después de la aplicación a la superficie del tracto gastrointestinal. (por ejemplo, la superficie del esófago).

50 En realizaciones específicas, después de la administración oral de una composición descrita en el presente documento en el esófago (por ejemplo, después de la deglución o consumo inicial de la composición), al menos 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 la composición administrada está presente en el esófago (por ejemplo, medido por gammagrafía) 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 después de la aplicación de la composición al esófago. En ciertos casos, incluso pequeñas diferencias (por ejemplo, aumentos) en los tiempos de adherencia (por ejemplo, tiempos de residencia) entre las formulaciones pueden dar como resultado resultados o mejoras terapéuticamente significativas o clínicamente significativas.

60 En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de composición que contiene corticosteroides que se adhiere o reside en la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) después de 5, 10, 15, 30 o 45 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 es mayor que (por ejemplo, más de 1,1x, 1,2x), 1,3x, 1,4x, 1,5x, 2x, 3x, 4x, 5x) el porcentaje en peso de una composición de control que se adhiere a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago). En ciertas realizaciones, la composición de control contiene la misma cantidad de corticosteroide, 4 ml de formulación acuosa y 10 paquetes de Splenda® (distribuido por McNeil Nutritionals, LLC Fort Washington, PA 19034-2299) por cada 0,5 mg, 1 mg o 2 mg de corticosteroide (por ejemplo, 2 Respules de Pulmicort®, cada uno una suspensión de 2 ml que

contiene 0,25 mg, 0,5 mg o 1 mg de budesonida micronizada). Por ejemplo, en algunas realizaciones para una composición farmacéutica que contiene budesonida, la composición de control contiene 4 ml de Pulmicort® y 10 paquetes de Splenda®. En algunas realizaciones, la composición de control contiene la misma cantidad de corticosteroide, 8 ml de formulación acuosa y 20 paquetes de Splenda® (los paquetes de Splenda® comprenden aproximadamente 1 g y están distribuidos por McNeil Nutritionals, LLC Fort Washington, PA 19034-2299) por cada 0,5 mg, 1 mg o 2 mg de corticosteroide (por ejemplo, 4 Respules de Pulmicort®, cada uno una suspensión de 2 ml que contiene 0,25 mg, 0,5 mg o 1 mg de budesonida micronizada). En ciertas realizaciones, la composición de control comprende el mismo volumen y el mismo corticosteroide en la misma cantidad que la presente en la composición farmacéutica oral estable, y tiene una viscosidad de aproximadamente 1 cP a 25 °C y una velocidad de cizallamiento de aproximadamente 13,2 s<sup>-1</sup> (por ejemplo, Respules of Pulmicort®). Las formulaciones descritas en el presente documento como composiciones de control también se contemplan en el presente documento. El porcentaje en peso de la composición que contiene corticosteroides que se adhiere o reside en la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) se puede determinar dividiendo la cantidad de composición que contiene corticosteroides que se adhiere a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) por la cantidad total de composición que contiene corticosteroides que se administró a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) y multiplicando el resultado por 100 %. Asimismo, el porcentaje en peso de la composición de control que se adhiere a una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) se puede determinar dividiendo la cantidad de la composición de control que se adhiere a una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) por la cantidad total de la composición de control que se administró a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) y multiplicando el resultado por 100 %. En algunas realizaciones, la cantidad de composición de corticosteroide que se adhiere o es absorbido por la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) después de 5, 10, 15, 30 o 45 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 es mayor que (por ejemplo, más de 1,1x, 1,2x, 1,3x, 1,4x, 1,5x, 2x, 3x, 4x, 5x) una composición de control que contiene la misma cantidad de corticosteroide, por ejemplo, 4 ml de formulación acuosa y 10 paquetes de Splenda® por cada 0,5 mg o 1 mg de corticosteroide. Un paquete de Splenda® contiene aproximadamente un gramo de una mezcla que comprende dextrosa, maltodextrina y sucralosa.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento tiene una mayor característica mucoadhesiva y una viscosidad disminuida cuando se compara con una composición de control que contiene la misma cantidad de corticosteroide. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento tiene una característica mucoadhesiva sustancialmente similar y una viscosidad disminuida cuando se compara con una composición de control. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento se adhiere o reside en un sitio gastrointestinal (por ejemplo, esófago) durante un período de tiempo mayor o igual que el de una composición de control, al tiempo que tiene una viscosidad que es menor o igual que la de la composición de control. En realizaciones específicas, cuando la composición farmacéutica descrita en el presente documento se adhiere o reside en un sitio gastrointestinal (por ejemplo, el esófago) durante un período de tiempo igual al de una composición de control, la viscosidad de la composición farmacéutica descrita en el presente documento es menor que la de la composición de control. En ciertas realizaciones, la composición de control utilizada contenía 4 ml de Pulmicort® (por ejemplo, 0,25 mg o 0,5 mg de budesonida por dosis de 2 ml) y 10 paquetes de Splenda® (por ejemplo, 4 ml de formulación acuosa y 10 paquetes de Splenda® por cada 0,5 mg o 1 mg de corticosteroide). En algunas realizaciones, la composición de control contiene la misma cantidad de corticosteroide, 8 ml de formulación acuosa y 20 paquetes de Splenda® (los paquetes de Splenda® comprenden aproximadamente 1 g y están distribuidos por McNeil Nutritionals, LLC Fort Washington, PA 19034-2299) por cada 0,5 mg, 1 mg o 2 mg de corticosteroide (por ejemplo, 4 Respules de Pulmicort®, cada uno una suspensión de 2 ml que contiene 0,25 mg, 0,5 mg o 1 mg de budesonida micronizada).

En ciertas realizaciones, la adherencia y / o absorción de una composición farmacéutica o corticosteroide descrita en el presente documento a una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) puede determinarse mediante gammagrafía o mediante un ensayo. En algunas realizaciones, tales determinaciones se realizan *in vivo* o *in vitro*. En ciertas realizaciones, la gammagrafía *in vivo* puede incluir combinar una composición farmacéutica descrita en el presente documento con un radioisótopo detectable, administrar la composición marcada a un sujeto y detectar y / o medir la adherencia de la composición farmacéutica o corticosteroide a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) con un dispositivo (por ejemplo, una cámara) que detecta y / o mide la radioactividad. En algunas realizaciones, la gammagrafía *in vivo* puede incluir unir un corticosteroide descrito en el presente documento con un radioisótopo detectable, formular el corticosteroide marcado en una composición descrita en el presente documento, administrar la composición a un sujeto y detectar y / o medir la adherencia de la composición farmacéutica o corticosteroide a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) con un dispositivo (por ejemplo, una cámara) que detecta y / o mide la radioactividad. En ciertas realizaciones, un ensayo *in vitro* para detectar la adherencia de una composición farmacéutica o corticosteroide descrito en el presente documento a una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) puede incluir aplicar una composición descrita en el presente documento a una porción distal de una tira de tejido de superficie gastrointestinal (por ejemplo, tejido esofágico porcino) y someter la composición a un flujo de saliva artificial en la dirección de la porción distal opuesta de la tira. La determinación de la adherencia de la composición y / o corticosteroide se puede determinar en un momento dado detectando la cantidad de composición y / o corticosteroide eluida o la cantidad de composición y / o corticosteroide restante en el tejido de

la superficie gastrointestinal.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento (o un corticosteroide administrado en una composición descrita en el presente documento) tiene un tiempo de tránsito esofágico de más de 5, 10, 15, 30 o 45 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, en los que el tiempo de tránsito esofágico es el tiempo de retraso desde la administración (por ejemplo, por vía oral y / o al esófago) de una composición farmacéutica descrita en el presente documento hasta que la actividad descienda a  $\leq 10$  % de actividad máxima. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento (o un corticosteroide administrado en una composición descrita en el presente documento) tiene un tiempo medio de tránsito esofágico de aproximadamente 5, 10, 15, 30 o 45 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. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento (o un corticosteroide administrado en una composición descrita en el presente documento) tiene un vaciado esofágico de menos de 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % de diez segundos después de la actividad máxima.

Los excipientes potenciadores de la viscosidad opcionales usados en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, un poli(ácido acrílico) reticulado (por ejemplo, Carbopol 974P), glicerina, un homopolímero de carbómero, un copolímero de carbómero, goma arábiga (goma arábiga), agar, silicato de aluminio y magnesio, alginato de sodio, estearato de sodio, sargazo vejigoso, bentonita, carbómero, carragenano, Carbopol, celulosa, celulosa microcristalina (MCC), ceratonia, musgo, dextrosa, furcellarano, gelatina, goma Ghatti, goma guar, hectorita, lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma esterculia, goma xantana, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 200-4500) goma tragacanto, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(metacrilato de hidroxietilo), oxipoligelatino, pectina, poligelina, povidona, carbonato de propileno, copolímero de metilviniléter / anhídrido maleico (PVM / MA), poli(metacrilato de metoxietilo), poli(metacrilato de metoxietoxietilo), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) (incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), dióxido de silicio, polivinilpirrolidona (PVP: povidona), Splenda® (dextrosa, maltodextrina y sacarosa) o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es un fluido no newtoniano o un fluido newtoniano. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es un fluido no newtoniano. En realizaciones específicas, el fluido no newtoniano es un fluido no newtoniano plástico, pseudoplástico o dilatante. En algunas realizaciones específicas, el fluido no newtoniano es tixotrópico. En ciertas realizaciones, la composición de fluido no newtoniano se adelgaza con cizalladura y se espesa con la ausencia de cizalladura. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica fluida que es adecuada para verter fácilmente después de una agitación suave o moderada. Además, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica fluida que, aunque es adecuada para un vertido fácil después de una agitación leve o moderada, se vuelve lo suficientemente viscosa tras la administración oral para permitir que la composición farmacéutica recubra al menos parcialmente el esófago y administre tópicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroides al esófago.

En el presente documento también se desvelan composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento que se usan para tratar, prevenir o aliviar enfermedades inflamatorias que afectan al tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, el estómago y / o el tracto digestivo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma líquida. Las formas líquidas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, suspensiones espesas, dispersiones, coloides. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un corticosteroide (por ejemplo, un corticosteroide tópico, tal como, por ejemplo, budesonida) y un agente mucoadhesivo en forma de un comprimido que se disuelve, una oblea que se disuelve, una cápsula o una cápsula de gel. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento está en forma líquida, semisólida o sólida. En realizaciones 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 similar. En algunas realizaciones, las formas semisólidas comprenden un vehículo líquido.

Las composiciones de la presente invención son utilizadas por individuos de cualquier edad. Por "individuo" se entiende cualquier animal, por ejemplo, un mamífero, o, por ejemplo, un ser humano, incluyendo, por ejemplo, pacientes que necesitan tratamiento.

Por "individuo" se entiende cualquier animal, por ejemplo, un mamífero, o, por ejemplo, un ser humano, incluyendo, por ejemplo, pacientes que necesitan tratamiento. En algunas realizaciones, el ser humano es un niño. Los niños a menudo necesitan tratamiento porque tienden a tener la mayor dificultad para usar la técnica de inhalar y tragar. En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención se usan para individuos de cualquier edad, incluyendo adultos.

En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento se preparan utilizando cualquier fuente adecuada de agentes activos. En algunas realizaciones, los corticosteroides (por ejemplo, budesonida) usados en las composiciones descritas en el presente documento son corticosteroides puros (por ejemplo, budesonida). En algunas realizaciones, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es corticosteroide en masa puro. En ciertas realizaciones, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es corticosteroide en polvo (por ejemplo, budesonida). En realizaciones específicas, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es corticosteroide micronizado (por ejemplo, budesonida).

En algunas realizaciones, el corticosteroide se administra en una formulación comercialmente disponible. En otras realizaciones, el corticosteroide se administra en una composición que comprende una formulación comercialmente disponible de un corticosteroide. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición que contiene corticosteroides comprende una formulación comercialmente disponible y un excipiente, tal como un excipiente que imparte una característica mucoadhesiva a la composición y / o un diluyente. En algunas realizaciones, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación comercialmente disponible es Pulmicort Respules®. En otras realizaciones, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación comercialmente disponible es Rhinocort Aqua®. En algunas realizaciones, en las que el corticosteroide es fluticasona, la formulación comercialmente disponible es Flonase®. En algunas realizaciones, la relación de formulación disponible comercialmente al diluyente opcional está entre aproximadamente 1:0,5 y aproximadamente 1:100. Los diluyentes incluyen cualquier diluyente oral farmacéuticamente aceptable, incluyendo, por ejemplo, diluyentes en polvo (tal como talco) y diluyentes líquidos (tales como agua, etanol y combinaciones de los mismos). En ciertas realizaciones, la formulación comercialmente disponible es Entocort®. En ciertas realizaciones, las formulaciones de Entocort® se disuelven y / o dispersan en un vehículo acuoso. En realizaciones específicas, la formulación de Entocort® se dispersa en un vehículo líquido que tiene un pH suficiente para eliminar el recubrimiento entérico de las partículas de budesonida. En otras realizaciones, la formulación de 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 fomentan posteriormente en una composición descrita en el presente documento.

En ciertas realizaciones, la composición que contiene corticosteroides 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 se seleccionan de cualesquiera de los citados en el presente documento. En ciertas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida / 2 ml (o de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg por gramo) de composición. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 0,6 mg de budesonida / 2 ml (o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,3 mg por gramo) de composición. En realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 0,25 mg / 2 ml de composición. En otras realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 0,5 mg / 2 ml de composición.

En otras realizaciones, la composición que contiene corticosteroides comprende budesonida micronizada, celulosa microcristalina (MCC), carboximetilcelulosa (incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica), dextrosa, polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80), edetato disódico, sorbato sódico, agua, opcionalmente ácido clorhídrico y, opcionalmente, uno o más excipientes, en la que los excipientes se seleccionan de entre cualesquiera de los citados en el presente documento. En realizaciones específicas, la composición tiene un pH de aproximadamente 4,5. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida / g de composición. En ciertas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 0,6 mg de budesonida / g de composición. En realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 0,4 mg o 0,44 mg de budesonida / g de composición. En ciertas realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 3,8 mg / 8,6 g de composición. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida / ml de composición (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 % p / p). En ciertas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 0,8 mg de budesonida / ml de composición (de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,08 % p / p). En realizaciones específicas, la composición comprende de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,7 mg de budesonida / ml de composición (de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,07 % p / p). En realizaciones más específicas, la composición comprende aproximadamente 0,63 mg de budesonida / ml de composición (aproximadamente 0,063 % p / p).

En algunas realizaciones, la composición que contiene corticosteroides comprende propionato de fluticasona microfino, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa (incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica), dextrosa, cloruro de benzalconio, polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80), alcohol feniletílico y, opcionalmente, uno o más excipientes, en la que los excipientes se seleccionan de entre los citados en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7. En ciertas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 µg de propionato de fluticasona / mg de composición. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 µg de propionato de fluticasona / mg de composición. En realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 50 µg de propionato de fluticasona / mg de composición. En algunas

realizaciones, la composición comprende aproximadamente 0,02 % p / p de benzalconio sódico y aproximadamente 0,25 % p / p de alcohol feniletílico.

### Formulaciones

5 Si bien las composiciones de la presente invención se usarán típicamente en terapia para pacientes humanos, en ciertas realizaciones, se usan en medicina veterinaria para tratar enfermedades similares o idénticas. En algunas realizaciones, las composiciones se usan, por ejemplo, para tratar mamíferos, incluyendo primates y mamíferos domesticados. En algunas realizaciones, las composiciones se usan, por ejemplo, para tratar herbívoros. Las composiciones de la presente invención incluyen isómeros geométricos y ópticos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que el ingrediente o ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para alcanzar el propósito previsto.

15 La dosis exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la cual se administra la composición, los sujetos a tratar, la edad, el peso corporal/altura del sujeto a tratar, y la preferencia y experiencia del médico encargado de la asistencia. En ciertas realizaciones, la concentración óptima del corticosteroide en la composición depende del corticosteroide específico usado, las características del paciente y la naturaleza de la inflamación para la que se busca el tratamiento. En diversas realizaciones, estos factores están determinados por los expertos en las técnicas médicas y farmacéuticas a la vista de la presente divulgación.

En general, se desea una dosis terapéuticamente eficaz. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad del corticosteroide que da como resultado un grado de mejora de los síntomas y / o inflamación en relación con el estado de dichos síntomas y / o inflamación antes del tratamiento. Las formas de dosificación y los métodos para aplicar formas de dosificación que contienen cantidades eficaces están dentro del alcance de la presente invención. En diversas realizaciones, la cantidad de corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona) usada en un método o en una composición descrita en el presente documento es de aproximadamente 2,5 a 400 µg / kg de peso corporal al día o, por ejemplo, en el intervalo de 5 a 300 µg / kg al día, o por ejemplo en el intervalo de 5 a 200 µg / kg al día, o por ejemplo en el rango de 5 a 100 µg / kg al día, o por ejemplo en el intervalo de 10 a 100 µg / kg al día, o por ejemplo en el intervalo de 10-50 µg / kg al día, o por ejemplo en el intervalo de 10-100 µg / kg / día, o por ejemplo en el intervalo de 5-50 µg / kg / día, o, en una realización ilustrativa, en el intervalo de 10-60 µg / kg / día. En algunas realizaciones, la cantidad de corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona) usada en un método, en una combinación o una dosis de una combinación descrita en el presente documento incluye, a modo de ejemplo no limitante, 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 100 µg a aproximadamente 20 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 mg, de aproximadamente 300 µg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 350 µg a aproximadamente 2 mg 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 realización ilustrativa, la dosificación se proporciona en un volumen suficiente para permitir que la composición alcance el esófago en una cantidad eficaz. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende 1 o más dosis. En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento está contenida en un recipiente 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 recipiente (por ejemplo, un recipiente de múltiples unidades o de una sola unidad). En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición o un kit que comprende una composición que comprende desde aproximadamente 2 y aproximadamente 180, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, de aproximadamente 14 o aproximadamente 30 dosis.

En una realización ilustrativa, se proporciona una dosificación o cantidad (incluyendo una dosis dividida) de corticosteroide en una composición de volumen suficiente para permitir que cualquiera de las composiciones divulgadas en el presente documento alcance llegue a la porción dirigida y / o inflamada del tracto gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, el esófago, en una cantidad eficaz. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de la composición administrada al esófago es una cantidad suficiente para recubrir o al menos recubrir parcialmente el esófago, y administrar la composición a las áreas afectadas, incluyendo, solo a modo de ejemplo, el esófago inferior, la unión esófago-estómago, el estómago y / o el duodeno. En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento tiene un volumen de, por ejemplo, aproximadamente 1 - 50 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 1 - 40 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 1 - 30 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 1 - 25 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 1-20 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 5-25 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 10-20 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 10 ml, o por ejemplo, aproximadamente 15 ml, o por ejemplo, aproximadamente 20 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 1-15 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 1-10 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 2-8 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 3-7 ml, o por ejemplo, aproximadamente 4-6 ml, o por ejemplo, aproximadamente 5 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 6-14 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 8-12 ml, o por ejemplo, aproximadamente 9-11 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 10

ml. En realizaciones 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 individual o unitaria de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, la dosis individual o unitaria que tiene un volumen total de aproximadamente 10-2:0 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 10 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 15 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 20 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 1 - 15 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 1 - 10 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 2 - 8 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 3 - 7 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 4 - 6 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 5 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 6 - 14 ml, o, por ejemplo, aproximadamente 8 - 12 ml, o por ejemplo, aproximadamente 9 - 11 ml, o por ejemplo, aproximadamente 10 ml. Como se trata en el presente documento, "líquido" abarca suspensiones espesas, 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 realizaciones, una dosificación agradable al gusto aceptable está en un volumen suficiente para recubrir o recubrir, al menos parcialmente, el esófago, y, en una realización ilustrativa, el volumen es suficiente para recubrir o recubrir al menos parcialmente el esófago y administrar el corticosteroide a las áreas afectadas, incluyendo, solo a modo de ejemplo, el esófago inferior, la unión esófago-estomacal, el estómago y / o el duodeno. La composición se puede administrar, por ejemplo, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, días alternos, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana. La dosificación puede, por ejemplo, dividirse en múltiples dosis a lo largo del día, o proporcionarse, por ejemplo, en cuatro, tres, dos o una dosis al día. En ciertos casos, la administración más frecuente (por ejemplo, dos veces al día frente a una vez al día) proporciona una terapia global más corta o un inicio más rápido de la resolución de los síntomas. En un ejemplo ilustrativo, la dosis se proporciona una vez al día.

En ciertas realizaciones, una dosis o composición descrita en el presente documento se administra con alimentos. En algunas realizaciones, una dosis o composición descrita en el presente documento se administra sin alimentos. En ciertas realizaciones, una dosis o composición descrita en el presente documento se administra en un estado alimentado o en ayunas. En algunas realizaciones, una dosis o composición descrita en el presente documento se administra por la mañana, a mediodía, por la tarde, por la noche o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la dosis se administra por la noche. En otro aspecto, la dosis se administra aproximadamente 30 minutos antes de ir a la cama, sin administración de alimentos o agua después de la administración de las composiciones del presente documento. En aún otra realización de la presente invención, la dosis se administra antes de acostarse, en la que después de la administración de la composición, el paciente o individuo se encuentra en una 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.

En el presente documento se divulgan composiciones para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de la inflamación o síntomas asociados con la inflamación del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el esófago, que comprende administrar a un individuo que lo necesite una única dosis unitaria de una composición farmacéutica descrita en el presente documento a partir de un recipiente multidosis. En realizaciones específicas, la administración de una única dosis unitaria desde un recipiente multidosis comprende (1) agitar un recipiente multidosis, comprendiendo el recipiente multidosis al menos una dosis unitaria de una composición farmacéutica descrita en el presente documento; (2) verter (o dispensar de otro modo) una única dosis unitaria desde el recipiente multidosis en un dispositivo de administración (por ejemplo, un dispositivo adecuado para administrar a un individuo humano, tal como una cuchara, taza o jeringa); y (3) administrar la dosis unitaria individual al individuo que lo necesite. En realizaciones más específicas, se produce agitación del recipiente de multidosis hasta que el fluido en el mismo tenga una viscosidad adecuada para el vertido (por ejemplo, vertido fácil). En algunas realizaciones específicas, el proceso comprende adicionalmente esperar después de verter la dosis unitaria individual y antes de administrar la dosis unitaria individual al individuo que lo necesite. En realizaciones 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 realizaciones, el tiempo de espera es, por ejemplo, aproximadamente 3 segundos o más; aproximadamente 5 segundos o más; aproximadamente 10 segundos o más; unos 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 realizaciones específicas, la composición se administra inmediatamente después de verter la composición en el dispositivo de administración. En algunas realizaciones, el proceso comprende agitar bien el recipiente multidosis.

En algunas realizaciones, el tratamiento inicial continúa, por ejemplo, durante aproximadamente 3 días a 2 semanas para una afección aguda, o aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 16 semanas para una afección crónica, o aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas para una afección crónica. En diversas realizaciones, se necesita una terapia más prolongada, tal como, por ejemplo, una terapia similar a la terapia crónica para el asma persistente. En algunos aspectos de la presente invención, los pacientes son, por ejemplo, tratados durante hasta 6 meses, o hasta un año. En ciertos aspectos, los tratamientos de mantenimiento duran hasta más de un año. En algunas realizaciones, los pacientes se tratan como mantenimiento o según sea necesario durante un episodio problemático, dependiendo de la gravedad de la afección. En ciertas realizaciones, se trata a los pacientes

sobre una base de tratamiento rotatorio, en el que el tratamiento se proporciona durante un período de tiempo y, después, se deja de dar el fármaco al paciente durante un período antes de reanudar el tratamiento. Cuando se suspende el fármaco, es posible que el paciente no reciba ningún tratamiento, reciba un tratamiento con otro medicamento o un tratamiento con una dosis reducida. En ciertas realizaciones, los pacientes reciben tratamiento con una dosis más alta de la composición hasta que se alcanza un estado de enfermedad reducido deseado y, después, continúa con una dosis más baja de la composición.

En algunas realizaciones, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica descrita en el presente documento en cualquier cantidad eficaz. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para reducir la inflamación o los síntomas de inflamación asociados con una enfermedad o afección inflamatoria del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago) en comparación con el nivel de inflamación o síntomas de inflamación asociados con una enfermedad inflamatoria antes de la administración de la cantidad eficaz. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para mantener una reducción de la inflamación o síntomas de inflamación lograda de cualquier manera, incluyendo mediante la administración de una cantidad eficaz suficiente para lograr tal reducción. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz es 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 realizaciones específicas, la cantidad eficaz de corticosteroide es de aproximadamente 0,05 mg, de aproximadamente 0,1 mg., de aproximadamente 0,15 mg., de aproximadamente 0,25 mg., de aproximadamente 0,3 mg., de aproximadamente 0,35 mg, de aproximadamente 0,4 mg, de aproximadamente 0,37 mg, de aproximadamente 0,375 mg, de aproximadamente 0,7 mg, de aproximadamente 0,8 mg, de aproximadamente 0,75 mg, de aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 1,2 mg, de aproximadamente 1,25 mg, de aproximadamente 1,3 mg, de aproximadamente 1,5 mg, de aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 2,5 mg, de aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 3,5 mg, de aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 4,5 mg, de aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5,5 mg, de aproximadamente 6 mg, de aproximadamente 6,5 mg, de aproximadamente 7 mg, o de aproximadamente 7,5 mg o más. En ciertas realizaciones, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml de composición. En realizaciones específicas, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica a una concentración de aproximadamente 0,01 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 realizaciones más específicas, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica a una concentración de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml.

También se describe en el presente documento una composición que comprende un corticosteroide, dextrosa, maltodextrina, edetato, citrato, polisorbato 80, un conservante opcional, un agente aromatizante opcional, un edulcorante opcional, al menos un excipiente adicional y un vehículo líquido. En realizaciones específicas, la composición comprende un conservante. En realizaciones adicionales o alternativas, la composición comprende un agente aromatizante. En realizaciones adicionales o alternativas, el vehículo líquido es un medio acuoso (por ejemplo, agua). En realizaciones específicas, las partículas de corticosteroides (por ejemplo, micropartículas) se suspenden en el medio acuoso.

En algunas realizaciones, el corticosteroide se selecciona de, a modo de ejemplo no limitante, budesonida, propionato de fluticasona y combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, el corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona) está presente en una composición o formulación descrita en el presente documento 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, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, 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 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml, de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,4 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 realizaciones 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, de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml, de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,4 mg/ml, o de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En otras realizaciones 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 realizaciones, 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 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de) la longitud del esófago de un individuo al que se administra la composición. En ciertas realizaciones, el volumen de una



composición o una dosis de una composición descrita en el presente documento es de aproximadamente 0,05 ml /cm la longitud del esófago a aproximadamente 1 ml /cm de longitud del esófago, aproximadamente 0,1 ml /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,8 ml /cm de longitud del esófago, de aproximadamente 0,2 ml /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,6 ml /cm de longitud del esófago, o de aproximadamente 0,3 ml /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,5 ml /cm de longitud del esófago, en el que la longitud del esófago es la longitud del esófago del individuo al que se administra la composición. En algunas realizaciones, 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, hombre, mujer o ambos) que está en el percentil 50 de altura para su edad. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el volumen de una composición o dosis de una composición descrita en el presente documento es de aproximadamente 0,05 ml /cm la longitud del esófago a aproximadamente 1 ml /cm la longitud del esófago, de aproximadamente 0,1 ml /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,8 ml /cm la longitud del esófago, de aproximadamente 0,2 ml /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,6 ml /cm la longitud del esófago, de aproximadamente 0,3 ml /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,5 ml /cm la longitud del esófago, de aproximadamente 0,32 ml /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,41 ml /cm la longitud del esófago, o de aproximadamente 0,3 ml /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,46 ml/cm la longitud del esófago, en el que la longitud del esófago es la longitud del esófago de un individuo que tiene una altura en el percentil 50 para la edad del individuo al que se administra la composición. En ciertos casos, la longitud esofágica es la longitud real del esófago del individuo o se calcula con base en la ecuación: longitud esofágica = 1,048(cm) + (0,167\*altura(cm)). En ciertos casos, por ejemplo, el percentil 50 de la 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.

Adicionalmente, en ciertas realizaciones, 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 la longitud del esófago a aproximadamente 0,3 mg /cm de longitud del esófago, de aproximadamente 0,008mg /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,2 mg /cm de longitud del esófago, de aproximadamente 0,01 mg /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,15 mg /cm de longitud del esófago, o de aproximadamente 0,015 mg /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,1 mg /cm de longitud del esófago, en el que la longitud del esófago es la longitud del esófago del individuo al que se administra la composición. En algunas realizaciones, 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, hombre, mujer o ambos) que está en el percentil 50 de altura para su edad. Por tanto, en algunas realizaciones, 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 la longitud del esófago a aproximadamente 0,3 mg /cm de longitud del esófago, de aproximadamente 0,008 mg /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,2 mg /cm de longitud del esófago, de aproximadamente 0,01 mg /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,15 mg /cm de longitud del esófago, o de aproximadamente 0,015 mg /cm la longitud del esófago a aproximadamente 0,1 mg /cm de longitud del esófago, en el que la longitud del esófago es la longitud del esófago del individuo que tiene una altura en el percentil 50 para la edad del individuo al que se administra la composición.

En algunas realizaciones, 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 ciertas realizaciones, la composición tiene un volumen que no administra de forma sistémica cantidades excesivas del agente activo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o 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 esófago (por ejemplo, el tamaño del bolo antes, por ejemplo, inmediatamente antes, de entrar o pasar el esfínter esofágico inferior) es menos del 90 %, menos del 85 %, menos del 80 %, menos del 75 %, menos del 70 %, menos del 65 %, menos del 60 %, menos del 55 %, menos del 50 %, menos del 45 %, menos del 40 %, menos del 35 %, menos del 30 %, menos del 25 %, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 % o menos del 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 realizaciones, el tamaño del bolo se determina como una medida de diámetro o de volumen. En ciertas realizaciones, el diámetro del esfínter se puede determinar usando técnicas de gammagrafía. En realizaciones específicas, el volumen de la composición o dosis se ajusta dada la longitud y / o el diámetro del esófago del individuo a quien se administra la composición o la dosis.

En otras realizaciones ilustrativas de la invención, las composiciones divulgadas en el presente documento se proporcionan en forma de una pastilla que se puede disolver en la boca, alcanzando y cubriendo al menos parcialmente el esófago, y administrando la composición a las áreas afectadas, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, el esófago inferior, la unión esófago-estomacal, el estómago y / o el duodeno. La pastilla u otra forma de dosificación similar (por ejemplo, un comprimido, cápsula u otro sólido) se disolvería en la boca o el esófago para producir una solución que luego recubre al menos parcialmente el esófago y, después, administre la composición a las áreas afectadas. Incluyendo, solo a modo de ejemplo, el esófago inferior, la unión esófago-estomacal, el estómago y / o el duodeno. O, para niños, bebés u otros pacientes que pueden tener dificultad con una pastilla que

se disuelve, la pastilla puede triturarse o disolverse de otra forma en un pequeño volumen de agua u otro líquido farmacéuticamente adecuado, por ejemplo, alcanzando un volumen total presentado en las realizaciones del presente documento. En otras realizaciones ilustrativas de la invención, las composiciones divulgadas en el presente documento se proporcionan en forma de un comprimido, una cápsula o, por ejemplo, una cápsula de gel, diseñada para liberación lenta y administración en el tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago.

En algunas realizaciones, el tratamiento inicial continúa, por ejemplo, durante aproximadamente 3 días a 2 semanas para una afección aguda, o aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 16 semanas para una afección crónica, o aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas para una afección crónica.. En diversas realizaciones, se necesita una terapia más prolongada, tal como, por ejemplo, una terapia similar a la terapia crónica para el asma persistente. En algunos aspectos de la presente invención, los pacientes son, por ejemplo, tratados durante hasta 6 meses, o hasta un año. En ciertos aspectos, los tratamientos de mantenimiento duran hasta o más de un año. En algunas realizaciones, los pacientes se tratan como mantenimiento o según sea necesario durante un episodio problemático, dependiendo de la gravedad de la afección. En ciertas realizaciones, se trata a los pacientes sobre una base de tratamiento rotatorio, en el que el tratamiento se proporciona durante un período de tiempo y, después, se deja de dar el fármaco al paciente durante un período antes de reanudar el tratamiento. Cuando se suspende el fármaco, es posible que el paciente no reciba ningún tratamiento, reciba un tratamiento con otro medicamento, tratamiento dietético o un tratamiento con una dosis reducida. En ciertas realizaciones, los pacientes reciben tratamiento con una dosis más alta de la composición hasta que se alcanza un estado de enfermedad reducido deseado y, después, continúa con una dosis más baja de la composición. En ciertas realizaciones, un paciente combina el tratamiento con una composición descrita en el presente documento con un tratamiento con otro medicamento y / o terapia dietética. En ciertas realizaciones, los pacientes reciben tratamiento con una dosis más alta de la composición hasta que se alcanza un estado de enfermedad reducido deseado y, después, continúa con una dosis más baja de la composición.

En algunas realizaciones, los tratamientos descritos en el presente documento incluyen tratamientos intermitentes o continuos. En ciertas realizaciones, el tratamiento de la inflamación gastrointestinal que se describe en el presente documento incluye tratamiento profiláctico de la inflamación gastrointestinal (por ejemplo, un tratamiento que previene la aparición de síntomas y / o inflamación). En algunas realizaciones, el tratamiento de la inflamación gastrointestinal descrito en el presente documento incluye un método para prolongar y / o mantener la remisión de la inflamación gastrointestinal administrando o continuando la administración de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento después de que la inflamación y / o síntomas de inflamación están en remisión. En realizaciones específicas, las terapias profilácticas y / o remisivas opcionalmente comprenden la administración de una composición descrita en el presente documento que comprende una cantidad reducida de corticosteroide en comparación con la cantidad de corticosteroide utilizada cuando la inflamación y / o los síntomas de inflamación no están en remisión.

En algunas realizaciones, también se divulga en el presente documento un método para diagnosticar a un individuo con inflamación gastrointestinal (por ejemplo, EEO) administrando una composición farmacéutica descrita en el presente documento; y determinando la eficacia de tal tratamiento. En ciertos casos, el individuo es un paciente que tiene inflamación gastrointestinal y / o síntomas de los mismos que son refractarios a al menos un inhibidor ácido (por ejemplo, PPI y / o H2A). En algunas realizaciones, el tratamiento eficaz de la inflamación gastrointestinal con una composición descrita en el presente documento es una indicación positiva de EEO. En ciertas realizaciones, se usa este método de diagnóstico en lugar de una biopsia esofágica.

En diversas realizaciones, las composiciones de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables generalmente son bien conocidas para los expertos en la materia e incluyen, a modo de ejemplo no limitante, acetato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edesilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, 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. Se pueden encontrar otras sales farmacéuticamente aceptables en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>a</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). En realizaciones específicas, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, acetato, benzoato, bromuro, carbonato, citrato, gluconato, hidrobromuro, hidrocioruro, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato o tartrato. En ciertas realizaciones, tales sales se usan para cualquiera de los corticosteroides descritos en el presente documento.

Dependiendo de las condiciones específicas que se tratan, las composiciones pueden formularse en formas de dosificación líquidas o sólidas y administrarse sistémica o localmente. En algunas realizaciones, los agentes se administran, por ejemplo, en una forma de liberación baja programada o sostenida como es conocido por los expertos en la técnica. Las técnicas para formulación y administración se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>a</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

Además del principio o principios activos, varias realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones

farmacéuticas que contienen excipientes y auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los excipientes y / o auxiliares farmacéuticamente aceptables se usan para formular los corticosteroides en el presente documento descritos para la práctica de la invención en dosis adecuadas para la administración sistémica dentro del alcance de la invención. En algunas realizaciones, el corticosteroide se formula fácilmente usando excipientes y / o auxiliares farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia en dosis adecuadas para administración oral. Dichos excipientes y / o auxiliares permiten que las composiciones de la invención se formulen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, masticables blandos, cremas, pastas, comprimidos masticables, geles o matrices de geles, jarabes, suspensiones espesas, gomas, pastillas para la ingestión oral de un paciente que se va a tratar. En ciertos casos, las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) se formulan de forma tal 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 del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago). En algunos casos, una formulación oral (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) en contacto con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) administra un corticosteroide sobre y / o a través de la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) a través de la capa de interfaz y cuando en las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) cerca de la capa de interfaz se agota el corticosteroide, se produce un gradiente de concentración. En ciertos casos, porciones de las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) con altas concentraciones de corticosteroides en relación con las porciones de las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) próximas a la capa de interfaz reponen el corticosteroide en la porción de las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) próximas a la capa de interfaz. En ciertos casos, tras la administración oral de una formulación oral descrita en el presente documento a un individuo, se forma una capa de interfaz entre una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) y una mezcla de la formulación oral (por ejemplo, comprimido masticable.) y saliva del individuo.

En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mediante combinación de los corticosteroides con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir las sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, cargas, tales como azúcares o almidones, incluyendo dextrosa, lactosa, maltodextrina, sacarosa, sucralosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, o una combinación de los mismos. Opcionalmente se añaden agentes disgregantes, tal como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas usadas en el presente documento incluyen excipientes adecuados para hacer que el comprimido soluble sea agradable al gusto, tal como edulcorantes o agentes aromatizantes.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están en forma líquida. Los excipientes apropiados para su uso en composiciones farmacéuticas en forma líquida incluyen, por ejemplo, aquellos que aumentan el carácter mucoadhesivo de la composición líquida. Los excipientes opcionales también incluyen, a modo de ejemplo no limitante, aquellos que hacen que la composición líquida sea agradable al gusto o aumentan la viscosidad de la composición líquida. Los excipientes opcionales que aumentan la palatabilidad incluyen, a modo de ejemplo no limitante, azúcares, incluyendo dextrosa, lactosa, sacarosa, sucralosa, maltodextrina, manitol o sorbitol; miel, combinaciones de los mismos o similares.

Cualquiera de las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento comprende opcionalmente uno o más agentes potenciadores de la viscosidad, comprende opcionalmente uno o más aglutinantes, comprende opcionalmente uno 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 agentes aromatizantes, comprende opcionalmente uno o más agentes colorantes, comprende opcionalmente uno o más edulcorantes, comprende opcionalmente uno o más conservantes, comprende opcionalmente uno o más antioxidantes, comprende opcionalmente uno o más agentes tampón, comprende opcionalmente uno o más humectantes, comprende opcionalmente uno o más agentes quelantes, comprende opcionalmente uno o más tensioactivos, o combinaciones de los mismos.

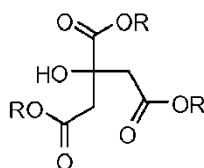
Los conservantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, cloruro de benzalconio, cetrimida (bromuro de cetiltrimetilamonio), ácido benzoico, alcohol bencilico, ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo de ácido parahidroxibenzoico, clorhexidina, clorobutanol, acetato fenilmercurio., borato y nitrato, sorbato de potasio, benzoato de sodio, ácido sórbico, tiomersal (mercuritisalcilato), combinaciones de los mismos o similares. Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento opcionalmente incluyen de aproximadamente 0,1 % p / p a aproximadamente 5 % p / p, de aproximadamente 0,1 % p / p a aproximadamente 3 % p / p, de aproximadamente 0,1 % p / p a aproximadamente 1 % p / p, de aproximadamente 0,1 % p / p a aproximadamente 0,5 % p / p, aproximadamente 0,2 % p / p de uno o más conservantes.

Los antioxidantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, 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 galato de propilo, 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 opcionalmente incluyen de aproximadamente 0,01 % p / p a aproximadamente 1 % p / p, de aproximadamente 0,01 % p / p a aproximadamente 0,5 % p / p, de aproximadamente 0,01 % p / p a aproximadamente 0,3 % p / p, o de aproximadamente 0,01 % p / p a aproximadamente 0,1 % p / p, uno o más antioxidantes.

Los agentes tampón incluyen, a modo de ejemplo no limitante, tampones citrato (es decir, ácido cítrico y citrato), tampones fosfato, tampones acetato, combinaciones de los mismos o similares.

Tal como se usa en el presente documento, "citrato" incluye todos los compuestos de Fórmula I en la que cada R se selecciona independientemente de entre un H y una carga negativa (por ejemplo, como una sal o como una sal o ácido disociado). En ciertas realizaciones, el citrato se selecciona de, a modo de ejemplo no limitante, citrato de sodio, ácido cítrico.

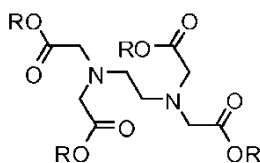


Fórmula I

Los humectantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, glicerina, propilenglicol, etilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles (por ejemplo, sorbitol, xilitol, maltitol, polidextrosa). Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento incluyen, opcionalmente, de aproximadamente 0,1 % p / p a aproximadamente 10 % p / p, de aproximadamente 1 % p / p a aproximadamente 10 % p / p, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 8 % p / p, o aproximadamente 5 % w / w de un humectante. En ciertas realizaciones, los humectantes inhiben la precipitación y / o la cristalización de uno o más componentes de una composición o formulación descrita en el presente documento (por ejemplo, un edulcorante, agente mucoadhesivo o un agente potenciador de la viscosidad).

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

Tal como se usa en el presente documento, "edetato" incluye todos los compuestos de Fórmula II en la que cada R se selecciona independientemente de entre un H y una carga negativa (por ejemplo, como una sal o como una sal o ácido disociado). En ciertas realizaciones, el edetato se selecciona de, a modo de ejemplo no limitante, edetato disódico, edetato de calcio, ácido etilendiaminotetraacético.



Fórmula II

En ciertas realizaciones, los edulcorantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, glicerina, acesulfamo de potasio (AceK), glicirricinato de monoamonio (por ejemplo, Magnasweet®), sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, arabinosa, xilosa, ribosa, manosa, galactosa, dextrosa, sorbosa, sorbitol, manitol, maltosa, celobiosa, xilitol. En algunas realizaciones, los agentes aromatizantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, menta, naranja, goma de mascar, gaulteria, uva y cereza.

Los tensioactivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o zwitteriónicos, tales como, a modo de ejemplo no limitante, 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 opcionalmente incluyen de aproximadamente 0,001 % p / p a aproximadamente 0,5 % p / p, de aproximadamente 0,001 % p / p a aproximadamente 0,3 % p / p, de aproximadamente 0,001 % p / p a aproximadamente 0,1 % p / p de uno o más tensioactivos.

Los núcleos de pastillas se proporcionan con recubrimientos adecuados. En algunas realizaciones, para este fin se usan soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener 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 colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del corticosteroide activo.

5 En varias realizaciones, las preparaciones farmacéuticas que se usan por vía oral incluyen cápsulas duras fabricadas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas fabricadas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. En algunas realizaciones, las cápsulas duras contienen el principio o principios activos en mezcla con una carga, aglutinante, lubricante, estabilizante o una combinación de los mismos. Las cargas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, lactosa. Los aglutinantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, almidones. Los lubricantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, talco y estearato de magnesio. En cápsulas blandas, los corticosteroides pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos (PEG). Además, opcionalmente se añaden estabilizantes.

15 En una realización, la presente invención proporciona un corticosteroide que tiene una biodisponibilidad baja. Debido a la baja biodisponibilidad, el corticosteroide se usa en ciertas realizaciones de la invención, el corticosteroide permanece en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, en el esófago. En algunas realizaciones, la baja biodisponibilidad da como resultado una disminución de los efectos secundarios sistémicos y las complicaciones, permitiendo que los pacientes con afecciones crónicas reciban tratamiento durante períodos de tiempo más largos.

20 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación descrita en el presente documento es una suspensión o una solución que comprende un corticosteroide (por ejemplo, budesonida). En algunas realizaciones, las composiciones (por ejemplo, suspensiones o soluciones) comprenden una cierta 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 ciertas realizaciones, la cantidad de corticosteroide (por ejemplo, budesonida) disuelta en el medio líquido (por ejemplo, en una muestra equilibrada) es mayor que 4 µg/ml, mayor que 5 µg/ml, mayor que 10 µg/ml, mayor que 15 µg/ml, mayor que 20 µg/ml, mayor que 21 µg/ml, mayor que 22 µg/ml, mayor que 23 µg/ml, mayor que 24 µg/ml, mayor que 25 µg/ml, de aproximadamente 25 µg/ml, mayor que 30 µg/ml, de aproximadamente 25 µg/ml a aproximadamente 80 µg/ml, de aproximadamente 30 µg/ml a aproximadamente 80 µg/ml, de aproximadamente 35 µg/ml, de aproximadamente 40 µg/ml, de aproximadamente 45 µg/ml, de aproximadamente 50 µg/ml, de aproximadamente 55 µg/ml, de aproximadamente 60 µg/ml, de aproximadamente 65 µg/ml, o de aproximadamente 70 µg/ml.

35 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden una cierta 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 realizaciones específicas, la cantidad de epímero R de la budesonida disuelta (en comparación con el peso total de la budesonida) es superior al 28 % p/p, superior al 30 % p/p, superior al 39 % p/p, superior al 40 %, aproximadamente 39–50 %, aproximadamente 40–50 %, inferior al 38 % p/p, aproximadamente 29 %–37 % p/p, inferior al 27 % p/p, o similares. En algunos casos, el % de epímeros se obtienen en una composición que tiene un % de epímero R total (en comparación con la budesonida total) de aproximadamente 50-55 % p / p, o aproximadamente 53-54 % p / p. En ciertos casos, el equilibrio 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 similar. En casos específicos, el equilibrio de la muestra se logra después de 2 días.

45 En algunas realizaciones, el corticosteroide se administra en una formulación comercialmente disponible. En otras realizaciones, el corticosteroide se administra en una composición que comprende una formulación comercialmente disponible de un corticosteroide y se formula como se describe en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición que contiene corticosteroides proporcionada en el presente documento comprende una formulación comercialmente disponible y un excipiente, tal como un diluyente, un agente aromatizante, un agente mucoadhesivo, un agente potenciador de la viscosidad, un aglutinante, una carga, un lubricante, un disolvente, un agente de suspensión, un agente colorante, un edulcorante, un conservante, un antioxidante, un agente tampón, un humectante, un agente quelante, un tensioactivo, combinaciones de los mismos o similares. En algunas realizaciones, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación comercialmente disponible es Pulmicort Respules® (distribuida por AstraZeneca, por ejemplo, como se establece en NDA 20-929). En otras realizaciones, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación comercialmente disponible es Rhinocort Aqua® (distribuida por AstraZeneca LP, Wilmington, DE 19850, por ejemplo, como se expone en NDA 20-746, que, incluyendo todos los suplementos, se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad). En aún otras realizaciones, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación comercialmente disponible es Symbicort® (distribuida por AstraZeneca Dunkerque Production, Dunkerque, Francia, por ejemplo, como se expone en NDA 21-929, que, incluyendo todos los suplementos, se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). En algunas realizaciones, en las que el corticosteroide es fluticasona, la formulación comercialmente disponible es Flanase®. En algunas realizaciones, la relación de formulación disponible comercialmente al diluyente opcional está entre aproximadamente 1:0,5 y aproximadamente 1:100. Los diluyentes incluyen cualquier diluyente oral farmacéuticamente aceptable, incluyendo, por ejemplo, diluyentes en polvo (tal como talco) y diluyentes líquidos (tales como agua, etanol y combinaciones de los mismos). En ciertas realizaciones, la formulación comercialmente disponible es Entocort® (fabricado por AstraZeneca AB, S-151 85 Sodertalje, Suecia, distribuida por Prometheus

5 Laboratories Inc, San Diego, CA 92121, como se establece en NDA 21-324, que, incluyendo todos los suplementos, se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). En ciertas realizaciones, las formulaciones de Entocort® se disuelven y / o dispersan en un vehículo acuoso. En realizaciones específicas, la formulación de Entocort® se dispersa en un vehículo líquido que tiene un pH suficiente para eliminar el recubrimiento entérico de las partículas de budesonida. En otras realizaciones, la formulación de 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 fomentan posteriormente en una composición descrita en el presente documento.

10 En ciertas realizaciones, una composición de corticosteroide descrita en el presente documento comprende un corticosteroide. una formulación comercialmente disponible y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales. En algunas realizaciones, una composición de corticosteroide descrita en el presente documento comprende un corticosteroide formulado de una 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 se pueden utilizar para lograr una formulación como se describe en el presente documento.

15 En realizaciones específicas, la formulación comercialmente disponible es Ultra XCID (fabricada por Matrixx Initiatives, Inc., Phoenix, A2).

20 En ciertas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento comprende o se prepara combinando los componentes expuestos en cualquiera de las Tablas 1-12. En diversas realizaciones, se utilizan en la misma uno o más de maltodextrina, dextrosa, HEC, CMC, MCC, carbómero y HPMC.

**Tabla 1: Composición de budesonida n.º 1**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad</b>
Budesonida	1 mg a 150 mg
CMC, MCC, Carbómero, HPMC y/o HEC	0,5 g a 10 g
Dextrosa	0 g a 100 g
Maltodextrina	0 g a 100 g
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato (por ejemplo, citrato de sodio)	10 mg a 2 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	opcional
Edulcorante	opcional
Conservante	opcional
Agua	c.s. hasta 100 ml

**Tabla 2: Composición de budesonida n.º 2**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad</b>
Budesonida	1 mg a 150 mg
CMC, MCC, Carbómero, HPMC y/o HEC	0 g a 10 g
Dextrosa	1 g a 100 g
Maltodextrina	0 g a 100 g
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato (por ejemplo, citrato de sodio)	10 mg a 2 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	opcional
Edulcorante	opcional
Conservante	opcional
Agua	c.s. hasta 100 ml

**Tabla 3: Composición de budesonida n.º 3**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad</b>
Budesonida	1 mg a 150 mg
CMC, MCC, Carbómero, HPMC y/o HEC	0 g a 10 g
Dextrosa	0 g a 100 g
Maltodextrina	1 g a 100 g
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato (por ejemplo, citrato de sodio)	10 mg a 2 g
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	opcional
Edulcorante	opcional
Conservante	opcional
Agua	c.s. hasta 100 ml

**Tabla 4: Composición de budesonida n.º 4**

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

**Tabla 5: Composición de budesonida n.º 5**

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



**Tabla 6: Composición de budesonida n.º 6**

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

**Tabla 7: Composición de budesonida n.º 7**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (mg/ml)</b>
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)	200 a 500
EDTA (por ejemplo, edetato disódico)	0,1 a 1
Ácido cítrico	0,5 a 5
Citrato (por ejemplo, citrato de sodio)	0,2 a 2
Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80)	0,01 a 0,4
Agente aromatizante (por ejemplo, sabor a cereza)	1 a 10
Glicerina	30 a 80
Acesulfamo potásico	1 a 10
Magnasweet 110	1 a 10
Benzoato sódico	0,5 a 4
Sorbato potásico	0,5 a 4
Agua	c.s. hasta 1-15 ml

**Tabla 8: Composición de budesonida n.º 8**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (mg/ml)</b>	<b>Cantidad % p/p</b>
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 de sodio	0,59	0,05
Polisorbato 80	0,12	0,01
Sabor a 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. hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml	c.s. hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml

**Tabla 9: Composición de budesonida n.º 9**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (mg/ml)</b>	<b>Cantidad % p/p</b>
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 de sodio	0,59	0,05
Polisorbato 80	0,12	0,01
Sabor a 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. hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml	c.s. hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml

**Tabla 10: Composición de propionato de fluticasona n.º 1**

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

**Tabla 11: Composición de propionato de fluticasona n.º 2**

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

**Tabla 12: Composición de propionato de fluticasona n.º 3**

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

## Enfermedades

- 5 En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas asociados con la inflamación del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el esófago. En realizaciones específicas, la composición reduce o alivia los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal. En realizaciones más específicas, la inflamación del tracto gastrointestinal es la esofagitis eosinofílica (EEO). En algunas realizaciones, la composición es para tratar la inflamación asociada con la esofagitis eosinofílica (EEO). En ciertas realizaciones, la composición es para tratar la disfagia asociada con la esofagitis eosinofílica (EEO). En algunas realizaciones, la composición es para tratar la inflamación y la disfagia asociadas con la esofagitis eosinofílica (EEO). En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento son para tratar enfermedades o afecciones del tracto gastrointestinal (por ejemplo, una enfermedad o afección del tracto gastrointestinal superior, incluyendo una enfermedad o afección del esófago).
- 10 En algunas realizaciones, la administración de la composición descrita en el presente documento trata, previene o alivia la inflamación o los síntomas asociados con la enfermedad o afección inflamatoria. Las enfermedades o afecciones del tracto gastrointestinal incluyen, a modo de ejemplo no limitante, cualquier estado inflamatorio o maligno crónico que afecte al tracto gastrointestinal (por ejemplo, el tracto gastrointestinal superior, el esófago, el estómago y / o el tracto digestivo) y responda a la terapia con esteroides. En ciertos casos, las enfermedades o afecciones tratadas con las composiciones descritas en el presente documento incluyen enfermedades o afecciones del tracto gastrointestinal superior (incluyendo enfermedades y trastornos precolónicos), el esófago, el estómago y / o el tracto digestivo. Los métodos de la presente invención son útiles, por ejemplo, para tratar, prevenir y aliviar la inflamación asociada con o síntomas de esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias del intestino relacionadas con el esófago, enfermedad de Crohn, inflamación esofágica aguda secundaria a ingestión cáustica / irritativa, estenosis esofágicas recurrentes/persistentes secundarias a ingestión cáustico / irritativa, afecciones debidas a ingestión, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación postoperatoria y gastroenteritis. Los métodos de la presente invención también son útiles, por ejemplo, para tratar, prevenir y aliviar la inflamación asociada o síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE), esófago de Barrett y / o esofagitis erosiva.
- 15 Se apreciará que la referencia en el presente documento al tratamiento se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de la inflamación u otros síntomas.
- 20 También se describe en el presente documento una composición para tratar, prevenir o aliviar la inflamación del tracto gastrointestinal, incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, el esófago, el estómago y / o el tracto digestivo, en un individuo. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral comprende un vehículo líquido y se formula como, por ejemplo, una suspensión espesa, suspensión, jarabe, dispersión, solución, etc.
- 25 En un aspecto, se administra a un paciente un corticosteroide tal como, por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona.
- 30 En algunas realizaciones, la inflamación tratada por las composiciones descritas en el presente documento está asociada con inflamación eosinofílica y / o inflamación neutrofílica. En algunas realizaciones, los individuos (por ejemplo, pacientes) a tratar con las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos a los que se ha diagnosticado con esofagitis eosinofílica, una enfermedad inflamatoria intestinal que afecta al esófago, enfermedad de Crohn, patología gastrointestinal proximal (por ejemplo, en individuos que padecen hipofunción de la vesícula biliar), inflamación gastrointestinal eosinofílica, enfermedad celíaca, duodenitis eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagitis intermedia, hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas, vasos dilatados en papilas, esofagitis fúngica (por ejemplo, Candida, turoloopsis, Aspergillus histoplasma etc.), esofagitis viral (por ejemplo, HSV, CMV, V2V), esofagitis bacteriana (por ejemplo, tuberculosis, actinomicosis, sífilis), esofagitis corrosiva, esofagitis por radiación, esofagitis por quimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped, una enfermedad de la piel con afectación esofágica (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermolísis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson), enfermedad de Behçet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinofílica, enfermedad de Menetrier, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, esofagitis asociada a la enfermedad intestinal inflamatoria, gastritis parasitaria, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica / irritativa, estenosis esofágicas persistentes / recurrentes de cualquier causa, incluyendo ingestión cáustica / irritativa, esofagitis inducida por pastillas, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación postoperatoria o gastroenteritis. En un ejemplo no limitante, el paciente tiene esofagitis eosinofílica. En algunas realizaciones, los individuos (por ejemplo, pacientes) a tratar con las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos que a los que se ha diagnosticado esófago de Barrett, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y / o esofagitis erosiva. En algunas realizaciones, el paciente es un adulto. En otras realizaciones, el paciente es un niño o bebé. En varios aspectos, un paciente es un niño o un bebé menor de 16 años, menor de 12 años, menor de 8 años, menor de 6 años, menor de 4 años o menor de 2 años.
- 35 En algunas realizaciones, una composición está en una formulación de dosis unitaria para la administración oral de un paciente. En algunas realizaciones, se administra una dosis unitaria del corticosteroide a partir de un dispositivo
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

de dosis medida. En algunas realizaciones, el dispositivo de dosis medida administra una dosis unitaria medida de una composición descrita en el presente documento en la boca o garganta de un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, el dispositivo de dosis medida es un inhalador dosificado, que se utiliza para administrar una dosis unitaria medida en la boca o garganta de un individuo (el individuo ingiere en lugar de inhalar la dosis unitaria medida). En ciertas realizaciones, un dispositivo de dosis medida dispensa una dosis unitaria medida de una composición descrita en el presente documento en un receptáculo (por ejemplo, una taza), que luego se utiliza para administrar oralmente la dosis unitaria medida en la boca o la garganta. En ciertos aspectos, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 15 mg, o de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg (por ejemplo, aproximadamente 0,1-10 mg, aproximadamente 0,25-5 mg, aproximadamente 0,25-2,5 mg, aproximadamente 1-2 mg o aproximadamente 2-3 mg) de corticosteroides al día o por dosis se administra a un individuo. En algunas realizaciones, el corticosteroide está presente en una composición o una dosis unitaria de una composición descrita en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg (por ejemplo, aproximadamente 0,1-10 mg, aproximadamente 0,25-5 mg, aproximadamente 0,3- 4 mg, aproximadamente 0,25-2,5 mg, aproximadamente 1-2 mg o aproximadamente 2-3 mg). En algunas realizaciones, la cantidad de corticosteroide administrado diariamente o en una dosis unitaria está entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 3 mg. En otras realizaciones, la cantidad de corticosteroide presente en una dosis unitaria o administrada diariamente está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 mg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 mg, o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 mg.

La mención de las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones y documentos anteriores no constituye una admisión de que ninguna de las anteriores es un estado de la técnica pertinente, ni constituye una admisión en cuanto al contenido o la fecha de estas publicaciones o documentos.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que un experto en la técnica a la que esta invención pertenece entiende habitualmente. Aunque en la práctica o análisis de la presente invención se pueden usar procedimientos y sistemas similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se describen los métodos, dispositivos y materiales. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan en el mismo por referencia en su totalidad con el fin de describir y divulgar los procedimientos, sistemas y metodologías que se notifican en las publicaciones que podrían usarse en relación con la invención. En el presente documento nada se tiene que interpretar como admisión de que la presente invención no tiene el derecho de antedatar dicha divulgación en virtud de la invención previa.

Se pueden realizar modificaciones a lo anterior sin apartarse de los aspectos básicos de la invención. Aunque la invención se ha descrito en detalle sustancial con referencia a una o más realizaciones específicas, los expertos en la materia reconocerán que se pueden hacer cambios a las realizaciones específicamente descritas en esta solicitud, y sin embargo estas modificaciones y mejoras están dentro de la alcance de la invención. La invención descrita en el presente documento de forma ilustrativa adecuadamente puede practicarse en ausencia de cualquier elemento o elementos no descritos específicamente en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, en cada caso en el presente documento, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" se puede sustituir con cualquiera de los otros dos términos. Por lo tanto, los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, no se excluyen los equivalentes de las características mostradas y descritas, o partes de las mismas, y se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la invención.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un recipiente de unidades múltiples que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 180, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, de aproximadamente 14, o de aproximadamente 30 dosis unitarias de cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento. En realizaciones 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 a aproximadamente 20 ml, de aproximadamente 15 ml, de aproximadamente 20 ml, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 ml, de aproximadamente 5 ml, de aproximadamente 8 ml a aproximadamente 12 ml, o aproximadamente 10 ml. En realizaciones 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, de aproximadamente 0,375 mg, de aproximadamente 0,75 mg, de aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 1,25 mg, de aproximadamente 1,5 mg o aproximadamente 2 mg de corticosteroide. En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento un recipiente de unidades múltiples que comprende de aproximadamente de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 1500 ml, de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 600 ml, de aproximadamente 150 ml, de aproximadamente 300 ml, de aproximadamente 600 ml, o de aproximadamente 1.200 ml de cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento. En realizaciones específicas, el recipiente multidosis comprende aproximadamente 330 ml o aproximadamente 55 ml de una composición descrita en el presente documento. En

algunas realizaciones, un kit proporcionado en el presente documento comprende cualquier recipiente 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 (por ejemplo, una jeringa, taza, cuchara o similar). En realizaciones específicas, el dispositivo de administración se incorpora al recipiente (por ejemplo, un nebulizador, un aerosolizador, una bomba o similar). En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica contenida dentro de cualquiera de los recipientes de unidades múltiples descritas en el presente documento es física y químicamente estable.

En ciertos aspectos, a un paciente se administra de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, 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, o de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 5 mg (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,3 mg 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, de aproximadamente 0,375 mg, de aproximadamente 0,75 mg, de aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 1,25 mg, de aproximadamente 1,5 mg o aproximadamente 2 mg) de corticosteroide. En algunas realizaciones, el corticosteroide está presente en una dosis unitaria en una cantidad de entre aproximadamente 0,25 mg y aproximadamente 5 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de corticosteroide administrada diariamente o en una dosis unitaria está entre aproximadamente 0,3 mg y aproximadamente 4 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de corticosteroide administrado diariamente o en una dosis unitaria está entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 3 mg. En otras realizaciones, la cantidad de corticosteroide presente en una dosis unitaria o administrada diariamente está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 mg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 mg, o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 mg.

En algunas realizaciones, cualquier composición o formulación descrita en el presente documento es estable. En realizaciones específicas, la composición es química y físicamente estable. En ciertas realizaciones, la estabilidad química se evidencia por una composición que comprende al menos 80 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % de la cantidad inicial o cantidad de la etiqueta de corticosteroide y / o agente activo adicional opcional en ella para, a modo de ejemplo no limitante, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años o durante la vida útil. En algunas realizaciones, la estabilidad física se evidencia por una composición farmacéutica que es capaz de obtener sustancialmente uniformidad, permanece 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 leve o moderada después de haber permanecido ininterrumpido durante 1 día, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, etc.) En ciertas realizaciones, la estabilidad física se evidencia por una composición que comprende al menos 80 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % de la cantidad inicial o cantidad de la etiqueta de corticosteroide y / o agente activo adicional opcional en ella para, a modo de ejemplo no limitante, 2 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años o durante la vida útil. En ciertas realizaciones, la uniformidad como se describe en el presente documento se evidencia por la uniformidad de la dispersión de las partículas de corticosteroides a través de la composición farmacéutica, la uniformidad de la masa dispersa de corticosteroides en toda la composición farmacéutica, la uniformidad de la concentración de uno o más de los componentes en la composición a lo largo de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la agitación suave o moderada incluye, a modo de ejemplo no limitante, agitación, agitación fuerte, sacudidas, sacudidas suaves. En algunas realizaciones, la agitación suave o moderada incluye la agitación sin un aparato especial. En algunas realizaciones, la uniformidad de la composición farmacéutica se refiere a la uniformidad de dosis (por ejemplo, cada dosis administrada o retirada de la composición comprende una cantidad sustancialmente similar de corticosteroide), o la concentración de corticosteroide en al menos algunas o todas las dosis de los múltiples las formulaciones de dosis son sustancialmente similares. En ciertas realizaciones, sustancialmente similar incluye, por ejemplo, dentro de 20 %, 15 %, 10 %, 7 %, 5 %, 3 %, 2 % o 1 %.

En algunas realizaciones, la dosis o el volumen de una composición administrada en el presente documento se ajusta basándose en la eficacia del tratamiento. En ciertas realizaciones, el diagnóstico de esofagitis eosinofílica se logra administrando una composición descrita en el presente documento y determinando la eficacia del tratamiento. En ciertas realizaciones, se utiliza una composición descrita en el presente documento y se determinada por separado que es eficaz en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica. La eficacia del tratamiento puede determinarse de cualquier manera adecuada incluyendo, por ejemplo, evaluación de la puntuación de los síntomas, gastrointestinoscopia (por ejemplo, esofagogastroduodenoscopia), biopsia gastrointestinal (por ejemplo, esofágica), evaluación histológica, o una combinación de los mismos. Los procedimientos para diagnosticar la esofagitis eosinofílica y / o determinar la eficacia del tratamiento incluyen cualquier proceso adecuado que incluya, a modo de ejemplo no limitante, los procesos establecidos en Aceves et al., J Allergy Clin Immunol, Feb. 2008; abstract 270, o Aceves et al., Am J Gastroenterol., Oct. 2007, 102(10):2271-9.

En el presente documento también se describe un proceso para determinar la eficacia de un tratamiento (por ejemplo, para esofagitis eosinofílica) descrito en el presente documento es una evaluación de la puntuación de los síntomas clínicos que comprende (i) administrar una composición descrita en el presente documento a un individuo diagnosticado o sospechoso de tener esofagitis eosinofílica; y (ii) evaluar uno o más síntomas del individuo. Los

síntomas que se puntúan opcionalmente incluyen, a modo de ejemplo no limitante, náuseas, vómitos, dolor y acidez estomacal. La puntuación total o el cambio en la puntuación se utilizan opcionalmente para diagnosticar un trastorno y / o determinar la eficacia del tratamiento.

- 5 El proceso para determinar la eficacia de un tratamiento descrito en el presente documento comprende (i) administrar una composición descrita en el presente documento a un individuo diagnosticado o sospechoso de sufrir inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esofagitis eosinofílica) y / o síntomas asociados con la misma; (ii) endoscopia de la superficie gastrointestinal del individuo; (iii) biopsia del tejido de la superficie gastrointestinal; y (iv) evaluar el tejido de biopsia y, opcionalmente, determinar una puntuación endoscópica de los tejidos sometidos a biopsia. En realizaciones específicas, el proceso comprende adicionalmente comparar el tejido de biopsia evaluado y / o la puntuación de endoscopia obtenida antes de la administración de la composición al tejido de biopsia y / o la puntuación de endoscopia posterior a la administración de la composición.

- 15 En el presente documento también se desvela un proceso de diagnóstico de un individuo con inflamación gastrointestinal mediante (i) detección y / o medición de los síntomas del individuo antes de administrarle al individuo una composición descrita en el presente documento; (ii) administrar al individuo cualquier composición descrita en el presente documento; (iii) detección y / o medición de los síntomas del individuo después de la administración de la composición; y (iv) comparación de los síntomas medidos o detectados antes y después de la administración de una composición descrita en el presente documento. Si los síntomas exhibidos por el individuo se reducen (por ejemplo, en una cantidad estadísticamente significativa o clínicamente relevante), se produce un diagnóstico positivo. En realizaciones específicas, el proceso de diagnóstico de un individuo con inflamación gastrointestinal es el diagnóstico de un individuo con esofagitis eosinofílica.

### Combinaciones

- 25 Como se trata en el presente documento, las composiciones y formulaciones descritas comprenden al menos un corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona). En algunas realizaciones, una composición o formulación descrita en el presente documento comprende adicionalmente al menos un agente activo adicional. En realizaciones 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 realizaciones, el al menos un agente activo adicional es un agente que trata, previene o alivia los síntomas y / o la inflamación asociados con enfermedades inflamatorias que afectan al tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). Debe entenderse que en ciertos 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.

- 40 Además, en el presente documento se proporcionan composiciones para prevenir o aliviar la inflamación gastrointestinal (por ejemplo, esofágica) en un individuo, que comprende administrar oralmente al individuo un corticosteroide en asociación o combinación con al menos un agente activo adicional. En ciertas realizaciones, el corticosteroide y el al menos un agente activo adicional están en una única forma de dosificación. En otras realizaciones, el corticosteroide y el al menos un agente activo adicional están en formas de dosificación separadas y se administran de cualquier manera, incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, de forma simultánea, secuencial o en momentos diferentes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se administran varias dosis de una composición de corticosteroides durante un período de tiempo, después de lo cual se interrumpe la administración de la composición de corticosteroides y se administra al menos un agente activo adicional al menos una vez.

- 50 En algunas realizaciones, el al menos un agente activo adicional utilizado en una composición, formulación descrita en el presente documento, es un agente que trata, previene o alivia los síntomas y / o la inflamación asociados con enfermedades inflamatorias que afectan al tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). En realizaciones más específicas, el al menos un agente activo adicional no es un segundo corticosteroide. En ciertas realizaciones, el al menos un agente activo adicional es un inhibidor de ácido (por ejemplo, un antagonista de H<sub>2</sub> y / o un PPI). En ciertas realizaciones, el al menos un agente activo adicional es, a modo de ejemplo no limitante, un inhibidor de la bomba de protones (PPI), un antagonista de H<sub>2</sub>, un agente reductor de la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (TLESR), un agente serotoninérgico / procinético, un bloqueante de ácido competitivo con potasio (P-CAB), un protector de la mucosa, un agonista de histamina H<sub>3</sub>, un agente anti-gastrina, o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un paciente combina el tratamiento con una composición descrita en el presente documento con un tratamiento con otro medicamento y / o terapia dietética.

### 60 Ejemplos

#### Ejemplo 1:

- 65 Este ejemplo ilustra la interacción incrementada entre una composición descrita en el presente documento y el esófago en comparación con una composición oral radiomarcada preparada mediante la combinación de Pulmicort Respules® (4 ml) con <sup>99m</sup>Tc pertecnetato y diluyendo con solución salina a aproximadamente 7-8 ml (M0). La

composición M0 tiene una viscosidad de aproximadamente 1 cP a 13,2 segundos<sup>-1</sup>. Se administró a una población de individuos sanos una composición de budesonida oral radiomarcada (M1). La composición de budesonida radiomarcada (M1) se preparó en un volumen de aproximadamente 7 - 8 ml combinando Pulmicort Respules®, aproximadamente 10 paquetes de Splenda® (distribuido por McNeil Nutritionals, LLC Fort Washington, PA 19034 - 2299), y <sup>99m</sup>Tc pertecnetato, comprende aproximadamente 7 % p / p de maltodextrina, y tiene una viscosidad de aproximadamente 200 cP a 13,2 segundos<sup>-1</sup>. La composición de budesonida radiomarcada (M2) se preparó en un volumen de aproximadamente 7 - 8 ml combinando Pulmicort Respules®, 70 % p / p de maltodextrina y <sup>99m</sup>Tc pertecnetato, que tiene una viscosidad de aproximadamente 1450 cP a 13,2 segundos<sup>-1</sup>. También se administró a una población de individuos sanos una composición de budesonida radiomarcada (Rhinocort Aqua®, M3), que tiene una viscosidad de aproximadamente 39 a 13,2 segundos<sup>-1</sup>. Se determinó la interacción incrementada de la composición de budesonida midiendo la cantidad de radiomarcador presente en el esófago después de la administración oral de la composición de budesonida viscosa oral. La **figura 1** ilustra la cantidad porcentual de composición presente en el esófago en función del tiempo después de la administración oral (midiendo la cantidad de radiomarcador presente en el esófago).

El área bajo la curva (AUCr) del porcentaje de la dosis administrada en función del tiempo (% de dosis tiempo (min)) se determinó a partir del 50 % de ingesta (es decir, el 50 % de la dosis administrada había pasado desde la boca), hasta que la actividad esofágica alcanzó su punto máximo y disminuyó al 10 % del valor máximo. También se determinó el área bajo la curva de t = 0 min a t = 1 min (AUC)<sub>0-1</sub>; y de t = 0 min a t = 2 min (AUC)<sub>0-2</sub>. Estos resultados (incluyendo la relación entre la muestra no viscosa y la muestra viscosa) se exponen a continuación:

Formulación	AUCr		AUC <sub>0-1</sub>		AUC <sub>0-2</sub>	
	Media geométrica	proporción	Media geométrica	proporción	Media geométrica	proporción
M0	3,95		5,51		6,93	
M1	6,33	0,62	8,84	0,62	9,41	0,74
M2	17,67	0,22	18,91	0,29	21,94	0,32
M3	9,39	0,42	11,07	0,5	14,16	0,49

**Ejemplo 2:**

Este ejemplo detalla la eficacia y seguridad del uso una vez al día y dos veces al día de budesonida en una formulación descrita en el presente documento en dosis de 5 ml y 7 ml para inducir y mantener la remisión de la actividad de la enfermedad en niños con EE. Se evalúan varios niños (por ejemplo, 20 por dosis de budesonida, frecuencia, cantidad y volumen) para determinar el mayor recuento de eosinófilos (eos / hpf) y el recuento medio de eosinófilos más alto para el grupo. La evaluación del mayor recuento de eosinófilos (eos / hpf) y el recuento medio de eosinófilos más alto para el grupo también se determina después de la terapia. Las puntuaciones de los síntomas y las puntuaciones medias de los síntomas también se determinan antes y después de la terapia.

En algunos casos, los individuos que recibieron terapia previa con inhibidor de la bomba de protones, dieta de eliminación basada en pruebas de alergia cutánea o sanguínea o dieta de eliminación o dieta de eliminación rechazada, pero que siguieron teniendo  $\geq 24$  eos / hpf en la biopsia esofágica se incluyen en la revisión. Se define a los pacientes como alérgicos a los alimentos o a los alérgenos del aire si el RAST y / o la prueba de punción cutánea son positivos. No se realizan cambios en la terapia de larga duración utilizada para tratar afecciones crónicas, tales como el asma o el eccema, y ninguno de los niños reciben tratamiento simultáneo con inmunomoduladores.

La endoscopia se realiza con el endoscopio Olympus P160 (por RD) y se toman biopsias panesofágicas, gástricas y duodenales. La esofagitis eosinofílica se diagnostica cuando se encuentran  $\geq 24$  eos / hpf en al menos uno de los sitios esofágicos de los que se ha tomado la biopsia. Se tomaron dos biopsias de mucosa del esófago proximal (3 cm por debajo del músculo cricofaríngeo, del esófago distal (3 cm por encima de la unión gastroesofágica (GEJ) y del esófago medio (punto medio entre el músculo cricofaríngeo y el GEJ). Las biopsias se procesan de manera rutinaria y son evaluadas por un patólogo pediátrico (RN). Se cuenta el número más alto de eosinófilos x 400 de campo de alta resolución. Se informa hiperplasia de la zona basal (BZH) cuando las células de la zona basal se extienden hacia la superficie luminal del epitelio (> 25 % del espesor del epitelio).

La endoscopia de seguimiento con biopsias se toma después de 3-4 meses de tratamiento. El recuento del número más alto de eos / hpf dentro de las biopsias determinó la respuesta a la terapia y los pacientes se clasifican en respondedores (0-7 eos / hpf), respondedores parciales (8-23 eos / hpf) y no respondedores ( $\geq 24$  eos / hpf).

Se diseña una puntuación de endoscopia EE (EEo) para comparar los hallazgos antes y después del tratamiento. Se calcula a partir de informes de procedimientos y fotografías. Cuatro categorías, (1) palidez y marcas vasculares disminuidas; (2) surco con mucosa "engrosada"; (3) placas mucosas blancas; (4) anillos concéntricos o estenosis.



Para cada categoría, se asigna un punto si están afectados 1 o 2 sitios esofágicos, y dos puntos para la afectación panesofágica. La puntuación máxima es 8.

5 Los pacientes reciben una formulación descrita en el presente documento entre 0,25 y 2 mg diarios y se les ordena no ingerir ningún sólido o líquido durante 30 minutos después. No se realizan cambios en la dieta en pacientes que ya tienen restricciones dietéticas.

10 Una puntuación modificada de los síntomas basada en niños con enfermedad ácido-péptica se usa de forma rutinaria en la clínica de EE (EEo). Las categorías de síntomas incluyen (1) acidez estomacal o regurgitación; (2) dolor abdominal o irritabilidad inexplicable en niños más pequeños; (3) náuseas o vómitos; (4) anorexia o saciedad temprana; (5) disfagia u odinofagia, (6) despertar nocturno con síntomas; (7) hemorragia gastrointestinal (4 meses previos). Cada categoría obtuvo 0-2 puntos con un máximo de 14 puntos. Se otorgan cero puntos si el síntoma está ausente; un punto si el síntoma es leve, no interfiere con las actividades diarias; 2 puntos si los síntomas son lo suficientemente graves como para interrumpir las actividades diarias. La hemorragia gastrointestinal previa se considera leve (1 punto) si no hay compromiso hemodinámico asociado o anemia, y grave (2 puntos) si las hemorragias son múltiples, causan anemia o requieren transfusión de sangre.

20 Todo el análisis estadístico se lleva a cabo utilizando el paquete NCSS Statistical Software. Los valores p de dos colas se calculan usando la prueba t pareada para comparar las medias de los valores del paciente para las puntuaciones de eos y hpf, EE (EEo) antes y después de la terapia con budesonida. Se usan pruebas t de dos colas en niños mayores para comparar las variables agrupadas por respondedores frente a no respondedores. Los coeficientes de correlación de Spearman se generan utilizando el software GraphPad Prism. Los resultados con valores de p <0,05 se consideran estadísticamente significativos. Se generaron tanto la media como la mediana de las estadísticas, ambas son equivalentes y se presentan las estadísticas medias.

25 Sujetos. Las revisiones de gráficos se llevan a cabo en una serie de niños. Todos los niños tienen > 24 eos / hpf en una biopsia esofágica repetida antes de comenzar la terapia.

30 Tratamiento. Los pacientes recibieron la formación descrita durante un período de tiempo designado (por ejemplo, 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 6 meses o similares) antes de repetir la endoscopia. Varios pacientes recibieron budesonida en cantidades que van de 0,25 a 2 mg / día.

35 Histología. Antes del tratamiento, se mide el recuento medio de eosinófilos más alto para todos los pacientes, incluidos los sitios esofágicos distales, medios y proximales. Todos los sitios también se evalúan a través de la cantidad de tiempo designada, y de nuevo si se desea.

40 Endoscopia gastrointestinal superior. Antes del tratamiento, se determina la puntuación media de endoscopia EE (EEo) para todos los pacientes. Después del tratamiento, se repite la puntuación media de endoscopia EE (EEo). Las disminuciones en las puntuaciones de la endoscopia (por ejemplo, de > 95 %, > 90 %, > 85 %, > 75 %, > 50 %, > 25 % o similares) en un individuo indican un tratamiento exitoso.

45 Puntuación de los síntomas. Antes del tratamiento, se determina la puntuación media de los síntomas para todos los pacientes. De nuevo se determina después del tratamiento. Las disminuciones en las puntuaciones de los síntomas (por ejemplo, de > 95 %, > 90 %, > 85 %, > 75 %, > 50 %, > 25 % o similares) en un individuo indican un tratamiento exitoso (solo o en combinación con las disminuciones citadas anteriormente en las puntuaciones de endoscopia).

Adultos: estos parámetros se repiten en adultos para determinar su eficacia y seguridad.

### 50 Ejemplo 3:

Este ejemplo detalla la eficacia y seguridad del uso una vez al día y dos veces al día de budesonida en una formulación descrita en el presente documento en para inducir y mantener la remisión de la actividad de la enfermedad en individuos (niños y/o adultos) con ERGE. Las dosis de 0-1 mg, 1-2 mg, 2-3 mg, 3-4 mg, 4-5 mg y 5-6 mg por dosis diaria se administran una vez al día, dos veces al día o tres veces al día en volúmenes de 3, 5, 7, 10, 12, 15 o 17.5 ml. Se evalúa una cantidad de individuos (por ejemplo, 20 por dosis de budesonida de frecuencia, cantidad y volumen) para determinar los síntomas antes de la terapia, durante la terapia y después de la terapia. La administración se lleva a cabo durante 7 días, 14 días y 28 días. Las medidas de resultado primarias incluyen la resolución completa de la pirosis y la regurgitación (por ejemplo, no más de un día con acidez estomacal leve o regurgitación durante los siete días anteriores al punto de tiempo de la evaluación). Las medidas de resultado secundarias incluyen: Número de días con acidez estomacal (durante el día y la noche); número de días con regurgitación (diurna y nocturna); número de días libres de acidez y regurgitación (24 horas); puntuación compuesta de la frecuencia y severidad de la acidez y regurgitación; tiempo hasta la resolución de los síntomas de acidez / regurgitación; gravedad de los síntomas adicionales de ERGE; calidad de vida (evaluada mediante PAGI-QOL a PGIC (Impresión global del cambio por el paciente); resolución completa de la acidez gástrica; resolución completa de la regurgitación; gravedad media de la acidez estomacal (diurna y nocturna); gravedad media de la regurgitación (durante el día y la noche). Estos síntomas se puntúan (por ejemplo, asignando un 3 a los síntomas más graves y un

0 a la falta de síntomas) y se utilizan para determinar la eficacia del tratamiento.

## Referencias

- 5 1. Liacouras C A, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Cuff. Opin. Pediatr.* 2004; 16:560–6.
2. Kelly K J, Lazenby A J, Rowe P C, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an aminoacid–based formula. *Gastroenterology* 1995; 109:1503–12.
3. Fogg M I, Ruchelli E, Spergel J M. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112:796–7.
- 10 4. Mishra A, Hogan S P, Brandt E B, Rothenberg M E. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J. Clin. Invest.* 2001; 107:83–90.
5. Spergel J M, Beausoleil J L, Mascarenhas M, Liacouras C A. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109:363–8.
6. Ruchelli E, Wenner W, Voytek T, et al. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr. Dev. Pathol.* 1999; 2:15–8.
- 15 7. Steiner S J, Gupta S K, Croffie J M, Fitzgerald J F. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99:801–5.
8. Orenstein S R, Shalaby T M, Di Lorenzo C, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 1422–30.
- 20 9. Rothenberg M E, Mishra A, Collins M H, Putnam P E, Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108:891–4.
10. Ravelli A M, Villanacci V, Ruzzenenti N, et al. Dilated Intercellular Spaces: A Major Morphological Feature of Esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42:510–515.
11. Steiner S J, Kernek K M, Fitzgerald J F. Severity of Basal Cell Hyperplasia Differs in Reflux Versus Eosinophilic Esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42:506–509.
- 25 12. Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective comparative study on pathologic biopsy. *J. Clin. Pathol.* 2006; 59:1175–80.
13. Croese J, Fairley S K, Masson J W, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58:516–22.
- 30 14. Aceves S, Newbury RO, Dohil R, Schwimmer J, Bastian J. Distinguishing Eosinophilic Esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006; 41(3):252–6.
15. Straumann A, Simon H U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115:418–9.
- 35 16. Cherian S, Smith N M, Forbes D A. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch. Dis. Child* 2006; 91:1000–4.
17. Sant Anna A M, Rolland S, Fournet J C, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: Symptoms, Histology and pH Probe Results. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39:373–377.
- 40 18. Potter J W, Sacian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 59:355–61.
19. Parfitt J R, Gregor J C, Suskin N G, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod. Pathol.* 2006; 19:90–6.
- 45 20. Desai T K, Stecevic V, Chang C H, et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 61:795–801.
21. Sraumann A, Spichtin H P, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow–up of 30 adult patients for up to 11,5 years. *Gastroenterology* 2003; 125:1660–9.
22. Spergel J M, Andrews T, Brown–Whitehorn T F, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95:336–43.
- 50 23. Kagalwalla A F, Sentongo T A, Ritz S, et al. Effect of six–food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4:1097–102.
24. Markowitz J E, Spergel J M, Ruchelli E, Liacouras C A. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98:777–82.
- 55 25. Liacouras C A, Wenner W J, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998; 26:380–5;
26. Teitelbaum J E, Fox V L, Twarog F J, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122:1216–25.
27. Faubion W A, Jr., Perrault J, Burgart L J, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998; 27:90–3.
- 60 28. Aceves S S, Dohil R, Newbury R O, Bastian J F. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116:705–6.
29. Noel R J, Putnam P E, Collins M H, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2:568–75,
- 65 30. Remedios M, Campbell C, Jones D M, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63:3–12.

31. Dohil R, Newbury R O, Sellers Z M, et al. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J. Pediatr.* 2003; 14:224–30.
32. Cheung K M, Oliver M R, Cameron D J, et al. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 37:498–503.
- 5 33. Fox V L, Nurko S, Furuta G T. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 56:260–70
34. Budin C, Villard–True F, Rivet C, et al. [Eosinophilic esophagitis: 3 case reports]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2005; 29:73–5.
35. Noel R J, Putnam P E, Rothenberg M E. Eosinophilic esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:940–1.
- 10 36. Guajardo J R, Plotnick L M, Fende J M, et al. Eosinophil–associated gastrointestinal disorders: a world–wide–web based registry, *J. Pediatr.* 2002; 141:576–81.
37. Liacouras C A, Spergel J M, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10–year experience in 381 children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3:1198–206.
38. Liacouras C A. Eosinophilic esophagitis: treatment in 2005. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006; 22:147–152.
- 15 39. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7:274–8.
40. Plaza–Martin, AM, Jimenez–Feijoo R, Andaluz C. Giner–Munoz MT, Martin–Mateos MA, Piquer–Gibert M, Sierra–Martinez JI. Polysensitization to aeroallergens and food in eosinophilic esophagitis in a pediatric population. *Alergol. Immunopathol* 2007; 35:35–7.
- 20 41. Nicolazzo, JA, Reed, BL, Finnin, BC. Buccal penetration enhancers – how do they really work? *J. Controlled Release* 2005; 105:1–15.
42. Furata, GT, Liacouras, CA, Collins, MH, Sandeep, KG, Justinich, C, Patnam, PE, Bonis, P, Hassall, E, Straumann, A, Rothenberg, ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment *Gastroenterology* 2007; 133:1342–1363.
- 25 43. Aceves, SS, Bastian JF, Newbury, RO, Dohil, R. Oral viscous budesonide: A potential new therapy for eosinophilic esophagitis. *Amer. Journal of Gastroenterology* 2007; 102:1–9.
44. Rothenberg M E. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113:11–28.
45. Garrett J K, Jameson S C, Thomson B, Collins M H, Wagoner L E, Freese, D K. et al. Anti–interleukin–5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113:115–9.
- 30

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica oral estable para su uso en el tratamiento o prevención de la inflamación del esófago o síntomas asociados a la misma, comprendiendo la composición: un corticosteroide, un vehículo líquido y un agente mucoadhesivo, en el que el agente mucoadhesivo comprende una maltodextrina y una carboximetilcelulosa (CMC). y en el que la composición farmacéutica oral estable es química y físicamente estable durante al menos un mes.
2. La composición farmacéutica oral estable para su uso de la reivindicación 1, en la que el corticosteroide es aclometasona, amcinomida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortivazol, deflazacort, deoxicorticosterona, desonida desoximetasona, dexametasona, diflorasona, difluocortolona, difluprednato, flucolorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluticasona, fuprednido, formocortal, halcinonida, halometasona, aceponato de hidrocortisona, buteprato hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarboato, prednisona, prednisolona, prednolideno, remexolona, tixocortol, triamcinolona o ulobetasol, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos o combinaciones de los mismos.
3. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el corticosteroide es un corticosteroide tópicamente activo.
4. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el corticosteroide tópicamente activo es budesonida o propionato de fluticasona.
5. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos el 10 % de la composición farmacéutica oral estable está dentro del esófago al menos 15 segundos después de la administración oral de la composición farmacéutica oral estable.
6. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos el 10 % del corticosteroide se adhiere o es absorbido por el esófago al menos 15 segundos después de la administración oral de la composición farmacéutica oral estable.
7. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de corticosteroide que se adhiere o es absorbida por el esófago 15 segundos después de la administración oral de la composición farmacéutica oral estable es mayor que la cantidad de corticosteroide que se adhiere o es absorbida por el esófago 15 segundos después de la administración oral de una composición de control, en la que la composición de control comprende el mismo volumen y el mismo corticosteroide en la misma cantidad que la presente en la composición farmacéutica oral estable, y en la que la composición de control tiene una viscosidad de 1 cP a 25 °C y una velocidad de cizalladura de  $13,2 \text{ s}^{-1}$ .
8. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente mucoadhesivo es un polisacárido mucoadhesivo.
9. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente mucoadhesivo imparte una viscosidad incrementada sobre la composición farmacéutica oral estable.
10. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente potenciador de la viscosidad.
11. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una viscosidad de al menos 5 cP a 25 °C con una velocidad de cizalladura de aproximadamente  $13,2 \text{ s}^{-1}$ .
12. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la inflamación del esófago es inflamación asociada con esofagitis eosinofílica, una enfermedad inflamatoria intestinal que afecta al esófago, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, patología gastrointestinal proximal, inflamación gastrointestinal eosinofílica hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas, vasos dilatados en papilas, esofagitis fúngica, esofagitis viral, esofagitis bacteriana, esofagitis corrosiva, esofagitis por radiación, esofagitis por quimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped, una enfermedad de la piel con afectación esofágica, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermolisis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad de Behçet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinofílica, enfermedad de Ménétrier, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, esofagitis inflamatoria asociada a enfermedad intestinal, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, esofagitis inflamatoria asociada a la enfermedad intestinal, duodenitis eosinofílica, eosinofilia

duodenal, dispepsia funcional, esofagitis intermedia, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica / irritativa, estenosis esofágica persistente / recurrente de cualquier causa, e incluyendo ingestión cáustica / irritativa, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación postoperatoria, o gastroenteritis.

5 13. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la inflamación del esófago se asocia con esofagitis eosinofílica.

10 14. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la inflamación del esófago está asociada con esófago de Barrett, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) o esofagitis erosiva.

15 15. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, usada para administrar 0,1 mg a 20 mg de corticosteroide por día a un individuo que lo necesita.

16. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, usada para administrar 0,3 mg a 5 mg de corticosteroide por día a un individuo que lo necesita.

20 17. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica tiene un volumen de 1 ml a 20 ml.

25 18. La composición farmacéutica oral estable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica oral es un comprimido que se disuelve, una oblea que se disuelve, una cápsula, una cápsula de gel, un líquido, un semisólido, un sólido, un gel, una matriz de gel., una crema o una pasta.

30

35

40

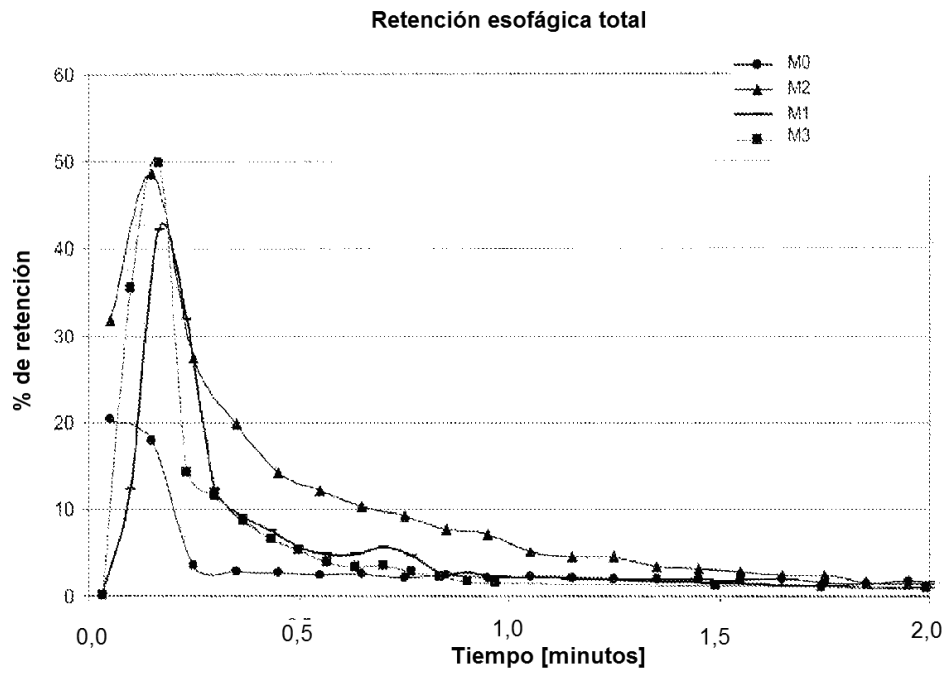
45

50

55

60

65



**FIGURA 1**