(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 729 925**

(51) Int. CI.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2008 PCT/US2008/012780**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2009 WO09064457**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2008 E 08850126 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2214679**

(54) Título: **Composiciones de corticosteroides**

(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:
07.11.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

LICALSI, CYNTHIA;
PHILLIPS, ELAINE;
HILL, MALCOLM;
DESHMUKH, HEMANT y
JOHNSON, KEITH

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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).

DESCRIPCION

Composiciones de corticosteroides

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los trastornos de la inflamación esofágica están ganando reconocimiento en adultos y niños. Un ejemplo es la esofagitis eosinofílica (EE o EoE), que es un trastorno emergente y de rápido crecimiento caracterizado por altos niveles de eosinófilos en el esófago, así como hiperplasia de la zona basal. Se cree que la EE (o EoE) está provocada, por lo menos en un subconjunto de pacientes, por alergias alimenticias o por exposición a alérgenos aéreos(1-5, 44). El diagnóstico de la EE (o EoE) se asocia a menudo con otros trastornos de hipersensibilidad, incluyendo asma, rinitis y otras sensibilidades a los alimentos y aeroalergenos inhalantes (39-40). El diagnóstico se hace a menudo, por ejemplo, en niños pequeños y depende del hallazgo de 15 a 20 o más a 24 o más eosinófilos por campo de alta potencia (eos/hpf) dentro de las biopsias de mucosa esofágica (6-12).

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

Aunque la EE (o EoE) se está diagnosticando más frecuentemente en los países en desarrollo (7, 8, 13-16), muchos aspectos de la enfermedad siguen sin estar claros, incluyendo su etiología, historia natural y terapia óptima. Los síntomas de la EE (o EoE) a menudo imitan a los de la ERGE e incluyen vómitos, disfagia, dolor e impacto de los alimentos (8, 14, 17-20). Sin embargo, el tratamiento de la EE (o EoE) y la ERGE difieren y es importante distinguir entre ellas, particularmente porque la EE (o EoE) no tratada puede estar asociada con un estrechamiento esofágico en el 10-30% de los casos (14, 18, 20, 21). La superposición de los síntomas de la ERGE y la EE (o EoE) es común; la falta de respuesta al tratamiento de ERGE con PPI alto puede ser una guía de diagnóstico para la EE (o EoE) (42). La ocurrencia común con respecto a un diagnóstico erróneo de EE (o EoE) para la ERGE da a menudo como resultado un tratamiento diferido para los pacientes con EE (o EoE). (42).

La terapia con esteroides sistémica a largo plazo puede dar como resultado efectos secundarios significativos en el crecimiento y desarrollo del hueso. Aunque se ha informado que el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IL-5 tiene éxito en la EE (o EoE), esta terapia no está aprobada actualmente para su uso en niños (36).

Los tratamientos actuales incluyen dietas de eliminación (22, 23) y fórmulas elementales (2, 24). Identificar los verdaderos alérgenos alimenticios que la incitan puede ser difícil y las fórmulas elementales a menudo son desagradables, haciendo complicadas las intervenciones dietéticas (1, 22). Las técnicas de inhalación y deglución improvisadas pueden ser difíciles de realizar eficazmente para los pacientes, especialmente los niños más pequeños, y especialmente los niños con retrasos en el desarrollo. Esto puede dar como resultado una dosis menos eficaz de un esteroide tópico que se administra al esófago.
La US2007/111978 divulga un método para prevenir o aliviar la inflamación esofágica mediante la administración de una composición oral de budesonida junto con excipientes.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a una composición farmacéutica oral física y químicamente estable para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de la inflamación esofágica que comprende:

a. una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroides,
b. un antioxidante,
c. un tampón,
d. un surfactante,
e. un conservante,
f. un agente aromatizante, un edulcorante, o una combinación de los mismos,
g. dextrosa, y
h. un vehículo líquido,

donde la composición farmacéutica oral es adecuada para la administración de dosis individuales o múltiples.

La materia para la cual se busca protección está definida por las reivindicaciones. Las realizaciones y características que no se mencionan explícitamente en las reivindicaciones son ilustrativas y opcionales.

La composición farmacéutica proporcionada en la presente es adecuada para la administración de dosis únicas o múltiples. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente está en un recipiente de múltiples unidades y comprende una pluralidad de dosis unitarias. En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente permanece sustancialmente uniforme después del almacenamiento. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente permanece sustancialmente uniforme después del almacenamiento para la vida útil de la formulación. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente tiene una consistencia fluida, líquida, en solución, en suspensión, sólida, semisólida, en gel, en crema, en pomada, esparcible, fluida o similar a una pasta. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente obtiene o recupera una uniformidad sustancial tras agitación suave o moderada, agitación, remover, remover suavemente o sacudir. En ciertas realizaciones, después de agitación suave o moderada, remover, remover suavemente o sacudir, la composición farmacéutica descrita en la presente permanece sustancialmente uniforme durante un período de tiempo conveniente, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, por lo menos 1, 2, 4, 6, 12, 18, o 24 horas, o 2, 3, 4, 5 o más días.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es una formulación de dosis múltiple. En ciertas realizaciones, cada dosis (por ejemplo, de un recipiente de unidades múltiples que contiene una pluralidad de dosis de la composición farmacéutica) de la formulación es sustancialmente uniforme con respecto unas de las otras. En algunas realizaciones, la primera y última dosis (por ejemplo, de un recipiente de unidades múltiples que contiene una pluralidad de dosis de la composición farmacéutica) son sustancialmente uniformes.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación (por ejemplo, suave o moderada). En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación suave o moderada después del almacenamiento. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se resuspende fácilmente en la composición con agitación suave o moderada. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se resuspende fácilmente en la composición con una agitación suave o moderada después del almacenamiento. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación suave o moderada. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación suave o moderada después del almacenamiento. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen la capacidad de poder resuspenderse fácilmente y/o redispersarse fácilmente después del almacenamiento en condiciones ambientales. En otras realizaciones, el almacenamiento es en una atmósfera inerte, temperatura aumentada y/o humedad relativa aumentada. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen la capacidad de poder resuspenderse fácilmente y/o redispersarse fácilmente después del almacenamiento durante, a modo de ejemplo no limitativo, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, o el tiempo de vida útil.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente no se apelmaza ni agrega durante o después del almacenamiento (por ejemplo, el corticosteroide no sedimenta y forma una torta o fundido sólido).

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es una dispersión, suspensión o solución. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es una solución, excepto que sustancialmente todo el corticosteroide está dispersado o suspendido como partículas en la solución (por ejemplo, en la solución hay menos de aproximadamente 36 µg de budesonida). En algunas realizaciones, el por lo menos un excipiente no mejora la solubilidad del corticosteroide en el vehículo líquido.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es un fluido no newtoniano. En algunas realizaciones, el fluido no newtoniano se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, un plástico, un pseudo-plástico y un dilatante. En ciertas realizaciones, el fluido no newtoniano es pseudo-plástico. En algunas realizaciones, el fluido no newtoniano es tixotrópico.

En ciertas realizaciones, el corticosteroide es tópicamente activo (por ejemplo, tópicamente activo en una superficie gastrointestinal, como la superficie esofágica). En algunas realizaciones, el corticosteroide es budesonida. En otras realizaciones, el corticosteroide es propionato de fluticasona. En algunas realizaciones, el corticosteroide es una partícula (por ejemplo, una micropartícula o una nanopartícula).

En ciertas realizaciones, la composición puede contener un excipiente adicional seleccionado de, a modo de ejemplo no limitativo, celulosa (incluyendo los derivados de la misma), una o más de maltodextrina, dextrosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), celulosa microcristalina (MCC), carbómero y combinaciones de los mismos. En realizaciones más específicas, el por lo menos un excipiente adicional comprende hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), celulosa microcristalina (MCC), carbómero y combinaciones de los mismos, y el por lo menos un excipiente adicional

es presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas realizaciones específicas, el por lo menos un excipiente adicional comprende, a modo de ejemplo no limitativo, maltodextrina, dextrosa y combinaciones de los mismos, y el por lo menos un excipiente adicional está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 1,5 g/ml.

En ciertas realizaciones, el vehículo líquido comprende un medio acuoso.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende partículas de corticosteroides suspendidas en el medio acuoso. En ciertas realizaciones, las partículas de corticosteroides son micropartículas que tienen un diámetro medio de, a modo de ejemplo no limitativo, 0,1 micras a 50 micras. En algunas realizaciones, por lo menos el 95%, por lo menos el 97%, por lo menos el 98%, o por lo menos el 99% de las partículas de corticosteroides son micropartículas que tienen un diámetro de menos de 10 micras.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona una composición farmacéutica en la que el corticosteroide está presente en una cantidad de 0,01 mg/ml a 1 mg/ml. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene un volumen total de 1 ml a 20 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 15 ml, o de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 7 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 10 ml, aproximadamente 15 ml, o aproximadamente 20 ml.

En algunas realizaciones, un excipiente adicional comprende CMC, y la CMC está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de 5 mg/ml a 30 mg/ml. En ciertas realizaciones, el excipiente adicional comprende carbómero, y el carbómero está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas realizaciones, el excipiente adicional comprende HPMC, y la HPMC está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En ciertas realizaciones, un excipiente adicional comprende MCC, y la MCC está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de 5 mg/ml a 30 mg/ml. En algunas realizaciones, un excipiente adicional comprende una combinación de CMC y MCC, y la combinación de CMC-MCC está presente en una cantidad de 5 mg/ml a 40 mg/ml, y en donde la relación en peso mixta de CMC/MCC es 11/89. La composición de la invención comprende dextrosa. La dextrosa puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 1 g/ml. En algunas realizaciones, un agente adicional comprende maltodextrina y la maltodextrina está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de 10 mg/ml a 1 g/ml.

En ciertas realizaciones, el edetato está presente en la composición farmacéutica una cantidad de 0,05 mg/ml a 25 mg/ml. En algunas realizaciones, el citrato está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En ciertas realizaciones, el polisorbato 80 está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de 0,05 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml.

En realizaciones adicionales o alternativas, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

a. budesonida en una cantidad de 0,02 mg/ml a 0,75 mg/ml,
b. edetato en una cantidad de 0.05 mg/ml a 25 mg/ml,
c. citrato en una cantidad de 0,1 mg/ml a 30 mg/ml,
d. polisorbato 80 en una cantidad de 0,05 mg/ml a 1 mg/ml,
e. un conservante,
f. un agente aromatizante, un edulcorante, o una combinación de los mismos,
g. por lo menos un excipiente adicional, y
h. un vehículo líquido acuoso.

También se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende:

a. budesonida en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,75 mg/ml,
b. edetato en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml,
c. citrato en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml,
d. polisorbato 80 en una cantidad de 0,05 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml,
e. un conservante,
f. un agente aromatizante, un edulcorante, o una combinación de los mismos,
g. por lo menos un excipiente adicional, y
h. un vehículo líquido acuoso.

También se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende:

a. budesonida en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 0,75 mg/ml,
b. edetato en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml,

c. citrato en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml,
d. polisorbato 80 en una cantidad de 0,05 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml,
e. un conservante,
f. un agente aromatizante, un edulcorante, o una combinación de ellos,
g. por lo menos un excipiente adicional, y
h. un vehículo líquido acuoso.

En realizaciones específicas, una composición farmacéutica proporcionada en la presente tiene un volumen total de 1 ml a 20 ml.

En la presente también se divulga una composición farmacéutica que comprende una composición física y químicamente estable que comprende:

a. una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide,
b. un conservante,
c. un tampón,
d. un agente tensioactivo o un surfactante,
e. un conservante opcional,
f. un agente aromatizante opcional,
g. un edulcorante opcional,
h. por lo menos un excipiente adicional, y
i. un vehículo líquido.

La composición farmacéutica de la invención es adecuada para la administración de dosis únicas o múltiples. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente está en un recipiente de unidades múltiples y comprende una pluralidad de dosis unitarias. En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente permanece sustancialmente uniforme después del almacenamiento. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente permanece sustancialmente uniforme después del almacenamiento durante la vida útil de la formulación. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente tiene una consistencia sólida, semisólida, de gel, crema, pomada, esparcible, fluida o similar a una pasta. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente obtiene o recupera una uniformidad sustancial tras agitación suave o moderada, remover, remover suavemente o sacudir. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente obtiene o recupera una uniformidad sustancial tras agitación suave o moderada, remover, remover suavemente o sacudir. En ciertas realizaciones, después de agitación suave o moderada, remover, remover suavemente o sacudir, la composición farmacéutica descrita en la presente permanece sustancialmente uniforme durante un período de tiempo conveniente, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, por lo menos 1, 2, 4, 6, 12, 18 o 24 horas, o 2, 3, 4, 5 o más días.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es una formulación de dosis múltiple. En ciertas realizaciones, cada dosis (por ejemplo, de un recipiente de unidades múltiples que contiene una pluralidad de dosis de la composición farmacéutica) de la formulación es sustancialmente uniforme entre sí. En algunas realizaciones, la primera y la última dosis (por ejemplo, de un recipiente de unidades múltiples que contiene una pluralidad de dosis de la composición farmacéutica) son sustancialmente uniformes.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación (por ejemplo, suave o moderada). En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación suave o moderada después del almacenamiento. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se resuspende fácilmente en la composición con agitación suave o moderada. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se resuspende fácilmente en la composición tras una agitación suave o moderada después del almacenamiento. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación suave o moderada. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación suave o moderada después del almacenamiento. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen la capacidad de resuspenderse fácilmente y/o redispersarse fácilmente después del almacenamiento en condiciones ambientales. En otras realizaciones, el almacenamiento es en una atmósfera inerte, temperatura aumentada y/o humedad relativa aumentada. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen la capacidad de resuspenderse fácilmente y/o redispersarse fácilmente después del almacenamiento durante, a modo de ejemplo no limitativo, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, o el tiempo de la vida útil.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente no se apelmaza ni agrega durante o después del almacenamiento (por ejemplo, el corticosteroide no sedimenta y forma una torta o fundido

sólido).

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es una dispersión, suspensión o solución. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es una solución, excepto que sustancialmente todo el corticosteroide está dispersado o suspendido como partículas en la solución (por ejemplo, en la solución hay menos de aproximadamente 36 µg de budesonida). En algunas realizaciones, el por lo menos un excipiente no mejora la solubilidad del corticosteroide en el vehículo líquido.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es un fluido no newtoniano. En algunas realizaciones, el fluido no newtoniano se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, un plástico, un pseudo-plástico y un dilatante. En ciertas realizaciones, el fluido no newtoniano es pseudo-plástico. En algunas realizaciones, el fluido no newtoniano es tixotrópico.

En ciertas realizaciones, el corticosteroide es tópicamente activo (por ejemplo, tópicamente activo sobre la superficie esofágica). En algunas realizaciones, el corticosteroide es budesonida. En otras realizaciones, el corticosteroide es propionato de fluticasona. En algunas realizaciones, el corticosteroide es una partícula (por ejemplo, una micropartícula o una nanopartícula).

En ciertas realizaciones, el excipiente adicional se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, maltodextrina, dextrosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), celulosa microcristalina (MCC), carbómero y combinaciones de los mismos. En realizaciones más específicas, el por lo menos un excipiente adicional comprende hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), celulosa microcristalina (MCC), carbómero y combinaciones de los mismos, y el por lo menos un excipiente adicional está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas realizaciones específicas, el por lo menos un excipiente adicional comprende, a modo de ejemplo no limitativo, maltodextrina, dextrosa y combinaciones de los mismos, y el por lo menos un excipiente adicional está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 1,5 g/ml.

En ciertas realizaciones, el vehículo líquido comprende un medio acuoso.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende partículas de corticosteroides suspendidas en el medio acuoso. En ciertas realizaciones, las partículas de corticosteroides son micropartículas que tienen un diámetro medio de, a modo de ejemplo no limitativo, 0,1 micras a 50 micras. En algunas realizaciones, por lo menos el 95%, por lo menos el 97%, por lo menos el 98%, o por lo menos el 99% de las partículas de corticosteroides son micropartículas que tienen un diámetro de menos de 10 micra.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona una composición farmacéutica en la que el corticosteroide está presente en una cantidad de 0,01 mg/ml a 1 mg/ml. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene un volumen total de 1 ml a 20 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml, o de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 7 ml, de aproximadamente 5 ml, o de aproximadamente 10 ml.

En algunas realizaciones, un excipiente adicional comprende CMC, y la CMC está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de 5 g/ml a 30 mg/ml. En ciertas realizaciones, el excipiente adicional comprende carbómero, y el carbómero está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas realizaciones, el excipiente comprende HPMC, y la HPMC está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En ciertas realizaciones, un excipiente adicional comprende MCC, y la MCC está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de 5 mg/ml a 30 mg/ml. En algunas realizaciones, un excipiente adicional comprende una combinación de CMC y MCC, y la combinación de CMC-MCC está presente en una cantidad de 5 mg/ml a 40 mg/ml, y en donde la proporción en peso mixta de CMC/MCC es 11/89. La composición de la invención comprende dextrosa que puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 1 g/ml. En algunas realizaciones, un agente adicional comprende maltodextrina y la maltodextrina está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de 10 mg/ml a 1 g/ml.

En ciertas realizaciones, cualquier composición farmacéutica descrita en la presente tiene una viscosidad tal que cuando se administra por vía oral una dosis única de la composición farmacéutica a un individuo, la composición farmacéutica recubre al menos parcialmente el esófago y administra tópicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide al esófago. En algunas realizaciones, cualquier composición farmacéutica descrita en la presente tiene una característica mucoadhesiva de tal manera que cuando se administra por vía oral una dosis única de la composición farmacéutica a un individuo, la composición farmacéutica se adhiere a la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago) del individuo durante un tiempo suficiente para permitir la administración tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz del corticosteroide al esófago.

La composición farmacéutica de la invención es para uso en el tratamiento, prevención o alivio de la inflamación esofágica.

En ciertas realizaciones, el corticosteroide se administra en de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, o de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 4 mg, o de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 5 mg por día.

En ciertas realizaciones, la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente es a un individuo al que se le ha sido diagnosticado con esofagitis eosinofílica, una enfermedad inflamatoria del intestino que involucra el esófago, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, patología gastrointestinal proximal (por ejemplo, en individuos que padecen de vesícula biliar hipofuncionante), inflamación gastrointestinal eosinofílica, duodenitis eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagitis intermedia, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágica persistente/recurrente de cualquier causa e incluyendo ingestión caústica/irritante, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación post-cirugía, esofagitis intermedia, hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas vasos dilatados en las papilas, esofagitis fúngica (por ejemplo, cándida, turolopsis, Aspergillus histoplasma, etc.), esofagitis vírica (por ejemplo, VHS, 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 afección esofágica (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermolisis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson), enfermedad de Behcet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinofílica, enfermedad de Menetrier, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, esofagitis asociada a enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis parasitaria, o gastroenteritis. En realizaciones específicas, el individuo tiene esofagitis eosinofílica. En algunas realizaciones específicas, al individuo se le ha diagnosticado con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de reflujo no erosivo (ERGE) o esofagitis erosiva. En algunas realizaciones, la inflamación del tracto gastrointestinal es la inflamación del estómago y/o del intestino delgado, por ejemplo, gastroenteritis.

En ciertas realizaciones, el individuo al que se le ha administrado una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o alivio de la inflamación esofágica es un niño o un bebé. En varias formas de realización, el niño o bebé tiene menos de 16 años, menos de 12 años, menos de 8 años, menos de 6 años, menos de 4 años o menos de 2 años.

En la presente también se divulga un kit que comprende un recipiente de múltiples unidades y una pluralidad de dosis unitarias de una composición farmacéutica (por ejemplo, cualquier composición farmacéutica descrita en la presente). En la presente también se describe una dosis unitaria de una composición farmacéutica que comprende:

a. una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroides,
b. edetato
c. citrato,
d. polisorbato 80,
e. un conservante opcional,
f. un agente aromatizante opcional,
g. un edulcorante opcional,
h. por lo menos un excipiente adicional, y
i. un vehículo líquido.

En algunas realizaciones, el por lo menos un excipiente adicional comprende maltodextrina, dextrosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), celulosa microcristalina (MCC), carbómero o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un kit proporcionado en la presente comprende una composición farmacéutica estable que es física y químicamente estable. En algunas realizaciones, un kit proporcionado en la presente comprende, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, aproximadamente 14, o aproximadamente 30 dosis de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, un kit proporcionado en la presente comprende, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 500 ml, aproximadamente 150 ml, aproximadamente 330 ml o aproximadamente 55 ml de la composición farmacéutica estable. En algunas realizaciones, cualquier kit proporcionado en la presente comprende además un dispositivo de medición (por ejemplo, una cuchara, taza, bomba o similar) para administrar la composición a un individuo. En varias realizaciones, el dispositivo de medición se incorpora en o se separa del recipiente de unidades múltiples.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones

adjuntas. Se logrará una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos acompañantes de los cuales:

La Figura 1 ilustra el porcentaje 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 INVENCION

La composición de la invención es para uso en el tratamiento, prevención o alivio de inflamación esofágica.

En la presente también se divulga una composición que comprende un corticosteroide, dextrosa, maltodextrina, edetato, citrato, polisorbato 80, un conservante opcional, un agente aromatizante opcional, por lo menos un excipiente adicional y un vehículo líquido. La composición de la invención comprende un conservante. En realizaciones adicionales o alternativas, el vehículo líquido es un vehículo líquido acuoso (por ejemplo, agua) o comprende un medio acuoso. En la presente también se describen métodos, en forma de productos para su uso, que comprenden administrar por vía oral a un individuo con necesidad de ello una composición que comprende un corticosteroide, dextrosa, maltodextrina, edetato, citrato, polisorbato 80, un conservante opcional, un agente aromatizante opcional, por lo menos un excipiente adicional y un vehículo líquido. La composición de la invención comprende un conservante y dextrosa.

La composición comprende un agente aromatizante, un edulcorante o una combinación de los mismos. En realizaciones adicionales o alternativas, el vehículo líquido es un medio acuoso (por ejemplo, agua). La composición farmacéutica es química y físicamente estable.

Un individuo adecuado para el tratamiento con las composiciones divulgadas en la presente puede, por ejemplo, haber sido diagnosticado con una enfermedad o afección incluyendo, pero no limitado a, esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias del intestino que afectan al esófago, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, patología gastrointestinal proximal (por ejemplo, en individuos que padecen de vesícula biliar hipofuncionante), inflamación gastrointestinal eosinofílica, enfermedad celiaca, duodenitis eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagitis intermedia, hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas, vasos dilatados en las papilas, esofagitis fúngica (por ejemplo, cándida, turolopsis, Aspergillus histoplasma, etc.), esofagitis vírica, (por ejemplo, VHS, 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 afección esofágica (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermólisis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson), enfermedad de Behcet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinófila , enfermedad de Menetrier, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, esofagitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis parasitaria, inflamación esofágica secundaria a ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágica persistente/recurrente de cualquier causa e incluyendo ingestión cáustica/irritante, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación postoperatoria o gastroenteritis. La composición también puede usarse en el tratamiento de individuos diagnosticados con otros trastornos gastrointestinales, como úlceras estomacales y duodenales, trastornos hiperactivos de descarga ácida, como el síndrome de Zollinger-Ellison y trastornos de la laringe. En algunas realizaciones, las composiciones o métodos divulgados en la presente se usan en métodos para tratar a individuos diagnosticados con otros trastornos gastrointestinales, que incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, esófago de Barrett, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad por reflujo no erosivo (NERD), o esofagitis erosiva. En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento, prevención o alivio de la inflamación o los síntomas de la inflamación incluyen métodos para tratar cualquiera de los trastornos gastrointestinales descritos en la presente. En ciertas realizaciones, estos métodos comprenden administrar por vía oral a dicho individuo una composición que contiene corticosteroides descrita en la presente.

En la presente se proporcionan métodos, en forma de productos para su uso en tales métodos, para tratar, prevenir y aliviar cualquier estado inflamatorio o maligno crónico que involucre el tracto gastrointestinal, como el esófago, y responda 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 esofágicos y asociados con esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias del intestino que afectan al esófago, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, patología gastrointestinal proximal (por ejemplo, en individuos que padecen de vesícula biliar hipofuncionante), inflamación gastrointestinal eosinofílica, enfermedad celiaca, duodenitis eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagitis intermedia, hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas, vasos dilatados en papilas, esofagitis fúngica (por ejemplo, cándida, turolopsis, histoplasma Aspergillus, etc.), esofagitis vírica (por ejemplo, HSV, CMV, V2V), esofagitis bacteriana (por ejemplo, tuberculosis, actinomicosis, sífilis), esofitis 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 afección esofágica (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermólisis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson), enfermedad de Behcet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinofílica, enfermedad de Menetrier, gastritis parasitaria,

esofagitis linfocítica, esofagitis asociada a enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis parasitaria, inflamación esofágica secundaria a ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágica persistente/recurrente de cualquier causa, incluyendo ingestión cáustica/irritante, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, epidermólisis bullosa, inflamación postoperatoria y gastroenteritis. Las presentes composiciones también son útiles para tratar, prevenir o aliviar la inflamación esofágica asociada con otras enfermedades o afecciones del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el tracto gastrointestinal superior, donde es beneficioso dirigirse a un sitio objetivo particular, en lugar de proporcionar una terapia sistémica. Como se usa en la presente, la inflamación y/o los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad divulgados en la presente incluyen inflamación y/o síntomas asociados con, provocados por y/o que son resultado del trastorno o enfermedad. En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un método para reducir la liberación de citoquinas y/o quimioquinas en el tracto gastrointestinal, como el esófago (por ejemplo, en la mucosa o el epitelio de la misma) administrando una composición descrita en la presente al tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En ciertas realizaciones, se proporciona un método para disminuir la migración de eosinófilos al tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago) administrando una composición descrita en la presente al tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

En la presente también se divulga una composición farmacéutica que comprende una composición física y químicamente estable que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide; (b) edetato; (c) citrato; (d) polisorbato 80; (e) un conservante, un agente aromatizante, un edulcorante o una combinación de los mismos; (f) por lo menos un excipiente adicional; y (g) un vehículo líquido. En realizaciones específicas, tales composiciones son adecuadas para la administración de dosis únicas o múltiples. En la presente también se divulga una composición farmacéutica que comprende una composición física y químicamente estable que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide; (b) un antioxidante; (c) un tampón; (d) un surfactante; (e) un conservante, un agente aromatizante, un edulcorante o una combinación de los mismos; (f) por lo menos un excipiente adicional, y (g) un vehículo líquido. Las composiciones de la invención son adecuadas para la administración de dosis únicas o múltiples. Las composiciones de la invención comprenden un agente aromatizante y/o un edulcorante, o una combinación de los mismos. En la presente también se divulga una composición farmacéutica que comprende una composición física y químicamente estable que comprende:(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroides; (b) un antioxidante opcional; (c) un tampón opcional; (d) un surfactante opcional; (e) un conservante opcional; (f) un agente aromatizante opcional; (g) un edulcorante opcional; (h) por lo menos un excipiente adicional, y (g) un vehículo opcional (por ejemplo, un vehículo acuoso).

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el uso de los términos "un", "uno" y "el" incluye tanto realizaciones singulares como múltiples. Como se usa en la presente, el término "individuo" incluye cualquier animal. En algunas realizaciones, el animal es un mamífero. En ciertas realizaciones, el mamífero es un humano. En realizaciones específicas, el humano es un adulto. En otras realizaciones, el humano es un niño (por ejemplo, un niño menor de 12 años o un niño menor de 6 años). En ciertas realizaciones, el humano es un bebé. Como se usa en la presente, la frase "método de tratamiento" o "método para tratar" puede, en algunas realizaciones, abarcar métodos de prevenir, reducir las incidencias de, proporcionar tratamiento profiláctico, tratar y aliviar. Como se usa en la presente, la frase "una cantidad eficaz" y "una cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para provocar un cambio en los síntomas o la inflamación asociados con trastornos gastrointestinales incluyendo, pero no limitados a, inflamación esofágica, esofagitis eosinofílica, ERGE, NERD o esofagitis erosiva. Como se usa en la presente, el término "o" incluye "y" y "o".

Como se usa en la presente, la frase "tratar enfermedades inflamatorias que involucran el esófago" incluye tratar los síntomas de tales enfermedades y tratar la inflamación asociada con las enfermedades.

Debe entenderse que cualquier composición divulgada en la presente o método que comprende la administración de una composición divulgada en la presente que comprende una sal o un ácido incluye la divulgación de la forma disociada de la sal o el ácido. Por ejemplo, si se disuelve, la carboximetilcelulosa sódica puede disociarse en su parte o partes catiónicas de sodio y la correspondiente parte aniónica de carboximetilcelulosa.

Métodos y composiciones

En ciertas realizaciones, los corticosteroides usados en la presente invención incluyen esteroides tópicos que incluyen, por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona. En algunas realizaciones, los corticosteroides se seleccionan de, a modo de ejemplo no limitativo, aclometasona, amcinomida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, cloprednol, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetonida, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluticasona, fuprednideno, formocortal, halcinonida, halometasona, hidrocortisona aceponato, hidrocortisona buteprato, hidrocortisona butirato, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, metilprednisolona aceponato, mometasona furoato, parametasona, prednicarbato, prednisona, prednisolona, prednilideno, remexolono, 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 la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas orales para uso en el tratamiento, prevención o alivio de la inflamación esofágica.

Un corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona) que se administra en forma oral, se administra al esófago en una dosis eficaz para reducir la inflamación del esófago.

En un aspecto, un corticosteroide ejemplar es la 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)6α, 9-difluoro-11β-17-dihidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioato, 17 propionato o S-(fluorometil)éster del ácido (6α,11β,16α,17β)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(1-oxopropoxi)androsta-1,4-dieno-17-carbotioico.

En ciertas realizaciones, los corticosteroides usados en la presente se usan 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 0,1 micras a 50 micras. Las micropartículas pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 20 micras. En ciertas realizaciones, por lo menos el 95%, por lo menos el 98%, o por lo menos el 99% de las micropartículas tienen un diámetro de menos de 10 micras.

Una composición o formulación descrita en la presente puede comprender 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 el 2% p/p, menos del 1% p/p, menos del 0,5% p/p, menos del 0,3% p/p, menos del 0,2% p/p, o aproximadamente el 0,2% p/p de partículas no disueltas. En ciertas realizaciones, una composición o formulación descrita en la presente está sustancialmente libre de partículas no de corticosteroides.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente y usadas en la presente comprenden uno o más excipientes y/o uno o más agentes activos adicionales. Los excipientes útiles en la presente incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, agentes mucoadhesivos, agentes potenciadores de la viscosidad, aglutinantes, cargas (por ejemplo, almidón de maíz), lubricantes, solventes, agentes de suspensión, agentes aromatizantes, agentes colorantes, edulcorantes, conservantes, antioxidantes, agentes de tamponamiento, humectantes, agentes quelantes, surfactantes y similares. Como se usa en la presente, un agente mucoadhesivo es un agente que se adhiere a una superficie gastrointestinal (por ejemplo, uno o ambos de un epitelio o mucosa gastrointestinal).

Los excipientes adicionales son como se describen en la presente y se usan en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, como se describe en la presente. Los antioxidantes, los agentes de tamponamiento y los surfactantes se usan en cantidades adecuadas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica proporcionada en la presente es estable. En realizaciones específicas, la composición farmacéutica es química y/o físicamente estable.

En la presente también se describen composiciones o formulaciones que comprenden un corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona), uno o más excipientes que aumentan la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, un agente que mejora la viscosidad, el carácter mucoadhesivo, la adsorción a una capa mucosa, y/o la absorción de un activo a través de la capa superficial), opcionalmente uno o más aglutinantes, opcionalmente una o más cargas, opcionalmente uno o más lubricantes, opcionalmente uno o más solventes, opcionalmente uno o más agentes de suspensión, opcionalmente uno o más agentes aromatizantes, opcionalmente uno o más agentes colorantes, opcionalmente uno o más edulcorantes, opcionalmente uno o más conservantes, opcionalmente uno o más antioxidantes, opcionalmente uno o más agentes de tamponamiento, opcionalmente uno o más humectantes, opcionalmente uno o más agentes quelantes, y opcionalmente uno o más surfactantes. En ciertos casos, la superficie del tracto gastrointestinal es una mucosa y/o epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago. En la presente también se divulga una composición farmacéutica que comprende un corticosteroide, un antioxidante, un agente de tamponamiento, un surfactante, un conservante opcional, un agente aromatizante opcional, por lo menos un excipiente adicional y, opcionalmente, agua.

Los conservantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cloruro de benzalconio, cetrimida (bromuro de cetiltrimetilamonio), ácido benzoico, alcohol bencílico, ésteres metílicos, etílicos, propílicos y butílicos del ácido parahidroxibenzoico, clorhexidina, clorobutanol, acetato, borato y nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, ácido sórbico, tiomersal (mercuritiosalicilato), combinaciones de los mismos, o similares. Las composiciones y formulaciones descritas en la presente incluyen opcionalmente de aproximadamente el 0,1% p/p a aproximadamente el 5% p/p, de aproximadamente el 0,1% p/p a aproximadamente el 3% p/p, de aproximadamente el 0,1% p/p a aproximadamente el 1% p/p, de aproximadamente el 0,1% p/p a aproximadamente el 0,5% p/p, aproximadamente el 0,2% p/p de uno o más conservantes.

Los antioxidantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, ascorbato de sodio, sulfoxilato de formaldehido de sodio, metabisulfito de sodio, BHT, BHA, bisulfito de sodio, vitamina E o un derivado del mismo, galato de propilo, edetato (EDTA) (por ejemplo, edetato disódico), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), triglicollamato (NT), combinaciones de los mismos, o similares. Las composiciones y formulaciones descritas en la presente incluyen opcionalmente de aproximadamente el 0,01% p/p a aproximadamente el 1% p/p, de aproximadamente el 0,01% p/p a aproximadamente el 0,5% p/p, de aproximadamente el 0,01% p/p a aproximadamente el 0,3% p/p, o de aproximadamente el 0,01% p/p a aproximadamente el 0,1% p/p de uno o más antioxidantes.

Los agentes de tamponamiento incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, tampones de citrato (es decir, ácido cítrico y citrato), carbonatos (por ejemplo, carbonato de calcio), hidróxidos (por ejemplo, hidróxido de magnesio), tampones de fosfato, tampones de acetato, combinaciones de los mismos, o similares.

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

Los agentes quelantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, edetato (EDTA) (por ejemplo, edetato disódico), ácido dietilenetriaminopentaacético (DTPA), triglicollamato (NT), o similares. Las composiciones y las formulaciones descritas en la presente incluyen opcionalmente de aproximadamente el 0,01% p/p a aproximadamente el 0,5% p/p, de aproximadamente el 0,01% p/p a aproximadamente el 0,3% p/p, de aproximadamente el 0,01% p/p a aproximadamente el 0,1% p/p, o aproximadamente el 0,05% p/p de uno o más agentes quelantes. En algunas realizaciones, los antioxidantes o agentes quelantes (por ejemplo, EDTA) están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml.

En ciertas realizaciones, los edulcorantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, azúcar, glicerina, acesulfame de potasio (AceK), glicirricinato de mono-amonio (por ejemplo, Magnasweet®), sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, arabinosa, xilosa, ribosa manosa, galactosa, dextrosa, sorbosa, sorbitol, manitol, maltosa, celobiosa, xilitol y similares. En realizaciones específicas, el edulcorante incluye glicerina, acesulfame de potasio y glicirricinato de mono-amonio. Los edulcorantes se incluyen opcionalmente en cualquier cantidad adecuada incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente el 0,01% p/p a aproximadamente el 30% p/p, de aproximadamente el 0,1% p/p a aproximadamente el 5% p/p, de aproximadamente el 5% p/p a aproximadamente el 20% p/p, de aproximadamente el 0,5% p/p, a aproximadamente el 0,8% p/p, aproximadamente el 1% p/p, aproximadamente el 6% p/p, aproximadamente el 7% p/p, aproximadamente el 8% p/p, aproximadamente el 9% p/p, aproximadamente el 10% p/p, aproximadamente el 11% p/p, aproximadamente el 12% p/p, aproximadamente el 13% p/p, aproximadamente el 14% p/p, aproximadamente el 15% p/p, aproximadamente el 16% p/p, aproximadamente el 17% p/p, aproximadamente el 18% p/p o aproximadamente el 19% p/p. En algunas realizaciones, los agentes aromatizantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, menta, naranja, goma de mascar, gaulteria, uva y cereza. Se utiliza opcionalmente cualquier cantidad adecuada de agente aromatizante incluyendo, por ejemplo, aproximadamente el 0,01% p/p, aproximadamente el 0,1% p/p, aproximadamente el 0,2% p/p, aproximadamente el 0,3% p/p, aproximadamente el 0,4% p/p, aproximadamente el 0,5 % p/p, aproximadamente el 0,6% p/p, aproximadamente el 0,7% p/p, aproximadamente el 0,8% p/p, aproximadamente el 0,9% p/p, aproximadamente el 1% p/p, hasta el 5% p/p, hasta 10% p/p, o hasta 50% p/p. En ciertas realizaciones, una composición descrita en la presente tiene una cantidad reducida de edulcorante de azúcar (por ejemplo, menos del 20% p/p, menos del 15% p/p, menos del 10% p/p, menos del 9% p/p, menos del 8% p/p, menos del 7% p/p, menos del 6% p/p, menos del 5% p/p, menos del 4% p/p, menos del 3% p/p, o menos del 2% p/p) y/o un conservante para asegurar la estabilidad de la composición (por ejemplo, para reducir la proliferación de microbios). En realizaciones específicas, el glicirricinato como el glicirricinato de mono-amonio (por ejemplo, Magnasweet®) está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01% p/p a aproximadamente el 2,95% p/p. En ciertas realizaciones, los agentes colorantes incluyen agentes amarillos (por ejemplo, FD&C 5 y/o 6), agentes rojos (por ejemplo, FD&C Red 40, Red Nº 3), azul o similares.

Los surfactantes incluyen, por ejemplo, surfactantes aniónicos, catiónicos, no iónicos o zwitteriónicos, tales como, a modo de ejemplo no limitativo, polisorbato (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 40, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120), ácidos biliares o sus sales (por ejemplo, taurocolatos de sodio, desoxiaurocolatos de sodio, ácido quenodesoxicólico y ácido ursodesoxicólico), nonoxinol o ésteres de ácidos grasos de polioxietilenglicol, plurónicos o poloxámeros, como Pluronic F68, Pluronic L44, Pluronic L110, combinaciones de los mismos, o similares. En realizaciones específicas, el surfactante es polisorbato 80. Las composiciones y formulaciones descritas en la presente incluyen opcionalmente cualquier cantidad adecuada de

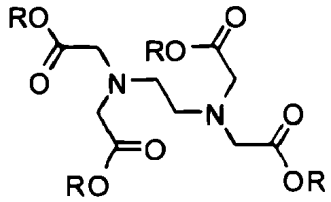
surfactante, por ejemplo, de aproximadamente el 0,001% p/p a aproximadamente el 0,5% p/p, de aproximadamente el 0,001% p/p a aproximadamente el 0,3% p/p, de aproximadamente el 0,001% p/p a aproximadamente el 0,1% p/p, o aproximadamente el 0,01% p/p de uno o más surfactantes.

En la presente también se describe una composición farmacéutica que comprende un corticosteroide, edetato, citrato, polisorbato 80, un conservante opcional, un agente aromatizante opcional, por lo menos un excipiente adicional y, opcionalmente, agua. En realizaciones más específicas, la composición comprende agua. En realizaciones adicionales o alternativas, el por lo menos un excipiente adicional se selecciona de celulosa (incluyendo los derivados de celulosa), dextrosa, una o más maltodextrina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) (incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), celulosa microcristalina (MCC), carbómero, hidroxietilcelulosa (HEC) y combinaciones de los mismos. En una realización específica, el corticosteroide se selecciona de budesonida, propionato de fluticasona y combinaciones de los mismos. En una realización más específica, el corticosteroide es budesonida. En otra realización específica, el corticosteroide es priopionato de fluticasona. En una realización más o adicional, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En una realización específica, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es carboximetilcelulosa (CMC) (incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)). En una realización específica, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es celulosa microcristalina (MCC). En una realización específica, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es carbómero (es decir, un ácido poliacrílico reticulado de alto peso molecular). En una realización específica, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es una combinación de CMC y MCC.

En realizaciones específicas, un excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago) utilizado en cualquier composición o formulación descrita en la presente comprende por lo menos una maltodextrina. En ciertas realizaciones, el excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, maltodextrina) se disuelve sustancialmente o por lo menos parcialmente en un vehículo líquido. En algunas realizaciones, cualquier composición o formulación descrita en la presente comprende un primer excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, maltodextrina) que se disuelve sustancialmente o por lo menos parcialmente en un vehículo líquido (o sustancialmente soluble en saliva cuando se administra por vía oral) y un segundo excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal que es sustancialmente insoluble en un vehículo líquido (o en saliva cuando se administra por vía oral). En algunas realizaciones, una composición farmacéutica oral descrita en la presente 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 la presente comprende menos de 2 g de maltodextrina/ml de composición, menos de 1,5 g de maltodextrina/ml de composición, menos de 1 g de maltodextrina/ml de composición, menos de 0,5 g de maltodextrina/ml de composición, menos de 0,25 g/ml de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,05 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,5 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,05 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,05 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,3 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,1 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,5 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,1 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,1 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,3 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,2 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,5 g de maltodextrina/ml de composición, de aproximadamente 0,2 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina/ml de composición, o de aproximadamente 0,2 g de maltodextrina/ml de composición a aproximadamente 0,3 g de maltodextrina/ml de composición. En algunas realizaciones, cualquier composición o formulación descrita en la presente comprende más de aproximadamente el 7% p/p, más de aproximadamente el 8% p/p, más de aproximadamente el 9% p/p, más de aproximadamente el 10% p/p, más de aproximadamente el 11% p/p, más de aproximadamente el 12% p/p, más de aproximadamente el 13% p/p, más de aproximadamente el 14% p/p, más de aproximadamente el15% p/p, más de aproximadamente el 16% p/p, más de aproximadamente el 17% p/p, más de aproximadamente el 18% p/p, más de aproximadamente el 19% p/p, más d aproximadamente el 20% p/p, más de aproximadamente el 21% p/p, más de aproximadamente el 22% p/p % p/p, más de aproximadamente el 23% p/p, más de aproximadamente el 24% p/p, más de aproximadamente el 25% p/p, más de aproximadamente el 26% p/p, más de aproximadamente el 27% p/p, más de aproximadamente el 28% p/p, más de aproximadamente el 29% p/p o más de aproximadamente el 30% p/p de maltodextrina. 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, 15, 4 a 10, 4 a 9, 4 a 8, 4 a 7 (por ejemplo, M150), 11 a 20, 12 a 19, 13 a 18, 13 a 17 (por ejemplo, M440), o 14 a 16. En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente comprende una primera maltodextrina y una segunda maltodextrina. 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

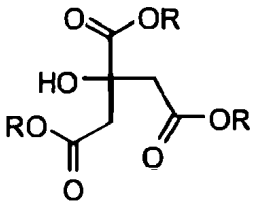
aproximadamente 19, o de aproximadamente 13 a aproximadamente 18. En algunas realizaciones, por lo menos una maltodextrina utilizada en una composición descrita en la presente tiene un peso molecular lo suficientemente alto para aumentar la solubilidad de un corticosteroide, o para aumentar la capacidad de suspensión de una partícula de corticosteroide.

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



Formula I

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



Formula II

En ciertas realizaciones, los edulcorantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, arabinosa, xilosa, ribosa, manosa, galactosa, dextrosa, sorbosa, sorbitol, manitol, maltosa, celobiosa, xilitol y similares. En algunas realizaciones, los agentes aromatizantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, menta, naranja, goma de mascar, gaulteria, uva y cereza.

Los conservantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cloruro de benzalconio, metilparabeno (por ejemplo, metilparabeno de sodio), propilparabeno, sorbato de potasio y benzoato de sodio. En realizaciones específicas, el conservante es sorbato de potasio.

En ciertas realizaciones, una composición proporcionada en la presente comprende o se prepara combinando los componentes expuestos en cualquiera de las Tablas 1-13. En varias realizaciones, se utilizan uno o más de maltodextrina, dextrosa, HEC, CMC, MCC, Cárbomero y HPMC. Las composiciones se preparan opcionalmente en cualquier volumen (por ejemplo, cualquier volumen descrito en la presente) que comprende los componentes en una proporción como se describe en las Tablas 1-13.

Solo las composiciones que comprenden dextrosa y un conservante forman parte de la invención.

Tabla 1: Composición de budesonida Nº 1

Ingrediente	Cantidad
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)	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. a 100 ml

Tabla 2: Composición de budesonida Nº 2

Ingrediente	Cantidad
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. a 100 ml

Tabla 3: Composición de budesonida Nº 3

Ingrediente	Cantidad
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. a 100 ml

Tabla 4: Composición de budesonida Nº 4

Ingrediente	Cantidad
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 de cereza	1 mg a 100 mg
Edulcorante	100 mg a 1 g
Benzonato de sodio	1 mg a 50 mg
Sorbato de potasio	1 mg a 50 mg
Agua	c.s. a 5 ml

Tabla 5: Composición de budesonida Nº 5

Ingrediente	Cantidad
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 de cereza	2 mg a 200 mg
Edulcorante	200 mg a 2 g
Benzonato de sodio	2 mg a 100 mg
Sorbato de potasio	2 mg a 100 mg
Agua	c.s. a 10 ml

Tabla 6: Composición de budesonida Nº 6

Ingrediente	**Cantidad** (mg/ml)
Budesonida	0.01 a 0.5
CMC y MCC (por ejemplo, Avicel RC-591)	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 de cereza)	0.1 a 100
Glicerina	10 a 100
Acesulfame de potasio	0.1 a 40
Magnasweet 110	0.1 a 40
Benzonato de sodio	0.1 a 10
Sorbato de potasio	0.1 a 10
Agua	c.s. a 1-15 ml

Tabla 7: Composición de budesonida Nº 7

Ingrediente	**Cantidad** (mg/ml)
Budesonida	aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.2
CMC y MCC (por ejemplo, Avicel RC-591)	5 a 50
Dextrosa	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 de cereza)	1 a 10
Glicerina	30 a 80
Acesulfame de potasio	1 a 10
Magnasweet 110	1 a 10
Benzonato de sodio	0.5 a 4
Sorbato de potasio	0.5 a 4
Agua	c.s. a 1-15 ml

Tabla 8: Composición de budesonida Nº 8

Ingrediente	**Cantidad** (mg/ml)	**Cantidad % p/p**
Budesonida	0.05	0.004
Avicel RC-591	23.6	2
Dextrosa	118.0	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 de cereza	5,9	0.5
Glicerina	59.0	5
Acesulfame de potasio	5,9	0.5
Magnasweet 110	5,9	0.5
Benzonato de sodio	2,36	0.2
Sorbato de potasio	2,36	0.2
Agua	c.s. a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14 o 15 ml	c.s. a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml

Tabla 9: Composición de budesonida Nº 9

Ingrediente	**Cantidad** (mg/ml)	**Cantidad % p/p**
Budesonida	0.2	0.17
Avicel RC-591	23.6	2
Dextrosa	118	10
Maltodextrina (M150)	306.8	26
Edetato disódico	0,59	0.05
Ácido cítrico	1.77	0.15
Citrato de sodio	0,59	0.05
Polisorbato 80	0.12	0.01
Sabor de cereza	5,9	0.5
Glicerina	59	5

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (mg/ml)	Cantidad % p/p
Acesulfame de potasio	5,9	0.5
Magnasweet 110	5,9	0.5
Benzonato de sodio	2,36	0.2
Sorbato de potasio	2,36	0.2
Agua	c.s. a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml	c.s. a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml

Tabla 10: Composición de propionato de fluticasona Nº 1

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	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. a 100 ml

Tabla 11: Composición de propionato de fluticasona Nº 2

Ingrediente	Cantidad
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. a 100 ml

Tabla 12: Composición de propionato de fluticasona Nº 3

Ingrediente	Cantidad
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 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

(continuación)

Ingrediente	Cantidad
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

Tabla 13: Composición de corticosteroides

Ingrediente	Cantidad% p/p
Corticosteroide	0.001 a 1
Metilparabeno de sodio	0.0001 a 0.1
Sorbitol	5 a 30
Sacarosa	1 a 40
Almidón de maíz	1 a 10
MCC	0.1 a 5
CMC (NaCMC)	0.1 a 5
Xantano	0.001 a 1
Glicerina	0.1 a 10
Carbonato de calcio	0 a 30
Hidróxido de magnesio	0 a 5
Color (por ejemplo, FD&C Red Nº 3)	Opcional
Agua	c.s. a 1, 2, 3, 4. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml

La composición farmacéutica es química y físicamente estable. En ciertas realizaciones, la estabilidad química se evidencia por una composición farmacéutica que comprende por lo menos el 80%, el 90%, el 95%, el 98% o el 99% de la cantidad inicial o la cantidad marcada de corticosteroide en la misma durante, a modo de ejemplo no limitativo, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, o durante la vida útil. En algunas realizaciones, la estabilidad física se evidencia por una composición farmacéutica que es capaz de obtener sustancialmente uniformidad, permanecer sustancialmente uniforme (por ejemplo, durante por lo menos 1 día, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses). 6 meses, 1 año, 2 años, etc.), o recuperar sustancialmente la uniformidad (por ejemplo, mediante agitación suave o moderada después de no haber sido perturbada 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 por lo menos el 80%, el 90%, el 95%, el 98% o el 99% de la cantidad inicial o cantidad marcada de corticosteroide y/o agente activo adicional opcional en la misma durante, a modo de ejemplo no limitativo, 2 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, o durante la duración de la vida útil. En ciertas realizaciones, la uniformidad como se describe en la presente se evidencia por la uniformidad de la dispersión de las partículas de corticosteroides en toda la composición farmacéutica, la uniformidad de la masa dispersada de corticosteroides en toda la composición farmacéutica, la uniformidad de la concentración de uno o más de los componentes en la composición en toda la composición farmacéutica, y similares. En ciertas realizaciones, la agitación suave o moderada incluye, a modo de ejemplo no limitativo, sacudir, sacudir bien, remover, remover suavemente, y similares. 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 la dosis (por ejemplo, cada dosis administrada o retirada de la composición comprende una cantidad sustancialmente similar de corticosteroide), o la concentración de corticosteroide en por lo menos algunas o todas las dosis de las formulaciones de dosis múltiple es sustancialmente similar. En algunas realizaciones, sustancialmente similar incluye, por ejemplo, dentro del 20%, 15%, 10%, 7%, 5%, 3%, 2% o 1%.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación (por ejemplo, suave o moderada). En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación suave o moderada después del almacenamiento. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se resuspende fácilmente en la composición con agitación suave o moderada. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se resuspende fácilmente en la composición con una agitación suave o moderada después del almacenamiento. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda

la composición con agitación suave o moderada. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende un corticosteroide que se dispersa fácilmente en toda la composición con agitación suave o moderada después del almacenamiento. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen la capacidad de poder resuspenderse fácilmente y/o redispersarse fácilmente después del almacenamiento en condiciones ambientales. En otras realizaciones, el almacenamiento se encuentra en una atmósfera inerte, temperatura aumentada y/o humedad relativa aumentada. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen la capacidad de poder resuspenderse fácilmente y/o redispersarse fácilmente después del almacenamiento durante, a modo de ejemplo no limitativo, 1 día, 2 días, 3 días,1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, o el tiempo de la vida útil.

Cualquier composición farmacéutica descrita en la presente comprende opcionalmente una pequeña cantidad de glicina, por ejemplo, una cantidad que no da como resultado un cambio sustancial en la viscosidad de la composición.

En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente se retiene en el esófago, o alguna parte del mismo, después de la administración oral durante por lo menos 6 segundos, durante por lo menos 12 segundos, durante por lo menos 15 segundos, durante por lo menos 30 segundos, durante por lo menos 60 segundos, durante por lo menos 90 segundos, durante por lo menos 120 segundos, durante por lo menos 3 minutos, durante por lo menos 4 minutos, durante por lo menos 5 minutos, durante por lo menos 15 minutos, o durante por lo menos 30 minutos. La composición se puede retener en el esófago después de la administración oral durante de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 120 segundos, o durante de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 segundos.

En ciertas realizaciones, una composición descrita tiene una viscosidad suficiente para suministrar una cantidad eficaz de la composición al sitio de la inflamación gastrointestinal, por ejemplo, el esófago. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de la composición suministrada al esófago es una cantidad suficiente para recubrir, o recubrir parcialmente, el esófago, y suministrar la composición a las áreas afectadas, incluyendo a modo de ejemplo solamente, el esófago inferior, la unión esofágica-estomacal, el estómago y/o el duodeno. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la forma de dosificación oral es tal que cuando se administra por vía oral, no es tan espesa como para provocar dificultad al tragar, provocar arcadas o ser desagradable. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la forma de dosificación oral es una viscosidad que es suficiente para proporcionar la exposición del corticosteroide al esófago durante un período de tiempo suficiente para que los síntomas y/o la inflamación asociados con enfermedades inflamatorias que afectan el tracto gastrointestinal, incluido el esófago, se reduzcan después de la administración de la forma de dosificación oral que contiene corticosteroides. La unidad SI correspondiente de cP (centipoise) es mPa·s.

La viscosidad puede medirse, por ejemplo, a temperatura ambiente, a aproximadamente 20-25 grados Celsius, o a aproximadamente 37 grados Celsius para imitar la temperatura corporal. En varias realizaciones de la presente invención, la viscosidad de la composición descrita en la presente es cualquier viscosidad adecuada para la administración del corticosteroide a la parte objetivo y/o inflamada del tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición es por lo menos 2 cP, por lo menos 3 cP, por lo menos 5 cP, por lo menos 10 cP, por lo menos 15 cP, por lo menos 20 cP, por lo menos 25 cP, por lo menos 30 cP, por lo menos 35 cP, por lo menos 40 cP, por lo menos 50 cP, por lo menos 200 cP o por lo menos 225 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición es de por lo menos 100 cP. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la composición, medida a 25 grados Celsius, es de 50 cP a 250.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 70.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 25.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 10.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 3000 cP, o de 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 centipoises (cP) a aproximadamente 800 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 800, o de aproximadamente 300 cP a aproximadamente 800 cP (por ejemplo, medida por 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 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, como se mide con un viscosímetro Brookfield a 25 grados Celsius equipado con un adaptador ultra bajo).

La viscosidad de la composición puede medirse a temperatura ambiente (aproximadamente 25 grados C) con una velocidad de cizallamiento de aproximadamente 13.2 seg^{-1}. En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona una composición que tiene una viscosidad bajo tales condiciones que es por lo menos aproximadamente 2 centipoises (cP), por lo menos aproximadamente 3 cP, por lo menos aproximadamente 5 cP, por lo menos aproximadamente 10 cP, por lo menos aproximadamente 15 cP, por lo menos aproximadamente 20 cP, por lo menos aproximadamente 25 cP, por lo menos aproximadamente 30 cP, por lo menos aproximadamente 35 cP, por lo menos aproximadamente 40 cP, por lo menos aproximadamente 50 cP, por lo menos aproximadamente 200 cP, por lo menos aproximadamente 225 cP, por lo menos aproximadamente 250 cP, por lo

menos aproximadamente 300 cP, o por lo menos aproximadamente 400 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición bajo tales condiciones es de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 250.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 70.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 25.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 10.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 3.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 2.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 250.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 70.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 25.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 10.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 3.000 cP, o de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 2,000 cP. En un aspecto, la viscosidad de la composición, medida a 25 grados Celsius, es de aproximadamente 25 centipoises (cP) a aproximadamente 800 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 800, o de aproximadamente 300 cP a aproximadamente 800 cP (por ejemplo, medida por un viscosímetro Brookfield). En otro aspecto, la viscosidad de la composición bajo tales condiciones puede variar de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 200 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 300 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 600 cP o de aproximadamente 400 cP a aproximadamente 600 cP. En realizaciones específicas, la viscosidad de la formulación medida bajo tales 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.

En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición se mide a temperatura ambiente (aproximadamente 25 grados C) con una velocidad de cizallamiento de aproximadamente 15 seg^{-1}(por ejemplo, con un espacio entre el husillo y la pared de la cámara de muestras de aproximadamente 6 mm o más). En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona una composición que tiene una viscosidad bajo tales condiciones que es por lo menos aproximadamente 2 centipoises (cP), por lo menos aproximadamente 3 cP, por lo menos aproximadamente 5 cP, por lo menos aproximadamente 10 cP, por lo menos aproximadamente 15 cP, por lo menos aproximadamente 20 cP, por lo menos aproximadamente 25 cP, por lo menos aproximadamente 30 cP, por lo menos aproximadamente 50 cP, por lo menos aproximadamente 100 cP, por lo menos aproximadamente 150 centipoises (cP), por lo menos aproximadamente 160 cP, por lo menos aproximadamente 170 cP, por lo menos aproximadamente 180 cP, por lo menos aproximadamente 190 cP, o por lo menos aproximadamente 200 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición bajo 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.

La viscosidad también puede determinarse mediante cualquier método que mida la resistencia al cizallamiento ofrecida por la sustancia o el preparado. Muchos de los viscosímetros están disponibles para aquellos en el campo farmacéutico, e incluyen aquellos fabricados, por ejemplo, por Brookfield.

En algunas realizaciones, una composición o formulación descrita en la presente comprende un agente que mejora la viscosidad que imparte a la composición una viscosidad suficiente para proporcionar una residencia aumentada en el esófago a la vez que permite la migración del agente(s) activo (soluto o partículas) cuando la composición se administra por vía oral a un individuo. En otras palabras, en algunas realizaciones, la viscosidad es lo suficientemente alta como para aumentar el tiempo de residencia de la composición en una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago), pero no tan alto como para evitar la migración del agente(s) activo dentro de la composición, por ejemplo, hacia la superficie del tracto gastrointestinal.

Un aumento en la interacción de la composición con la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) puede medirse midiendo el tiempo de retención del material a lo largo de una longitud de la superficie gastrointestinal, en donde el tiempo de retención se incrementa en presencia de los excipientes en comparación con su ausencia. Tal como se usa en la presente, en ciertas realizaciones, una superficie gastrointestinal incluye una mucosa gastrointestinal y/o un epitelio gastrointestinal, todos los cuales se usan de manera intercambiable en la presente. En otra realización, una interacción aumentada puede medirse mediante la disminución en las manifestaciones fisiológicas o los síntomas de la enfermedad o dolencia a tratar, incluyendo una disminución en los recuentos de eosinófilos totales en una muestra objetivo.

En ciertas realizaciones, por lo menos el 50%, por lo menos el 30%, por lo menos el 25%, por lo menos el 20%, por lo menos el 15%, por lo menos el 10%, por lo menos el 9%, por lo menos el 8%, por lo menos el 7%, por lo menos el 6%, por lo menos el 5%, por lo menos el 4%, por lo menos el 3%, por lo menos el 2% o por lo menos el 1% del corticosteroide o composición descrita en la presente se adhiere a o reside sobre una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago), o alguna parte del mismo, por lo menos 5 segundos, por lo menos 6 segundos, por lo menos 10 segundos, por lo menos 12 segundos, por lo menos 15 segundos, por lo menos 30 segundos, por lo menos 60 segundos, por lo menos 90 segundos, a por lo menos 120 segundos, por lo menos 3 minutos, por lo menos 4 minutos, por lo menos 5 minutos, por lo menos 15 minutos o por lo menos 30 minutos después de la administración oral (por ejemplo, beber o tragar). En ciertas realizaciones, por lo menos el 50%, por lo menos el 30%, por lo menos el 25%, por lo menos el 20%, por lo menos el 15%, por lo menos el 10%,por lo menos el 9%, por lo menos el 8%, por lo menos el 7%, por lo menos el 6%, por lo menos el 5%, por lo menos el 4%, por lo

menos el 3%, por lo menos el 2% o por lo menos el 1% del corticosteroide o la composición se adhiere, reside sobre, o se retiene en el esófago después de la administración oral durante de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 120 segundos, o durante de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 segundos. En algunas realizaciones, una parte de la composición comprende aproximadamente el 90% o más, aproximadamente el 80% o más, aproximadamente el 70% o más, aproximadamente el 60% o más, aproximadamente el 50% o más, aproximadamente el 40% o más, aproximadamente el 30% o más, alrededor del 20% o más, aproximadamente el 10% o más, o aproximadamente el 5% o más.

La adherencia y/o absorción de una composición farmacéutica o corticosteroide descritos en la presente a un sitio de la mucosa gastrointestinal (por ejemplo, esófago) puede determinarse de cualquier manera adecuada, por ejemplo, mediante escintigrafía o mediante un ensayo. En algunos casos, tales determinaciones se realizan *in vivo* o *in vitro.* En ciertas realizaciones, la escintigrafía *in vivo* puede incluir combinar una composición farmacéutica descrita en la presente con un radioisótopo detectable, administrar la composición marcada a un sujeto y detectar y/o medir la adherencia o residencia de la composición farmacéutica o corticosteroide a la superficie gastrointestinal (por ejemplo, el esófago) con un dispositivo (por ejemplo, una cámara) que detecta y/o mide la radioactividad. En algunos casos, la escintigrafía *in vivo* puede incluir enlazar un corticosteroide descrito en la presente con un radioisótopo detectable, formular el corticosteroide marcado en una composición descrita en la presente, administrar la composición a un sujeto y detectar y/o medir la adherencia o la residencia de la composición farmacéutica o el corticosteroide en la superficie gastrointestinal (por ejemplo, el esófago) con un dispositivo (por ejemplo, una cámara) que detecta y/o mide la radioactividad. Un ensayo *in vitro* para detectar la adherencia de una composición farmacéutica o corticosteroide descritos en la presente a un sitio de la mucosa gastrointestinal (por ejemplo, el esófago) puede incluir aplicar una composición descrita en la presente a una parte distal de una tira de tejido de la mucosa gastrointestinal (por ejemplo, tejido esofágico porcino) y someter la composición a un flujo de saliva artificial en la dirección de la parte distal opuesta de la tira. La determinación de la adherencia o la residencia de la composición y/o corticosteroide puede determinarse en un momento dado detectando o la cantidad de composición y/o el corticosteroide eluido o la cantidad de composición y/o corticosteroide que permanece en la superficie gastrointestinal (por ejemplo, esófago).

En ciertas realizaciones, una composición descrita tiene una viscosidad suficiente para administrar una cantidad eficaz de la composición al sitio de la afección gastrointestinal, por ejemplo, el esófago. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de la composición administrada al esófago es una cantidad suficiente para recubrir, o recubrir parcialmente, una superficie del tracto gastrointestinal, y administrar la composición a las áreas afectadas, incluyendo a modo de ejemplo solamente, el esófago, el esófago inferior, la unión esofágica-estomacal, el estómago y/o el duodeno. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la forma de dosificación oral es tal que cuando se administra por vía oral, no es tan espesa como para provocar dificultad al tragar, provocar arcadas y/o ser desagradable. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la forma de dosificación oral es una viscosidad que es suficiente para proporcionar la exposición del agente terapéutico al esófago durante un período de tiempo suficiente para que el trastorno o los síntomas del trastorno que afecta al tracto gastrointestinal, incluido el esófago, se reduzcan después de la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente formulada en o como una forma de dosificación oral. En algunos casos en los que la composición farmacéutica está en forma sólida o semisólida, la composición descrita tiene una viscosidad, cuando se mezcla con saliva o agua (por ejemplo, en ciertas situaciones en las que la composición se formula como una comprimido efervescente, una bolsita o un brebaje casero), la composición resultante tiene una viscosidad suficiente para administrar una cantidad eficaz de una composición descrita en la presente al sitio de la inflamación gastrointestinal, por ejemplo, el esófago.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es un fluido no newtoniano o un fluido newtoniano. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es un fluido no newtoniano. En realizaciones específicas, el fluido no newtoniano es un fluido plástico, pseudo-plástico o dilatante no newtoniano. En algunas realizaciones específicas, el fluido no newtoniano es tixotrópico. En ciertas realizaciones, la composición de fluido no newtoniano se diluye con cizallamiento y se espesa con ausencia de cizallamiento. Por tanto, en algunas realizaciones, en la presente se proporciona una composición farmacéutica fluida que es adecuada para verterla fácilmente después de una agitación suave o moderada. Además, en algunas realizaciones, en la presente se proporciona una composición farmacéutica fluida que aunque es adecuada para verterla fácilmente después de una agitación suave o moderada, se vuelve lo suficientemente viscosa tras la administración oral para permitir que la composición farmacéutica cubra por lo menos parcialmente el esófago y administre tópicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide al esófago. En algunas realizaciones, el por lo menos un excipiente adicional se selecciona de un agente potenciador de la viscosidad no newtoniano (es decir, un agente que proporciona una composición en la presente con un carácter no newtoniano). Los agentes potenciadores de la viscosidad no newtonianos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, acacia (por ejemplo, usada en aproximadamente un 5-10% p/p de una composición farmacéutica descrita en la presente), ácido algínico (por ejemplo, aproximadamente un 0,5-20% p/p), carbómero, CaCMC, NaCMC, carragenina (por ejemplo, aproximadamente un 0,3-12% p/p), ceratonia (por ejemplo, aproximadamente un 0,1-1% p/p), quitosina (por ejemplo, aproximadamente un 0,5-2% p/p), dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, aproximadamente un 2-10% p/p), etilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente un 5-25% p/p), gelatina, goma guar (por ejemplo,, aproximadamente un 1-2.5% p/p), HEC, hidroxietilmetilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente un 1-5% p/p), hidroxipropilcelulosa (por

ejemplo, aproximadamente un 1-10% p/p), HPMC, silicato de magnesio y aluminio (por ejemplo, aproximadamente un 2-10% p/p), una o más maltodextrina, metilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente un 1-2% p/p), polietilenglicol (por ejemplo, aproximadamente un 45-60% p/p), povidona (por ejemplo, aproximadamente un 10-15% p/p), saponita, alginato de sodio (por ejemplo, aproximadamente un 1-5% p/p), sacarosa (por ejemplo, aproximadamente un 50-70% p/p), tragacanto (por ejemplo, aproximadamente un 0,1-2% p/p), goma xantana (por ejemplo, aproximadamente un 0,1-1% p/p),y una combinaciones de los mismos.

Un fluido newtoniano puede describirse como un fluido cuya viscosidad es igual a la tensión de cizallamiento ejercida por el fluido dividida por el gradiente de velocidad perpendicular a la dirección de la cizalla. En ciertas realizaciones, el por lo menos un excipiente adicional se selecciona de un agente potenciador de la viscosidad newtoniana (es decir, un agente que proporciona una composición en la presente con un carácter newtoniano). Los agentes potenciadores de la viscosidad newtonianos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, glicerina (por ejemplo, aproximadamente el 50-80% p/p), polidextrosa (por ejemplo, aproximadamente el 50-70% p/p), y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, después de la administración de una composición descrita en la presente a una superficie gastrointestinal (por ejemplo, de una superficie del tracto gastrointestinal superior o del esófago), por lo menos el 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 se adhiere y/o se absorbe en una superficie gastrointestinal (por ejemplo, de una superficie del tracto gastrointestinal superior o del esófago) después de por lo menos 0,08, 0,17, 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 de la composición a la superficie gastrointestinal (por ejemplo, de una superficie del tracto gastrointestinal superior, o del esófago). En realizaciones específicas, la superficie gastrointestinal es el sitio de la inflamación gastrointestinal. En realizaciones específicas, después de la administración oral de una composición descrita en la presente al esófago (por ejemplo, después de una ingesta o bebida inicial de la composición), por lo menos un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% en peso del corticosteroide o composición administrada está presente dentro del esófago (por ejemplo, medido por la escintigrafía gamma) después de por lo 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 mejoras o resultados terapéuticamente significativos o clínicamente significativos.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente es lo suficientemente esparcible y/o tiene una característica de flujo apropiada sobre una superficie gastrointestinal (por ejemplo, sobre una superficie del tracto gastrointestinal superior, como el esófago). En ciertas realizaciones, la capacidad de esparcirse y/o la característica de flujo de la composición es adecuada para permitir que una composición farmacéutica o una dosis unitaria de una composición farmacéutica descrita en la presente se esparza a través de y/o fluya sobre la superficie gastrointestinal y cubra por lo menos parcialmente la superficie gastrointestinal. En algunas realizaciones, al recubrir por lo menos parcialmente la superficie gastrointestinal, se logra la administración tópica del corticosteroide al sitio gastrointestinal.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se usan para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas asociados con la inflamación que implica el tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, el estómago y/o el tracto digestivo. En realizaciones específicas, la composición farmacéutica está en forma líquida. Las formas líquidas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, soluciones, suspensiones, jarabes, lechadas, dispersiones, coloides y similares. En realizaciones específicas, el líquido es una suspensión. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente está en forma líquida, semisólida o sólida. En realizaciones específicas, una composición farmacéutica descrita en la presente 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 usadas por individuos de cualquier edad. Por "individuo" se entiende cualquier animal, por ejemplo, un mamífero, o, por ejemplo, un humano incluyendo, por ejemplo, pacientes con necesidad de tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo es un adulto humano. En otras realizaciones, el individuo es un niño o bebé humano. En ciertas realizaciones, el niño o bebé humano tiene menos de 16 años, menos de 12 años, menos de 8 años, menos de 6 años, menos de 4 años o menos de 2 años.

Formulaciones

Aunque cualquiera de las composiciones farmacéuticas, métodos y kits descritos en la presente se usan 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 que incluyen, pero no están limitados a, primates y mamíferos domesticados. En algunas realizaciones,

las composiciones, métodos y kits se usan, por ejemplo, para tratar herbívoros. Las composiciones de la presente invención incluyen isómeros geométricos y ópticos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que el ingrediente o ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su propósito pretendido. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente comprenden corticosteroide en una cantidad suficiente para tratar, prevenir o aliviar la inflamación esofágica.

En ciertas realizaciones, la dosificación exacta de corticosteroide depende, a modo de ejemplo no limitativo, de la forma en que se administra la composición, el sujeto a tratar, la edad, el peso corporal y/o la altura del sujeto a tratar, y/o la preferencia y experiencia del médico tratante. Por tanto, en algunas realizaciones, la dosificación de corticosteroide administrada puede variar de las divulgadas en la presente. En ciertas realizaciones, la concentración óptima del corticosteroide en la composición depende, a modo de ejemplo no limitativo, del corticosteroide específico usado, las características del paciente y/o la naturaleza de la inflamación para la cual se busca tratamiento. En varias formas de realización, estos factores se determinan por los expertos en las técnicas médicas y farmacéuticas a la vista de la presente divulgación.

Generalmente, se desea una dosis terapéuticamente eficaz. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de corticosteroide que da como resultado un grado de mejora de los síntomas y/o inflamación en relación con el estado de tales síntomas y/o inflamación antes del tratamiento. Las formas de dosificación y los métodos para aplicar las formas de dosificación que contienen cantidades eficaces están dentro del alcance de la presente invención. En varias realizaciones, la cantidad de corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona) usada en un método o en una composición descrita en la presente es de aproximadamente 2,5 a 400 µg/kg de peso corporal por día, o por ejemplo, en el intervalo de 5 a 300 µg/kg por día, o por ejemplo en el intervalo de 5 a 200 µg/kg por día, o por ejemplo en el intervalo de 5 a 100 µg/kg por día, o por ejemplo en el intervalo de 10 a 100 µg/kg por día, o por ejemplo en el intervalo de 10-50 µg/kg por 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 una realización ilustrativa, se proporciona una dosificación o cantidad (incluida una dosis dividida) de corticosteroide en una composición de volumen suficiente para permitir que cualquiera de las composiciones divulgadas en la presente alcance la parte objetivo 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 por lo menos recubrir parcialmente el esófago y administrar la composición a las áreas afectadas, incluyendo a modo de ejemplo solamente, el esófago inferior, la unión esofágica-estomacal, el estómago y/o el duodeno. En ciertas realizaciones, una composición descrita en la presente como un volumen de, por ejemplo, aproximadamente 1-20 ml, o por ejemplo de aproximadamente 1-50 ml, o por ejemplo de aproximadamente 1-40 ml, o por ejemplo de aproximadamente 1-30 ml, o por ejemplo de aproximadamente 1-25 ml, o por ejemplo de aproximadamente 5-25 ml, o por ejemplo de aproximadamente 10-20 ml, o por ejemplo de aproximadamente 10 ml, o por ejemplo de aproximadamente 15 ml, o por ejemplo de aproximadamente 20 ml, o por ejemplo de aproximadamente 1-15 ml, o por ejemplo de aproximadamente 1-10 ml, o por ejemplo de aproximadamente 2-8 ml, o por ejemplo de aproximadamente 3-7 ml, o por ejemplo de aproximadamente 4-6 ml, o por ejemplo de aproximadamente 5 ml, o por ejemplo de aproximadamente 6-14 ml, o por ejemplo de aproximadamente 8-12 ml, o por ejemplo de aproximadamente 9-11 ml, o por ejemplo de aproximadamente 10 ml. En realizaciones más específicas, se formula de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, de 0,25 mg a aproximadamente 6 mg, aproximadamente 0,25 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 única o unitaria de una composición farmacéutica descrita en la presente, la dosis única o unitaria tiene un volumen total de aproximadamente 10-20 ml, o por ejemplo de aproximadamente 10 ml, o por ejemplo de aproximadamente 15 ml, o por ejemplo de aproximadamente 20 ml, o por ejemplo de aproximadamente 1-15 ml, o por ejemplo de aproximadamente 1-10 ml, o por ejemplo de aproximadamente 2-8 ml, o por ejemplo de aproximadamente 3-7 ml, o por ejemplo de aproximadamente 4-6 ml, o por ejemplo de aproximadamente 5 ml, o por ejemplo de aproximadamente 6-14 ml, o por ejemplo de aproximadamente 8-12 ml, o por ejemplo de aproximadamente 9-11 ml, o por ejemplo de aproximadamente 10 ml. Como se trata en la presente, "líquido" abarca lechadas, soluciones, suspensiones, dispersiones o cualquier combinación de las mismas, dependiendo de las solubilidades y cantidades de los componentes individuales y los vehículos y solventes usados. En algunas realizaciones, una dosificación sabrosa apropiada está en un volumen suficiente para recubrir o por lo menos recubrir parcialmente el esófago, y en una realización ilustrativa, el volumen es suficiente para recubrir o por lo menos recubrir parcialmente el esófago y administrar el corticosteroide a las áreas afectadas, incluyendo solo a modo de ejemplo, el esófago inferior, la unión esofágica-estomacal, el estómago y/o el duodeno. La composición puede administrarse, por ejemplo, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana. La dosificación se puede dividir, por ejemplo, en dosis múltiples a lo largo del día, o puede 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 general 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 ilustrativas, una dosis o composición descrita en la presente se administra con alimentos. En otras realizaciones ilustrativas, una dosis o composición descrita en la presente se administra sin alimentos. En otras realizaciones ilustrativas, una dosis o composición descrita en la presente se administra en un estado alimentado o en ayunas. En algunas realizaciones, una dosis o composición descrita en la presente se administra por la mañana, por la tarde, al anochecer, 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 acostarse, sin alimentos ni agua proporcionados después de la administración de las composiciones de la presente. En otra realización más de la presente invención, la dosis se administra antes de acostarse, en donde después de la administración de la composición, el paciente o el individuo está en una posición sustancialmente supina durante por lo menos 30 minutos, por lo menos 1 hora, por lo menos 2 horas, por lo menos 4 horas o por lo menos 8 horas.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente métodos, expresados como productos para su uso en tales métodos, para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o síntomas asociados con la inflamación del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el esófago, que comprende administrar a un individuo con necesidad de ello una dosis unitaria individual de una composición farmacéutica descrita en la presente desde un recipiente de múltiples dosis. En realizaciones específicas, administrar una dosis unitaria individual desde un recipiente de múltiples dosis comprende (1) sacudir un recipiente de múltiples dosis, el recipiente de múltiples dosis comprendiendo por lo menos una dosis unitaria de una composición farmacéutica descrita en la presente; (2) verter (o dispensar de otro modo) una dosis unitaria individual del recipiente de múltiples dosis en un dispositivo de administración (por ejemplo, un dispositivo adecuado para administrar a un individuo humano, como una cuchara, taza o jeringuilla); y (3) administrar la dosis unitaria individual al individuo con necesidad de ello. En realizaciones más específicas, la agitación del recipiente de múltiples dosis se produce hasta que el fluido en el mismo tiene una viscosidad adecuada para el vertido (por ejemplo, vertido fácil). En algunas realizaciones ilustrativas específicas, el proceso comprende además esperar después de verter la dosis unitaria individual y antes de administrar la dosis unitaria individual al individuo con necesidad de ello. En situaciones 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. El tiempo de espera puede ser, por ejemplo, aproximadamente 3 segundos o más; aproximadamente 5 segundos, o más; aproximadamente 10 segundos, o más; aproximadamente 15 segundos, o más; aproximadamente 20 segundos, o más; aproximadamente 25 segundos, o más; aproximadamente 30 segundos, o más; aproximadamente 40 segundos, o más; aproximadamente 45 segundos, o más; aproximadamente 50 segundos, o más; o aproximadamente 60 segundos, o más. La composición puede administrarse inmediatamente después de verter la composición en el dispositivo de administración. El proceso puede comprender agitar bien el recipiente de múltiples dosis.

En algunas realizaciones ilustrativas, el tratamiento inicial continúa, por ejemplo, durante de aproximadamente 3 días a 2 semanas para un condición aguda, o de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 16 semanas para una afección crónica, o de aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas para una afección crónica. En varias situaciones, se necesita una terapia más prolongada como, por ejemplo, una terapia similar a la terapia crónica para el asma persistente. En algunos casos, los pacientes son tratados, por ejemplo, durante hasta 6 meses o hasta un año. En ciertos casos, los tratamientos de mantenimiento duran hasta un año o más. En algunos casos, los pacientes se tratan en una base de mantenimiento o como sea necesario durante un episodio problemático, dependiendo de la gravedad de la afección. En ciertos otros casos, los pacientes se tratan de manera rotativa, donde el tratamiento se proporciona durante un período de tiempo y luego se retira al paciente del fármaco durante un período antes de reanudar el tratamiento de nuevo. Cuando está fuera del fármaco, puede no darse tratamiento al paciente, tratamiento con otra medicación, terapia dietética o tratamiento con una dosificación reducida. En ciertas situaciones, a los pacientes se les proporciona tratamiento con una dosis más alta de la composición hasta que se alcanza un estado de enfermedad reducido deseado, y luego se continúa con una dosis más baja de la composición. En ciertos casos, un paciente combina el tratamiento con una composición descrita en la presente con un tratamiento con otra medicación y/o terapia dietética. En ciertos casos, a los pacientes se les proporciona tratamiento con una dosis más alta de la composición hasta que se alcanza un estado de enfermedad reducido deseado, y luego se continúa con una dosis más baja de la composición.

En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento descritos en la presente incluyen tratamientos intermitentes o continuos. En ciertas realizaciones, un método para tratar la inflamación gastrointestinal descrito en la presente incluye el tratamiento profiláctico de la inflamación gastrointestinal (por ejemplo, un tratamiento que previene que se produzcan los síntomas y/o la inflamación). En algunas realizaciones, un método para tratar la inflamación gastrointestinal descrito en la presente 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 la presente después de que la inflamación y/o los síntomas de la inflamación estén en remisión. En realizaciones específicas, las terapias profilácticas y/o remisivas comprenden opcionalmente la administración de una composición descrita en la presente que comprende una cantidad reducida de corticosteroide en comparación

con la cantidad de corticosteroide utilizada cuando la inflamación y/o los síntomas de la inflamación no están en remisión.

En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un método para diagnosticar a un individuo con inflamación gastrointestinal (por ejemplo, EoE) administrando una composición farmacéutica descrita en la presente; y determinando la eficacia de dicho tratamiento. En ciertos casos, el individuo es un paciente que tiene inflamación gastrointestinal y/o síntomas de la misma que son refractarios para por lo menos un inhibidor de ácido (por ejemplo, PPI y/o H2A). En algunas realizaciones, el tratamiento eficaz de la inflamación gastrointestinal con una composición descrita en la presente es una indicación positiva de EoE. En ciertas realizaciones, este método de diagnóstico se utiliza en lugar de una biopsia esofágica.

En algunas realizaciones, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica descrita en la presente 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 los síntomas de inflamación asociados con una enfermedad inflamatoria anteriores a la administración de la cantidad eficaz. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para mantener una reducción en la inflamación o los síntomas de inflamación alcanzados de cualquier manera incluyendo, pero no limitado a, la administración de una cantidad eficaz suficiente para lograr tal reducción. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz es de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 250 µg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 250 µg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 250 µg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 7,5 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2 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, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,15 mg, aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,35 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,37 mg, aproximadamente 0,375 mg, aproximadamente 0,7 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,2 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,3 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5,5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6,5 mg, aproximadamente 7 mg, o aproximadamente 7,5 mg o más. En 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 0,02 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,04 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,03 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, o de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml. En 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.

En la presente también se divulga una composición que comprende un corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona), uno o más excipientes que aumentan la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, un agente que mejora la viscosidad, el carácter mucoadhesivo, la adsorción a una superficie del tracto gastrointestinal, y/o la absorción de un activo a través de una superficie del tracto gastrointestinal), opcionalmente uno o más aglutinantes, opcionalmente una o más cargas, opcionalmente uno o más lubricantes, opcionalmente uno o más solventes (o vehículos), opcionalmente uno o más agentes de suspensión, opcionalmente uno o más agentes aromatizantes, opcionalmente uno o más agentes colorantes, opcionalmente uno o más edulcorantes, opcionalmente uno o más conservantes, opcionalmente uno o más antioxidantes, opcionalmente uno o más agentes de tamponamiento, opcionalmente uno o más humectantes, opcionalmente uno o más agentes quelantes, y opcionalmente uno o más surfactantes. En realizaciones específicas, la composición descrita en la presente es una composición que comprende un corticosteroide, dextrosa, maltodextrina, edetato, citrato, polisorbato 80, un conservante opcional, un agente aromatizante opcional, un edulcorante opcional, por lo menos un excipiente adicional y un vehículo líquido. La composición de la invención 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) están

suspendidas en el medio acuoso.

En algunas realizaciones, el corticosteroide se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, budesonida, propionato de fluticasona y combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, el corticosteroide está presente en la composición en una cantidad de 0,01 mg/ml a 3 mg/ml, de 0,01 mg/ml a 2 mg/ml, de 0,01 mg/ml a 1,5 mg/ml, de 0,07 mg/ml a 1,5 mg/ml, de 0,07 mg/ml a 1 mg/ml. En realizaciones ilustrativas, la budesonida está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, o de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En otras realizaciones ilustrativas, 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 ilustrativas, el volumen de una composición o dosis de una composición descrita en la presente es una cantidad suficiente para cubrir sustancialmente (por ejemplo, por lo menos el 50%, por lo menos el 60%, por lo menos el 70%, por lo menos el 80%, por lo menos el 90%, por lo menos el 95%, por lo menos el 98% o por lo menos el 99% de) la longitud del esófago de un individuo al que se administra la composición. En ciertas situaciones, el volumen de una composición o una dosis de una composición descrita en la presente es de aproximadamente 0,05 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 1 ml/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,1 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,8 ml/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,2 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,6 ml/cm de longitud esofágica, o de aproximadamente 0,3 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,5 ml/cm de longitud esofágica, en donde la longitud esofágica es la longitud esofágica del individuo al que se administra la composición. El volumen de una composición o dosis de una composición descrita en la presente puede basarse en la longitud esofágica de un individuo (por ejemplo, macho, hembra, o ambos) que está en el percentil 50º de altura para su edad. Por lo tanto, en algunos casos, el volumen de una composición o dosis de una composición descrita en la presente es de aproximadamente 0,05 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 1 ml/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,1 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,8 ml/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,2 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,6 ml/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,3 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,5 ml/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,32 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,41 ml/cm de longitud esofágica, o de aproximadamente 0,3 ml/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,46 ml/cm de longitud esofágica, en donde la longitud esofágica es la longitud esofágica de un individuo que tiene una altura en la percentil 50º para la edad del individuo al que se administra la composición. En ciertos casos, la longitud esofágica es la longitud esofágica real del individuo o se calcula en base a la ecuación: longitud esofágica = 1,048 (cm) + (0,167*altura (cm)). En ciertos casos, por ejemplo, el percentil 50º de la altura (CDC 2000) para niños de sexo masculino de 2 años es de 87 cm, de 3 años es de 95 cm, de 4 años es de 102 cm, de 5 años es de 109 cm, de 6 años es de 115 cm, de 7 años es de 122 cm, de 8 años es de 128 cm, de 9 años es de 134 cm, de 10 años es de 139 cm, de 11 años es de 144 cm, de 12 años es de 149 cm, de 13 años es de 156 cm, de 14 años es de 164 cm, de 15 años es de 170 cm, de 16 años es de 174 cm, de 17 años es de 175 cm, y de 18 años es de 176 cm.

Además, la cantidad de un agente terapéutico (un corticosteroide como la budesonida) en una composición o una dosis de una composición descrita en la presente puede ser de aproximadamente 0,005 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,3 mg/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,008 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,2 mg/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,01 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,15 mg/cm de longitud esofágica, o de aproximadamente 0,015 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,1 mg/cm de longitud esofágica, en donde la longitud esofágica es la longitud esofágica del individuo al que se administra la composición. En algunos casos, el volumen de una composición o dosis de una composición descrita en la presente se basa en la longitud del esófago de un individuo (por ejemplo, macho, hembra, o ambos) que está en el percentil 50º de altura para su edad. Por lo tanto, en algunas realizaciones ilustrativas, la cantidad de un agente terapéutico (por ejemplo, un corticosteroide como la budesonida) en una composición o dosis de una composición descrita en la presente es de aproximadamente 0,005 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,3 mg/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,008 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,2 mg/cm de longitud esofágica, de aproximadamente 0,01 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,15 mg/cm de longitud esofágica, o de aproximadamente 0,015 mg/cm de longitud esofágica a aproximadamente 0,1 mg/cm de longitud esofágica, en donde longitud esofágica es la longitud del esofágica de un individuo que tiene una altura en el percentil 50º 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 la presente 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 sistémicamente cantidades excesivas del agente activo. En algunas realizaciones, la composición o dosis farmacéutica se proporciona en un volumen suficiente para proporcionar un bolo cuando se administra a un individuo, en donde el tamaño del bolo en el extremo distal del esófago (por ejemplo, el tamaño del bolo antes, por ejemplo, Inmediatamente antes de introducirse o pasar por el esfínter esofágico inferior) es inferior al 90%, inferior al 85%, inferior al 80%, inferior al 75%, inferior al 70%, inferior al 65%, inferior al 60%, inferior al 55%, inferior al 50%,

inferior al 45%, inferior al 40%, inferior al 35%, inferior al 30%, inferior al 25%, inferior al 20%, inferior al 15%,inferior al 10% o inferior al 5% del tamaño del bolo que se introdujo en el esófago (por ejemplo, el tamaño del bolo después, por ejemplo, inmediatamente después, de pasar por 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 puede determinarse usando técnicas de escintigrafía gamma. En realizaciones específicas, el volumen de la composición o dosis se ajusta dada la longitud y/o el diámetro del esófago del individuo al que se administra la composición o dosis.

En algunas realizaciones, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es HPMC. En realizaciones ilustrativas, la HPMC está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 70 mg/ml o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En algunas realizaciones, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es CMC. En realizaciones específicas, la CMC está presente en la composición en una cantidad de 1 mg/ml a 100 mg/ml, de 30 mg/ml a 70 mg/ml o de 5 mg/ml a 50 mg/ml. En algunas realizaciones, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es MCC. En realizaciones específicas, la MCC está presente en la composición en una cantidad de 1 mg/ml a 100 mg/ml, de 30 mg/ml a 70 mg/ml o de 5 mg/ml a 50 mg/ml. En ciertas realizaciones, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es carbómero. En realizaciones ilustrativas, el carbómero está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas realizaciones, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es HEC. En realizaciones ilustrativas, la HEC está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 70 mg/ml o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En algunas realizaciones, el por lo menos un excipiente adicional comprende o es una combinación de CMC y MCC (por ejemplo, Avicel® RC-591). En realizaciones específicas, la combinación de CMC/MCC (por ejemplo, Avicel® RC-591) está presente en la composición en una cantidad de 1 mg/ml a 150 mg/ml, de 1 mg/ml a 75 mg/ml, o de 5 mg/ml a 40 mg/ml. En ciertas realizaciones, la proporción en peso mixta de CMC/MCC está entre 1/99 y 99/1, 20/80 y 5/95, 15/85 y 10/90. En una realización específica, la CMC es NaCMC y la proporción en peso mixta de CMC/MCC es 11/89.

En realizaciones ilustrativas, la dextrosa está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 1 g/ml. En algunas realizaciones, la maltodextrina está presente en la composición en una cantidad de 10 mg/ml a 1,5 g/ml. En ciertas realizaciones, el edetato está presente en una composición en una cantidad de 0,02 mg/ml a 5 mg/ml, de 0,02 mg/ml a 2 mg/ml, de 0,05 mg/ml a 2 mg/ml. En algunas realizaciones, el citrato está presente en la composición en una cantidad de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml, de 0,02 mg/ml a 30 mg/ml. En ciertas realizaciones, el polisorbato 80 está presente en la composición en una cantidad de 0,01 mg/ml a 10 mg/ml, de 0,05 mg/ml a 1 mg/ml, o de 0,05 mg/ml a 0,5 mg/ml.

En ciertas realizaciones, las cantidades de componente por ml se refieren a la cantidad de componente en relación con la cantidad de volumen total (o c.s.) de la composición en su conjunto, en lugar del volumen de cualquier componente líquido, como el agua sola. En realizaciones específicas, en la presente se proporcionan composiciones que comprenden los ingredientes en aproximadamente las cantidades expuestas en cualquiera de los Ejemplos 1-22, por ejemplo, Ejemplo 19, Ejemplo 20, Ejemplo 21 o Ejemplo 22.

En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente comprenden además excipientes y/o auxiliares adecuados para permitir que las composiciones se formulen en comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, masticables blandos, cremas, pastas, comprimidos masticables, geles o matrices de gel, jarabes, lechadas, suspensiones, gomas, pastillas para chupar y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente a tratar. En ciertos casos, las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) se formulan de tal manera 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, una mucosa o epitelio del tracto gastrointestinal). En algunos casos, una formulación oral (por ejemplo, una suspensión, crema o matriz de gel) en contacto con una superficie del tracto gastrointestinal administra un corticosteroide al sitio del tracto gastrointestinal en contacto con la formulación a través de la capa de interfaz y a medida que se vacían de corticosteroides las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) cerca de la capa de interfaz, se produce un gradiente de concentración. En ciertos casos, las partes de las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) con altas concentraciones de corticosteroide en relación con las partes de las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices de gel) próximas a la capa de interfaz se rellenan de corticosteroide en la parte 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 la presente a un individuo, se forma una capa de interfaz entre una membrana mucosal y una mezcla de la formulación oral (por ejemplo, comprimido masticable) y la saliva del individuo.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden opcionalmente agua. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden agua como un vehículo. En algunos casos, el vehículo es una combinación de agua y alcohol. En otros

casos, el vehículo es un vehículo líquido no acuoso.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación descrita en la presente es una suspensión que comprende un corticosteroide (por ejemplo, budesonida). En algunas realizaciones, las composiciones (por ejemplo, suspensiones) comprenden una cierta concentración de corticosteroide (por ejemplo, Budesonida) que se disuelve en el medio líquido (por ejemplo, el solvente o vehículo líquido usado, como agua, alcohol, alcohol acuoso o similares). En ciertas realizaciones ilustrativas, 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, 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, aproximadamente 30 µg/ml, aproximadamente 35 µg/ml, aproximadamente 40 µg/ml, aproximadamente 45 µg/ml, aproximadamente 50 µg/ml, aproximadamente 55 µg/ml, aproximadamente 60 µg/ml, aproximadamente 65 µg/ml o aproximadamente 70 µg/ml. En algunas realizaciones, el corticosteroide (por ejemplo, budesonida) está presente en la composición en combinación con maltodextrina. En realizaciones más específicas, la maltodextrina tiene un DE de 4-7, o 13-17. En algunas realizaciones, un oligosacárido acíclico (por ejemplo, maltodextrina) proporcionado en una composición descrita en la presente se usa como un agente potenciador de la solubilidad del corticosteroide (por ejemplo, budesonida). Como se usa en la presente, un "oligosacárido acíclico" se refiere a un oligosacárido o polisacárido que no forma un macrociclo (por ejemplo, un producto de conversión de almidón como la maltodextrina o un jarabe de maíz soluble acuoso, o un glicano, como ácido hialurónico); las unidades monoméricas de sacárido individuales del oligosacárido pueden ser cíclicas. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente comprenden un corticosteroide (por ejemplo, budesonida), una carboximetilcelulosa y/o celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel® RC-591) y un medio líquido (por ejemplo, agua). En realizaciones específicas, las composiciones descritas en la presente comprenden un corticosteroide (por ejemplo, budesonida), una carboximetilcelulosa y/o celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel® RC-591), maltodextrina y un medio líquido (por ejemplo, agua). En realizaciones ilustrativas, la composición comprende más de 4 µg/ml, más de 5 µg/ml, más de 10 µg/ml, más de 15 µg/ml, más de 20 µg/ml, o similar de budesonida disuelta en la medio líquido (por ejemplo, agua).

En ciertas realizaciones, un inhibidor de la solubilidad se utiliza opcionalmente en una formulación de la presente para inhibir la solvatación o disolución del corticosteroide. En algunos casos, la inhibición de la solvatación o disolución del corticosteroide permite que el corticosteroide retenga la estabilidad química en la composición durante un período de tiempo prolongado (en comparación con una composición similar que tiene una mayor concentración de corticosteroide disuelto). En algunas realizaciones, los inhibidores de la solubilidad incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, disacáridos y monosacáridos (por ejemplo, dextrosa). En ciertas realizaciones, en donde un excipiente que aumenta la interacción de la composición o corticosteroide con una superficie del tracto gastrointestinal también aumenta la solubilidad del corticosteroide en el vehículo de la composición (por ejemplo, un medio acuoso), se utiliza un inhibidor de la solubilidad para reducir o inhibir la disolución o solvatación del corticosteroide (por ejemplo, tal solvatación o disolución que es ayudada por el uso del excipiente que aumenta la interacción de la composición o corticosteroide con la superficie del tracto gastrointestinal).

En algunas realizaciones, las composiciones (por ejemplo, suspensiones) comprenden una cierta concentración de budesonida que se disuelve en el medio líquido (por ejemplo, el solvente o vehículo líquido usado, como agua, alcohol, alcohol acuoso o similar). En realizaciones específicas, la cantidad de epímero R de la budesonida disuelta (en comparación con el peso total de la budesonida) es mayor del 28% p/p, mayor del 30% p/p, mayor del 39% p/p, mayor del 40%, aproximadamente el 39-50%, aproximadamente el 40-50%, menor del 38% p/p, aproximadamente el 29% -37% p/p, menor del 27% p/p, o similares. En algunos casos, los % de epímeros se obtienen en una composición que tiene un % de epímero R (en comparación con la budesonida total) de aproximadamente el 50-55% p/p, o aproximadamente el 53-54% p/p. En algunas realizaciones, la maltodextrina (por ejemplo, maltodextrina que comprende un DE de aproximadamente 4-7 o aproximadamente 13-17) se utiliza como un potenciador de la solubilidad en la presente. En realizaciones adicionales, la maltodextrina es un agente potenciador de la solubilidad que mejora selectivamente la solubilidad del epímero R sobre el epímero S (por ejemplo, aumenta la solubilidad del epímero R en mayor medida que la del epímero S) de la budesonida. En otras realizaciones, la maltodextrina es un agente potenciador de la solubilidad que mejora selectivamente la solubilidad del epímero S sobre el epímero R (por ejemplo, aumenta la solubilidad del epímero R en mayor medida que la del epímero S) de la budesonida. En ciertos casos, el epímero R de budesonida es menos estable que el epímero S. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente se formulan para ajustar la cantidad de epímero R y/o S de la budesonida disuelta en el medio acuoso para aumentar o maximizar la estabilidad (por ejemplo, la estabilidad química) de la composición. En ciertos casos, la concentración de corticosteroide es la concentración medida de una muestra equilibrada. 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 realiza después de 2 días.

En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente se preparan utilizando cualquier

fuente adecuada de agentes activos. En algunas realizaciones, el corticosteroide (por ejemplo, budesonida) usado en las composiciones descritas en la presente es un corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida). En algunas realizaciones, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es un corticosteroide a granel puro. En ciertas realizaciones, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es un corticosteroide en polvo (por ejemplo, budesonida). En realizaciones específicas, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es un corticosteroide micronizado (por ejemplo, budesonida).

En algunas realizaciones, el corticosteroide se administra en una formulación disponible comercialmente. 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 la presente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición que contiene corticosteroide proporcionada en la presente comprende una formulación comercialmente disponible y un excipiente como un diluyente, un agente aromatizante, un agente mucoadhesivo, un agente potenciador de la viscosidad, un aglutinante, una carga, un lubricante, un solvente, un agente de suspensión, un agente colorante, un edulcorante, un conservante, un antioxidante, un agente de tamponamiento, un humectante, un agente quelante, un surfactante, combinaciones de los mismos, o similares. En algunas realizaciones, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación disponible comercialmente 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 disponible comercialmente es Rhinocort Aqua® (distribuida por AstraZeneca LP, Wilmington, DE 19850, por ejemplo, como se establece en NDA 20-746, que incluye todos los suplementos). En otras realizaciones más, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación comercialmente disponible es Symbicort® (fabricada por AstraZeneca Dunkerque Production, Dunkerque, Francia, por ejemplo, como se establece en NDA 21-929, que incluye todos los suplementos). En algunas realizaciones, en las que el corticosteroide es fluticasona, la formulación disponible comercialmente es Flonase®. En algunas realizaciones, la proporción de la formulación disponible comercialmente con el 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 (como el talco) y diluyentes líquidos (como agua, etanol y combinaciones de los mismos). En ciertas realizaciones, la formulación disponible comercialmente es Entocort® (fabricada por AstraZeneca AB, S-151 85 Sodertalje, Suecia, distribuida por Prometheus Laboratories Inc., San Diego, CA 92121, como se establece en NDA 21-324, que incluye todos los suplementos). 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 solvente que tiene un pH suficiente para eliminar el recubrimiento entérico de las partículas de budesonida en el mismo, y las partículas se formulan posteriormente en una composición descrita en la presente.

En ciertas realizaciones, una composición de corticosteroide descrita en la presente comprende un corticosteroide, una formulación disponible comercialmente y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales. En algunas realizaciones, una composición de corticosteroide descrita en la presente comprende un corticosteroide formulado de una manera similar a una formulación comercial (por ejemplo, que carece de uno o más de los ingredientes activos de la formulación) y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales. El uno o más excipientes adicionales pueden utilizarse para lograr una formulación como se describe en la presente. En realizaciones específicas, la formulación disponible comercialmente es Ultra XCID (fabricada por Matrixx Initiatives, Inc., Phoenix, AZ).

En algunas realizaciones, el corticosteroide es budesonida y la composición comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida/g de composición. 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 de 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 0,01 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida/ml de composición (aproximadamente del 0,001 a aproximadamente al 0,1% p/p). En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida/ml de composición (de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 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 el 0,03 a aproximadamente el 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 el 0,06 a aproximadamente el 0,07% p/p). En realizaciones más específicas, la composición comprende aproximadamente 0,63 mg de budesonida/ml de composición (aproximadamente el 0,063% p/p).

También se describe en la presente una composición que contiene corticosteroide que comprende budesonida, un agente potenciador de la viscosidad, un conservante, un antioxidante (incluyendo, por ejemplo, un agente quelante), un agente isotónico, un surfactante, un vehículo acuoso, un agente opcional de ajuste del pH y un

edulcorante opcional. En ciertas realizaciones, la composición es un líquido. En realizaciones específicas, la composición líquida es una suspensión.

En ciertas realizaciones, un agente potenciador de la viscosidad está presente en, por ejemplo, del 0,005% a aproximadamente el 3,0% p/p de la composición. En ciertas realizaciones, un agente potenciador de la viscosidad puede estar presente en aproximadamente del 0,1% a aproximadamente el 3,0% p/p de la composición. En realizaciones específicas, un agente potenciador de la viscosidad es una combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica), como Avicel RC-591. En realizaciones más específicas, la combinación de MCC y CMC está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 2,5% p/p (o aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2,5% p/p) de la composición. En algunas realizaciones, un agente potenciador de la viscosidad se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, goma xantana a de aproximadamente el 0,03% a aproximadamente el 3% p/p (o de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 3% p/p), carbómero a de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 2% p/p (o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2% p/p), goma guar a de aproximadamente el 0,03% a aproximadamente el 2% p/p (o de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 2% p/p), o HPMC a de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 3,0% p/p (o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 3,0% p/p) de la composición. En algunas realizaciones, se añaden uno o más agentes potenciadores de la viscosidad adicionales para proporcionar una viscosidad como se describe en la presente. Alternativamente, la cantidad de un agente potenciador de la viscosidad mencionado anteriormente presente en la composición se aumenta para proporcionar una viscosidad como se describe en la presente. 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, de 1 mg/ml a aproximadamente 75 mg/ml, o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml. En ciertas realizaciones, la proporción en peso mixta de 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 proporción en peso mixta de CMC/MCC es 11/89.

En algunas realizaciones, los surfactantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 80), poloxámeros, éteres de alquilo de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, los surfactantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,0005% a aproximadamente el 2% p/p (o de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 2% p/p) de la composición. En una realización específica, el surfactante es polisorbato 80. En realizaciones específicas, los polisorbatos están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,0005% a aproximadamente el 2% p/p (o de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 2% p/p) de la composición. En algunas realizaciones, los poloxámeros están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2% p/p (o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 2% p/p) de la composición, los éteres de alquilo de polioxietileno están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 1% p/p (o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 1% p/p) de la composición, y/o los derivados de aceite de ricino de polioxietileno están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 1% p/p (o del 0,01% a aproximadamente el 1% p/p) de la composición.

En ciertas realizaciones, un agente isotónico incluye, a modo de ejemplo no limitativo, dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio y combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, el agente isotónico es dextrosa (por ejemplo, dextrosa anhidra). En ciertas realizaciones, el agente isotónico se incluye en cualquier cantidad adecuada como, a modo de ejemplo no limitativo, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 0,5 g por gramo de composición. En realizaciones específicas, el agente isotónico se incluye en una cantidad de aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg por gramo de composición.

En algunas realizaciones, los antioxidantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, edetato disódico (EDTA). En ciertas realizaciones, el antioxidante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,0005% a aproximadamente el 0,1% p/p (o de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,1% p/p) de la composición.

Los conservantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cloruro de benzalconio, metilparabeno, propilparabeno, sorbato de potasio y benzoato de sodio. En realizaciones específicas, el conservante es sorbato de potasio. En algunas realizaciones, el conservante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,0002% a aproximadamente el 0,5% p/p (o de aproximadamente el 0,002% a aproximadamente el 0,5% p/p) de la composición. En realizaciones específicas, el cloruro de benzalconio está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,0002% a aproximadamente el 0,02% p/p (o de aproximadamente el 0,002% a aproximadamente el 0,02% p/p) de la composición, el metilparabeno está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,25% p/p (o de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 0,25% p/p) de la composición, el propilparabeno está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 0,2% p/p (o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,2% p/w) de la composición, el sorbato de potasio está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 2,0% p/p

(o de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 2,0% p/p) de la composición, y/o el benzoato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,5% p/p (o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,5% p/p) de la composición.

Los edulcorantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, sucralosa, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, arabinosa, xilosa, ribosa, manosa, galactosa, dextrosa, sorbosa, sorbitol, manitol, maltosa, celobiosa, xilitol, miel y similares. En general, cuando se utiliza, el edulcorante se utiliza en una cantidad suficiente para enmascarar por lo menos parcialmente el sabor de la composición y/o el corticosteroide (por ejemplo, budesonida).

En algunas realizaciones, la composición que contiene corticosteroide comprende budesonida micronizada, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa anhidra, polisorbato 80, edetato disódico, sorbato de potasio, agua, opcionalmente ácido clorhídrico y opcionalmente uno o más excipientes adicionales. En realizaciones específicas, la composición tiene un pH de aproximadamente 4,5. En una realización específica, por lo menos uno de los excipientes opcionales es un edulcorante, un agente aromatizante o una combinación de los mismos.

En realizaciones específicas, la composición administrada comprende una suspensión micronizada de budesonida en un medio acuoso. En algunas realizaciones específicas, celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa sódica, dextrosa anhidra, polisorbato 80, edetato disódico, sorbato de potasio y agua purificada están contenidos en el medio acuoso. En realizaciones más específicas, se añade ácido clorhídrico para ajustar el pH a un objetivo de aproximadamente 4,5. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente se preparan utilizando cualquier fuente adecuada de agentes activos. En algunas realizaciones, el corticosteroide (por ejemplo, budesonida) usado en las composiciones descritas en la presente es un corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida). En algunas realizaciones, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es un corticosteroide a granel puro. En ciertas realizaciones, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es un corticosteroide en polvo (por ejemplo, budesonida). En realizaciones específicas, el corticosteroide puro (por ejemplo, budesonida) es un corticosteroide micronizado (por ejemplo, budesonida). En una realización ejemplar, la composición comprende Rhinocort Aqua® (fabricado por AstraZeneca; Espray Nasal Rhinocort Aqua®; 32 meg de budesonida por pulverización y 120 pulverizaciones medidas después del cebado inicial; prospecto del paquete 30516-00, Rev. 01/05), un diluyente opcional, y un edulcorante opcional. En algunas realizaciones, el diluyente es cualquier portador adecuado para la administración oral incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, agua, etanol y combinaciones de los mismos. En una realización específica, el diluyente es agua. En algunas realizaciones, la composición comprende Rhinocort Aqua®, un agente potenciador de la viscosidad adicional (por ejemplo, Splenda), un diluyente opcional, y un edulcorante y/o agente aromatizante opcional. En algunas realizaciones, una composición útil en la presente incluye una composición que comprende una composición descrita en la US 6.291.445, la US 6.686.346 o la US 6.986.904, un agente potenciador de la viscosidad adicional opcional o "espesante", un diluyente opcional y un edulcorante y/o agente aromatizante opcional. En algunas realizaciones, la composición comprende Rhinocort Aqua® y un diluyente en el que Rhinocort Aqua® y el diluyente están presentes en una proporción entre aproximadamente 1:0,5 y aproximadamente 1:100. En realizaciones más específicas, la composición de Rhinocort Aqua® diluida comprende además un excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, un agente potenciador de la viscosidad).

En algunas realizaciones, el corticosteroide se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, propionato de fluticasona. En realizaciones específicas, el corticosteroide está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, o de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En realizaciones más específicas, el propionato de fluticasona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, o de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En otras 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 corticosteroide es propionato de fluticasona y la composición comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1,0 mg de propionato de fluticasona/g de composición. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg de propionato de fluticasona/g de composición. En ciertas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 0,6 mg de propionato de fluticasona/g de composición. En realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 0,5 mg de propionato de fluticasona/g de composición.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una formulación líquida oral que comprende partículas de corticosteroide. En ciertas realizaciones, las partículas son, por ejemplo, micropartículas o nanopartículas. En algunas realizaciones, las partículas se seleccionan para aumentar o maximizar el área de superficie de corticosteroide por unidad de volumen de la formulación farmacéutica cuando se compara con una formulación farmacéutica por lo demás idéntica que comprende partículas más grandes. En ciertas realizaciones, se selecciona una partícula para aumentar el área superficial del corticosteroide por unidad de volumen de formulación farmacéutica, aumentar la tasa de disolución del corticosteroide y aumentar la absorción en el tejido gastrointestinal

del corticosteroide.

En una realización, la composición que contiene corticosteroide comprende propionato de fluticasona, un conservante, un agente isotónico, un surfactante, un vehículo acuoso, un excipiente, un agente de ajuste del pH opcional (por ejemplo, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio) y un edulcorante y/o fragancia opcional. En ciertas realizaciones, el excipiente es celulosa microcristalina (MCC). En otras realizaciones, el excipiente es carboximetilcelulosa (CMC). En algunas realizaciones, la composición que contiene corticosteroide contiene dos o más excipientes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los dos o más excipientes son una combinación de celulosa microcristalina (MCC) y carboximetilcelulosa (CMC). 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, de 1 mg/ml a aproximadamente 75 mg/ml, o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml. En ciertas realizaciones, la proporción en peso mixta de 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 proporción en peso mixta de CMC/MCC es aproximadamente 11/89. En algunas realizaciones, el excipiente es un excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago) (por ejemplo, un agente potenciador de la viscosidad). En ciertas realizaciones, la composición es un líquido. En realizaciones específicas, la composición líquida es una suspensión.

En ciertas realizaciones, el excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago) es un agente potenciador de la viscosidad. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad está presente en de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10% p/p de la composición. En ciertas realizaciones, un agente potenciador de la viscosidad está presente en de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 5,0% p/p, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 3,0% p/p, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5,0% p/p, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 3,0% p/p de la composición. En realizaciones específicas, un agente potenciador de la viscosidad es una combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica). En otra realización específica, el agente potenciador de la viscosidad es carboximetilcelulosa. En algunas realizaciones, se añaden uno o más excipientes adicionales que aumentan la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, uno o más agentes potenciadores de la viscosidad) para proporcionar una viscosidad como se describe en la presente. Alternativamente, la cantidad de excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago) presente en la composición se aumenta para proporcionar una viscosidad como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los surfactantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 80), poloxámeros, éteres de alquilo de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, los surfactantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 5% p/p, de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 2% p/p o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2% p/p de la composición. En una realización específica, el surfactante es polisorbato 80.

En ciertas realizaciones, un agente isotónico incluye, a modo de ejemplo no limitativo, dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio y combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, el agente isotónico es dextrosa (por ejemplo, dextrosa anhidra). En ciertas realizaciones, el agente isotónico se incluye en cualquier cantidad adecuada como, a modo de ejemplo no limitativo, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 0,5 g por gramo de composición. En realizaciones específicas, el agente isotónico se incluye en una cantidad de aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg por gramo de composición.

Los conservantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cloruro de benzalconio, metilparabeno, propilparabeno, sorbato de potasio, alcohol feniletílico y benzoato de sodio. En realizaciones específicas, el conservante es sorbato de potasio. En algunas realizaciones, el conservante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,0002% a aproximadamente el 0,5% p/p (o de aproximadamente el 0,002% a aproximadamente el 0,5% p/p) de la composición. En realizaciones específicas, el cloruro de benzalconio está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,0002% a aproximadamente el 0,03% p/p, de aproximadamente el 0,002% a aproximadamente el 0,03% p/p, o de aproximadamente el 0,02% p/p de la composición. En algunas realizaciones, el alcohol feniletílico está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,4% p/p, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 0,3% p/p, o de aproximadamente el 0,25% p/p de la composición. En realizaciones específicas, están presentes tanto el cloruro de benzalconio como el alcohol feniletílico.

Los edulcorantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, sucralosa, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa,

arabinosa, xilosa, ribosa, manosa, galactosa, dextrosa, sorbosa, sorbitol, manitol, maltosa, celobiosa, xilitol, miel y similares. En general, cuando se utiliza, el edulcorante se utiliza en una cantidad suficiente para enmascarar por lo menos parcialmente el sabor de la composición y/o el corticosteroide (por ejemplo, propionato de fluticasona).

Las fragancias incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, alcohol feniletílico. La fragancia puede incluirse en cualquier cantidad adecuada incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,4% p/p, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 0,3% p/p, o aproximadamente el 0,25% p/p de la composición.

En algunas realizaciones, la composición que contiene corticosteroide comprende propionato de fluticasona microfino, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa anhidra, polisorbato 80, sorbato de potasio, agua, opcionalmente ácido clorhídrico y opcionalmente uno o más excipientes adicionales. En realizaciones específicas, la composición tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7. En una realización específica, por lo menos uno de los excipientes opcionales es un edulcorante, un agente aromatizante o una combinación de los mismos.

En realizaciones específicas, la composición administrada comprende una suspensión de propionato de fluticasona microfina en un medio acuoso. En algunas realizaciones específicas, la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, dextrosa anhidra, polisorbato 80, alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio y agua están contenidos en el medio acuoso. En realizaciones más específicas, la composición se ajusta a un pH objetivo de aproximadamente 5 a aproximadamente 7. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente se preparan utilizando cualquier fuente adecuada de agentes activos, en algunas realizaciones, el corticosteroide (por ejemplo, propionato de fluticasona) usado en las composiciones descritas en la presente es corticosteroide puro (por ejemplo, propionato de fluticasona). En algunas realizaciones, el corticosteroide puro (por ejemplo, propionato de fluticasona) es un corticosteroide a granel puro. En ciertas realizaciones, el corticosteroide puro (por ejemplo, propionato de fluticasona) es un corticosteroide en polvo (por ejemplo, propionato de fluticasona). En realizaciones específicas, el corticosteroide puro (por ejemplo, propionato de fluticasona) es un corticosteroide micronizado (por ejemplo, propionato de fluticasona). En una realización ejemplar, la composición comprende Flonase® (fabricado por GlaxoSmithKline; Espray Nasal Flonase®; 50 mcg de propionato de fluticasona por pulverización y 120 pulverizaciones medidas después del cebado inicial; información de prescripción con fecha agosto de 2007, © 2007, FLN: 1PI), un diluyente opcional y un edulcorante opcional. En algunas realizaciones, el diluyente es cualquier portador adecuado para la administración oral incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, agua, etanol y combinaciones de los mismos. En una realización específica, el diluyente es agua. En algunas realizaciones, la composición comprende Flonase®, un agente potenciador de la viscosidad adicional (por ejemplo, Splenda®), un diluyente opcional y un edulcorante y/o agente aromatizante opcional. En algunas realizaciones, la composición comprende Flonase® y un diluyente en el que Flonase® y el diluyente están presentes en una proporción de entre aproximadamente 1:0,5 y aproximadamente 1:100. En realizaciones más específicas, la composición de Flonase® diluida comprende además un excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, un agente potenciador de la viscosidad).

En realizaciones específicas, no limitativas, en la presente se proporciona una composición, o un método para administrar una composición, que comprende los componentes como se exponen en cualquiera de las Tablas 14 o 15.

Tabla 14

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Propionato de fluticasona, microfino.	0.05
Dextrosa	5.0
Polisorbato 80	0.02
MCC y CMC	1.0-2.0
Cloruro de benzalconio	0.02
Alcohol feniletílico	0.25
Agua	hasta 100

Tabla 15

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Propionato de fluticasona, microfino.	0.01-0.1
Dextrosa	4.0-6.0
Polisorbato 80	0.001-5
MCC y CMC	0.1-10
Cloruro de benzalconio	0.002-0.5
Alcohol feniletílico	0.05-0.4
Agua	hasta 100

Enfermedades

En algunas realizaciones, en la presente se proporcionan composiciones para su uso en el tratamiento, la prevención o el alivio de inflamación o síntomas asociados con inflamación del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el esófago. En realizaciones específicas, el método proporcionado en la presente es un método para reducir o aliviar los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal. En realizaciones más específicas, la inflamación del tracto gastrointestinal es esofagitis eosinofílica (EE o EoE). En algunas realizaciones, el método proporcionado en la presente es un método para tratar la inflamación asociada con la esofagitis eosinofílica (EE o EoE). En ciertas realizaciones, el método proporcionado en la presente es un método para tratar la disfagia asociada con la esofagitis eosinofílica (EE o EoE). En algunas realizaciones, el método proporcionado en la presente es un método para tratar la inflamación y la disfagia asociadas con la esofagitis eosinofílica (EE o EoE). En ciertas realizaciones, en la presente se proporcionan métodos 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), administrando una composición descrita en la presente.

En algunas realizaciones, la administración de la composición descrita en la presente 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 limitativo, cualquier estado inflamatorio o maligno crónico que involucre el tracto gastrointestinal (por ejemplo, el tracto gastrointestinal superior, el esófago, el estómago y/o el tracto digestivo) y responde a la terapia con esteroides. En ciertos casos, las enfermedades o afecciones tratadas por las composiciones descritas en la presente incluyen enfermedades o afecciones del tracto gastrointestinal superior (incluyendo enfermedades y trastornos pre-colónicos), el esófago, el estómago y/o el tracto digestivo. La composición de la presente invención es útil, por ejemplo, para tratar, prevenir y aliviar la inflamación esofágica asociada con o síntomas de la esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias del intestino que afectan al esófago, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, patología gastrointestinal proximal (por ejemplo, en individuos que padecen de vesícula biliar hipofuncionante), inflamación gastrointestinal eosinófila, enfermedad celíaca, duodenitis eosinófila, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagitis intermedia, hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas, vasos dilatados en papilas, esofagitis fúngica (por ejemplo, cándida, turolopsis, histoplasma, Aspergillus, etc.), esofagitis vírica (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 afección esofágica (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermolisis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson), enfermedad de Behcet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinofilica, enfermedad de Menetrier, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, inflamación esofágica aguda secundaria a ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágica persistente/recurrente secundaria a cáustica/irritante, afecciones debidas a la ingestión, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación posquirúrgica y gastroenteritis. La composición de la presente invención también es útil, por ejemplo, para tratar, prevenir y aliviar la inflamación esofágica asociada con o los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de reflujo no erosivo (NERD), esófago de Barrett y/o esofagitis erosiva.

Se apreciará que la referencia en la presente al tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de la inflamación u otros síntomas.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona una composición para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de la inflamación del tracto gastrointestinal incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, el esófago, el estómago y/o el tracto digestivo, en un individuo que comprende administrar por vía oral a dicho individuo cualquiera de las composiciones descritas en la presente. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral comprende un vehículo líquido y se formula como, por ejemplo, una lechada, suspensión, jarabe, dispersión, solución, etc.

Al paciente se le administra un corticosteroide como, por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona.

En algunas realizaciones, la inflamación tratada por los métodos y composiciones descritas en la presente está asociada con inflamación eosinofílica y/o inflamación neutrofílica. En algunas realizaciones, los individuos (por ejemplo, pacientes) a tratar con composiciones descritas en la presente incluyen aquellos a los que se les ha diagnosticado con esofagitis eosinofílica, una enfermedad inflamatoria del intestino que involucra el esófago, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, patología gastrointestinal proximal (por ejemplo, en individuos que padecen de vesícula biliar hipofuncionante), inflamación gastrointestinal eosinofílica, enfermedad celiaca, duodenitis eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagitis intermedia, hiperplasia epitelial, hiperplasia de células basales, papilas alargadas, vasos dilatados en las papilas, esofagitis fúngica (por ejemplo, cándida, turolopsis, histoplasma Aspergillus, etc.), esofagitis vírica (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 afección esofágica (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, epidermolisis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson), enfermedad de Behçet, sarcoidosis, esofagitis idiopática, gastritis eosinofílica, enfermedad de Menetrier, gastritis parasitaria, esofagitis linfocítica, esofagitis asociada a enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis parasitaria, inflamación secundaria por ingestión caústica/irritante, estenosis esofágica persistente/recurrente de cualquier causa e incluyendo ingestión caústica/irritante, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación postoperatoria o gastroenteritis. En un ejemplo no limitativo, el paciente tiene esofagitis eosinofílica. En algunas realizaciones, los individuos (por ejemplo, pacientes) a tratar con las composiciones descritas en la presente incluyen aquellos a los que se les ha diagnosticado con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de reflujo no erosivo (NERD), esófago de Barrett y/o esofagitis erosiva. En algunas realizaciones, el paciente es un adulto. En otras realizaciones, el paciente es un niño o un 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.

En algunas realizaciones, una composición está en una formulación de dosis unitaria para la administración oral de un paciente. En algunas realizaciones, una dosis unitaria del corticosteroide se administra desde un dispositivo de dosis medida. En algunas realizaciones, el dispositivo de dosis medida administra una dosis unitaria medida de una composición descrita en la presente a la boca o garganta de un individuo con necesidad de ello. En ciertas realizaciones, el dispositivo de dosis medida es un inhalador medido, que se utiliza para administrar una dosis unitaria medida a la boca o garganta de un individuo (el individuo traga 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 la presente en un recipiente (por ejemplo, una taza), que luego se utiliza para administrar por vía oral la dosis unitaria medida en la boca o garganta.

En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un recipiente de unidades múltiples que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 180, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, aproximadamente 14, o aproximadamente 30 dosis unitarias de cualquier composición farmacéutica descrita en la presente. 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, aproximadamente 15 ml, aproximadamente 20 ml, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 ml, 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, aproximadamente 0,375 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,5 mg o aproximadamente 2 mg de corticosteroide. En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona un recipiente de unidades múltiples que comprende de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 1500 ml, de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 600 ml, aproximadamente 150 ml, aproximadamente 300 ml, aproximadamente 600 ml, o aproximadamente 1.200 ml de cualquier composición farmacéutica descrita en la presente. En realizaciones específicas, el recipiente de múltiples dosis comprende aproximadamente 330 ml o aproximadamente 55 ml de una composición descrita en la presente. En algunas realizaciones, un kit proporcionado en la presente comprende cualquier recipiente de múltiples dosis como se describe en la presente, una composición farmacéutica como se describe en la presente (por ejemplo, en un volumen descrito), y un dispositivo de administración o medición (por ejemplo, una jeringuilla, una copa, una cuchara o similar). En realizaciones específicas, el dispositivo de administración está incorporado en el 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 descritos en la presente es física y químicamente estable.

En ciertos aspectos, se administran a un paciente 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, aproximadamente 0,375 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,5 mg o aproximadamente 2 mg) de corticosteroide por día. 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 0,1 mg y aproximadamente 20 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, la dosis o el volumen de una composición administrada en la presente se ajusta en base a la eficacia del tratamiento. En ciertas realizaciones, un diagnóstico de esofagitis eosinofílica (EE o EoE) se logra administrando una composición descrita en la presente y determinando la eficacia del tratamiento. En ciertas realizaciones, se utiliza una composición descrita en la presente y se determina por separado si es eficaz en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica (EE o EoE). 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 procesos para diagnosticar la esofagitis eosinofílica (EE o EoE) y/o determinar la eficacia del tratamiento incluyen cualquier proceso adecuado incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, los procesos que se exponen en Aceves et al, J. Allergy Clin Immunol, febrero de 2008; resumen 270, o Aceves et al., Am J Gastroenterol., octubre de 2007, 102(10):2271-9.

En algunas realizaciones, un proceso para determinar la eficacia de un tratamiento (por ejemplo, para la esofagitis eosinofílica) descrito en la presente es una evaluación de puntuación de los síntomas clínicos que comprende (i) administrar una composición descrita en la presente a un individuo diagnosticado o que se sospecha que tiene esofagitis eosinofílica; y (ii) evaluar uno o más síntomas del individuo. En ciertas realizaciones, antes de administrar la composición, el proceso comprende evaluar uno o más síntomas del individuo. Los síntomas que se puntúan opcionalmente incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, 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.

En ciertas realizaciones, un proceso para determinar la eficacia de un tratamiento descrito en la presente comprende (i) administrar una composición descrita en la presente a un individuo diagnosticado con o que se sospecha que padece de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esofagitis eosinofílica); (ii) hacer una endoscopia de la superficie gastrointestinal del individuo; (iii) hacer una biopsia del tejido de la superficie gastrointestinal; y (iv) evaluar el tejido biopsiado y, opcionalmente, determinar una puntuación de endoscopia de los tejidos biopsiados. En realizaciones específicas, el proceso comprende además comparar el tejido biopsiado evaluado y/o la puntuación de la endoscopia obtenida antes de la administración de la composición al tejido biopsiado y/o la puntuación de la endoscopia posteriormente a la administración de la composición.

En algunas realizaciones, el presente documento es un proceso para diagnosticar a un individuo con inflamación gastrointestinal mediante (i) detectar y/o medir los síntomas del individuo antes de la administración al individuo de una composición descrita en la presente; (ii) administrar al individuo cualquier composición descrita en la presente; (iii) detectar y/o medir los síntomas del individuo después de la administración de la composición; y (iv) comparar los síntomas medidos o detectados antes y después de la administración de una composición descrita en la presente. Si los mostrados por el individuo se reducen (por ejemplo, por 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.

En ciertas realizaciones aquí se proporciona un método para tratar, prevenir o aliviar la inflamación del tracto gastrointestinal que comprende administrar por vía oral a un individuo con necesidad de ello una composición que comprende un corticosteroide, un conservante, un antioxidante, un agente isotónico, un surfactante y un excipiente que aumenta la interacción de la composición con una capa mucosa. En algunas realizaciones, el corticosteroide es, a modo de ejemplo no limitativo, budesonida. En realizaciones específicas, el corticosteroide está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1,0 mg de corticosteroide por gramo de composición. En algunas realizaciones, el corticosteroide está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1,0 mg de corticosteroide por ml de composición.

En algunas realizaciones, el conservante es, a modo de ejemplo no limitativo, sorbato de potasio. En realizaciones específicas, el conservante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,0002% a aproximadamente el 0,5% p/p de la composición. En algunas realizaciones, el antioxidante es, a modo de ejemplo no limitativo, edetato disódico. En realizaciones específicas, el antioxidante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,0005% a aproximadamente el 0,1% p/p de la composición. En ciertas realizaciones, el agente isotónico es, a modo de ejemplo no limitativo, dextrosa. En algunas realizaciones, el surfactante es, a modo de ejemplo no limitativo, polisorbato 80. En realizaciones específicas, el surfactante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,0005% a aproximadamente el 2% p/p de la composición. En ciertas realizaciones, el excipiente que aumenta la interacción de la composición con una capa mucosal es un agente potenciador de la viscosidad. En realizaciones específicas, el agente potenciador de la viscosidad se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y una combinación de las mismas. En realizaciones más específicas, el agente potenciador de la viscosidad es una combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad está presente en la composición en de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 3,0% p/p de la composición. En ciertas realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad es Avicel® RC-591.

En algunas realizaciones, la composición tiene un primer y un segundo excipiente. En realizaciones específicas, el segundo excipiente se selecciona de un excipiente que aumenta la interacción de la composición con una capa mucosal, un aglutinante, una carga, un disgregante, un diluyente, un portador, un vehículo y combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, el segundo excipiente que aumenta la interacción de la composición con una capa mucosal es un segundo agente potenciador de la viscosidad. En algunas realizaciones, el segundo excipiente es un vehículo (incluyendo un diluyente) y está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 99,5% p/p de la composición. En realizaciones específicas, el vehículo se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, un vehículo líquido, un vehículo sólido y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el vehículo es un vehículo sólido y se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, talco, bentonita, carbonato de calcio de caolín y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el vehículo es un vehículo líquido y se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, agua, etanol, un solvente orgánico, un aceite (por ejemplo, aceite de maíz) y combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, la composición que contiene corticosteroide se formula como una suspensión micronizada del corticosteroide en un vehículo acuoso.

En algunas realizaciones, la composición que contiene corticosteroides tiene un pH objetivo de aproximadamente 4,5. En ciertas realizaciones, el pH objetivo de la composición se alcanza mediante la adición de un agente de ajuste del pH a la composición. En realizaciones específicas, el agente de ajuste del pH es, a modo de ejemplo no limitativo, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

En ciertas realizaciones, la composición que contiene corticosteroide también contiene, a modo de ejemplo no limitativo, un edulcorante, un agente aromatizante o una combinación de los mismos.

En la presente también se describe una composición que contiene corticosteroide que contiene budesonida como el corticosteroide, sorbato de potasio como conservante, edetato disódico como antioxidante, dextrosa como agente isotónico, polisorbato 80 como surfactante, una combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica como excipiente que aumenta la interacción de la composición con una capa mucosal y ácido clorhídrico como agente de ajuste del pH. En realizaciones más específicas, la composición que contiene corticosteroide contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida por ml de composición, de aproximadamente el 0,0002% a aproximadamente el 0,5% p/p de sorbato de potasio, de aproximadamente el 0,0005% a aproximadamente el 0,1% p/p de edetato disódico, de aproximadamente el 0,0005% a aproximadamente el 2% p/p de polisorbato 80, y de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 3,0% p/p de una combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica. En realizaciones aún más específicas, la composición comprende además un vehículo acuoso. En algunas realizaciones, la composición que contiene corticosteroide se formula como una suspensión micronizada de la budesonida en el vehículo acuoso. En realizaciones aún más específicas, la composición tiene un pH de aproximadamente 4,5. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo excipiente que aumenta la interacción de la composición con una capa mucosal.

En la presente también se describe un método para tratar, prevenir o aliviar la inflamación del tracto gastrointestinal que comprende administrar por vía oral a un individuo con necesidad de ello una composición que comprende un corticosteroide, un conservante, un agente isotónico, un surfactante y un excipiente.

En ciertas realizaciones, el corticosteroide es, a modo de ejemplo no limitativo, propionato de fluticasona. En algunas realizaciones, el corticosteroide está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1,0 mg de corticosteroide por gramo de composición.

En algunas realizaciones, el conservante es, a modo de ejemplo no limitativo, cloruro de benzalconio. En ciertas realizaciones, el conservante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el

0,0002% a aproximadamente el 0,03% p/p de la composición.

En algunas realizaciones, el agente isotónico es, a modo de ejemplo no limitativo, dextrosa. En ciertas realizaciones el surfactante es, a modo de ejemplo no limitativo, polisorbato 80. En algunas realizaciones, el excipiente es un excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago). En ciertas realizaciones, el excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago) es un agente potenciador de la viscosidad. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones específicas, el agente potenciador de la viscosidad es una combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica. En otras realizaciones específicas, el agente potenciador de la viscosidad es carboximetilcelulosa sódica. En algunas realizaciones, una composición que contiene corticosteroide de la presente invención comprende un segundo excipiente. En ciertas realizaciones, el segundo excipiente se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, un excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago), un aglutinante, una carga, un disgregante, un diluyente, un portador, un vehículo y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones específicas, el segundo excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago) Es un segundo agente potenciador de la viscosidad.

En algunas realizaciones, la composición comprende además una fragancia. En realizaciones específicas, la fragancia es, a modo de ejemplo no limitativo, alcohol feniletílico. En algunas realizaciones, la fragancia está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,0005 a aproximadamente el 0,4% p/p de la composición.

En ciertas realizaciones, el vehículo está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 99,5% p/p de la composición. En algunas realizaciones, el vehículo se selecciona de un vehículo líquido, un vehículo sólido y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el vehículo sólido se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, talco, bentonita, carbonato de calcio de caolín y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el vehículo líquido se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, agua, etanol, un solvente orgánico, un aceite y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición se formula como una suspensión de partículas de corticosteroide microfinas suspendidas en un vehículo acuoso. En ciertas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un edulcorante, un agente aromatizante o una combinación de los mismos.

En realizaciones específicas, el corticosteroide es propionato de fluticasona microfino, el conservante es cloruro de benzalconio, el agente isotónico es dextrosa, el surfactante es polisorbato 80, la fragancia es alcohol feniletílico y el excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago) es una combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica. En algunas realizaciones específicas, el corticosteroide es propionato de fluticasona microfino, el conservante es una combinación de cloruro de benzalconio y alcohol feniletílico, el agente isotónico es dextrosa, el surfactante es polisorbato 80, y el excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago) es una combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica. En realizaciones más específicas, la composición comprende además un vehículo acuoso. En realizaciones incluso más específicas, la composición se formula como una suspensión de partículas de corticosteroide microfinas suspendidas en el vehículo acuoso. En algunas realizaciones específicas, la composición tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7. En ciertas realizaciones, la composición comprende además un segundo excipiente que aumenta la interacción de la composición con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mucosa y/o el epitelio del tracto gastrointestinal o de un sitio específico del tracto gastrointestinal, como el esófago).

En algunas realizaciones, el cloruro de benzalconio está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,0002% a aproximadamente el 0,03% p/p de la composición y el alcohol feniletílico está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,0005 a aproximadamente el 0,4% p/p de la composición.

Como se trata en la presente, las composiciones y formulaciones descritas comprenden por lo menos un corticosteroide (por ejemplo, budesonida o propionato de fluticasona). En algunas realizaciones, una composición o formulación descrita en la presente comprende además por lo menos un agente activo adicional. En realizaciones específicas, una composición o formulación descrita en la presente comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide y una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente activo adicional. En algunas realizaciones, el por lo 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 el 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.

Además, en la presente se proporcionan métodos para prevenir o aliviar la inflamación gastrointestinal (por ejemplo, esofágica) en un individuo que comprende administrar por vía oral al individuo un corticosteroide en asociación o combinación con por lo menos un agente activo adicional. En ciertas realizaciones, el corticosteroide y por lo menos un agente activo adicional están en una forma de dosificación única. En otras realizaciones, el corticosteroide y el por lo menos un agente activo adicional están en formas de dosificación separadas y se administran de cualquier manera, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, simultáneamente, secuencialmente, o en momentos diferentes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se administran varias dosis de una composición de corticosteroide durante un período de tiempo, después del cual la administración de la composición de corticosteroide se suspende y la administración de por lo menos un agente activo adicional se administra por lo menos una vez.

En algunas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional utilizado en una composición, formulación o método descrito en la presente es un agente que trata, previene o alivia los síntomas y/o la inflamación asociados con enfermedades inflamatorias que afectan el tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). En realizaciones más específicas, el por lo menos un agente activo adicional no es un segundo corticosteroide. En ciertas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un inhibidor de ácido (por ejemplo, un antagonista de H2 y/o un PPI). En ciertas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es, a modo de ejemplo no limitativo, un inhibidor de la bomba de protones (PPI), un ligando del receptor de histamina (por ejemplo, HI, H2 y/o H3) (por ejemplo, antagonista), un agente reductor de la relajación del esfínter esofágico inferior transitorio (TLESR), un agente serotoninérgico procinético, un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB), un protector de la mucosa, un agente anti-gastrina, un antagonista de leucotrienos, un inhibidor de mastocitos, un estabilizador de mastocitos, un inmunomodulador, un agente biológico, un agente anti-asmático, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un agente quimioterapéutico, antagonistas de $mGluR_5$, un modulador de acetilcolina, un agonista del receptor $5HT_4$, un antagonista del receptor $5HT_3$, un antagonista del receptor $5HT_1$, antibióticos, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un antiácido (por ejemplo, carbonato de calcio y/o hidróxido de magnesio).

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

En algunas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un ligando del receptor H2 (por ejemplo, un antagonista del receptor H2). En ciertas realizaciones, los antagonistas del receptor H2 útiles en la presente incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cimetidina, rantitidina, famotidina y nizatidina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es un ligando del receptor H3 (por ejemplo, agonista o antagonista). En ciertas realizaciones, los agonistas del receptor H3 adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, (R)-α-metil-histamina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es un ligando del receptor H1 (por ejemplo, antagonista).

En ciertas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un agente reductor de TLESR. Los agentes reductores de TLESR adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, agonistas de $GABA_B$ (por ejemplo, baclofeno), antagonistas de colecistocinina (CCK-A o CCK-1), agentes anticolinérgicos, inhibidores de la NO sintasa, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un agente serotoninérgico procinético. En ciertas realizaciones, los agentes serotoninérgicos procinéticos adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, agonistas del receptor 5-HT_4 (por ejemplo, agonistas del receptor 5-HT_4 selectivos). Los agonistas del receptor 5-HT_4 incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cisaprida, mosaprida, tegaserod, y ATI-7505.

En algunas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB). En ciertas realizaciones, los P-CAB adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, soraprazan (BY359), revaprazan (YH1885), AZD0865, CS-526 y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un protector de la mucosa. En algunas realizaciones, los protectores de la mucosa adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, el

sucralfato. En algunas realizaciones, los protectores de la mucosa incluyen uno o más de prostaglandina E_2 (PGE_2), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y/o factor de crecimiento transformante-a (TGF-α), o análogos de los mismos. En una realización específica, el protector de la mucosa comprende el análogo de PGE_2 trimoprostil.

En ciertas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un agente anti-gastrina. En algunas realizaciones, los agentes anti-gastrina adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, antagonistas de colecistocinina (CCK-B o CCK-2). Los antagonistas de la colecistocinina (CCK-B o CCK-2) incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, Z-360.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico es un agente de curación de heridas, un agente que promueve la supervivencia celular, un agente que promueve la proliferación celular, un agente antifúngico, un agente antibacteriano, un antibiótico o una combinación de los mismos.

En realizaciones adicionales, el por lo menos un agente activo adicional es un agente procinético. En algunas realizaciones, los agentes procinéticos incluyen, a modo de realizaciones no limitativas, metoclopramida, cisaprida, betanecol o similares.

En algunas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, 5-fluorouracilo, cisplatino, docetaxel, irinotecán, mitomicina, paclitaxel, vindesina, vinorelbina y similares.

En ciertas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un inhibidor de mastocitos. En algunas realizaciones, los inhibidores de mastocitos adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cromolina, cromolina sódica, nedocromil y similares. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico es un antagonista de leucotrienos. En algunas realizaciones, los antagonistas de leucotrienos adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, montelukast, zafirlukast, zileuton, y similares. En algunas realizaciones, los inhibidores de mastocitos descritos en la presente (por ejemplo, montelukast) están presentes en una composición o dosis de una composición descrita en la presente en una cantidad suficiente para proporcionar a un individuo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 4 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, o cualquier otra cantidad terapéuticamente eficaz.

En algunas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En realizaciones específicas, el AINE es ketoprofeno. En varias otras realizaciones, el agente terapéutico es un agente antiinflamatorio, por ejemplo, uno como se expone en la WO 2008/070129.

En algunas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un inmunomodulador o un inmunosupresor. En realizaciones específicas, el inmunomodulador es 6-mercaptopurina (6MP), azatioprina, suplatast tosilato, micofenolato mofetilo, lactobacilo, inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina o similares) o similares.

En ciertas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un agente biológico. En realizaciones específicas, el agente biológico es un anti IL5, un anti TNF (por ejemplo, TNF-α), un IFN (por ejemplo, IFN-α), un anticuerpo anti-eotaxin-1, un anti IL-3, un anti IgE, omalizumab, reslizumab, mepolizumab, daclizumab, SCH55700, o similares.

En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, imatinib, imatinib mesilato, dasatinib, AMN 107, cladribina o similares.

En algunas realizaciones, el por lo menos un agente activo adicional es un antiespasmódico, un agente para tratar el dolor de pecho (por ejemplo, nitratos, nitroglicerina o similares), un fármaco administrado normalmente se administra por vía sublingual (por ejemplo, vitaminas, minerales o similares), mepoliz, esomepraz, STI571, imatinib, un anti-CD25 (por ejemplo, daclizumab), inhibidores de la tirosina quinasa, somatostatina, análogos de la somatostatina, un anti-CCR-3, un anti-TIM-3, ketotifeno, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), o similar.

La cita de las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones y documentos anteriores no es una admisión de que ninguno de los anteriores sea 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 lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen los mismos significados que los entendidos comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque puede usarse cualquier método y sistema similar o equivalente a los descritos en la presente en la puesta en práctica o prueba de la presente invención, se describen ahora los métodos, dispositivos y materiales. Nada en la presente debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a ser anterior a

dicha divulgación en virtud de la invención anterior.

Pueden hacerse 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 técnica reconocerán que se pueden realizar cambios en las realizaciones específicamente divulgadas en esta solicitud, y sin embargo, estas modificaciones y mejoras están dentro de la alcance de la invención. La invención descrita ilustrativamente en la presente de manera adecuada puede ponerse en práctica en ausencia de cualquier elemento(s) no descrito específicamente en la presente. Así, por ejemplo, en cada caso en la presente, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente de", y "que consiste de" puede reemplazarse con cualquiera de los otros dos términos. Por tanto, los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, no se excluyen 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.

Aunque se han mostrado y descrito ciertas realizaciones en la presente, será evidente para los expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo. A los expertos en la materia se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones, y se considera que están dentro del alcance de la divulgación en la presente. Debe entenderse que pueden emplearse varias alternativas a las realizaciones de la invención descritas en la presente para poner en práctica la invención. Se pretende que las reivindicaciones siguientes definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén protegidas por las mismas.

Ejemplos (las siguientes composiciones que comprenden dextrosa y un conservante forman parte de la invención)

Ejemplo 1: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	7.5 mg a 100 mg
Avicel (RC-591)	0.5 g a 4 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 2: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	7.5 mg a 100 mg
CMC	0.5 g a 3 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 3: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	7.5 mg a 100 mg
Carbómero	0.5 g a 10 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 4: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	7.5 mg a 100 mg
HPMC	0.5 g a 3 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 5: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	7.5 mg a 100 mg
MCC	0.5 g a 3 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg

(continuación)

Ingrediente	Cantidad
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 6: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	7.5 mg a 100 mg
Dextrosa	1 g a 100 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 7: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	7.5 mg a 100 mg
Maltodextrina	1 g a 100 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 8: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	7.5 mg a 100 mg
Dextrosa	1 g a 100 g
Maltodextrina	1 g a 100 g
Edetato disódico	5 mg a 200 m
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 9: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	7.5 mg a 100 mg
HEC	0.5 g a 5 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 10: Formulación de propionato de fluticasona

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
Avicel (RC-591)	0.5 g a 4 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 m a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la

inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 11: Formulación de propionato de fluticasona

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
CMC	0.5 g a 3 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 12: Formulación de propionato de fluticasona

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
Carbómero	0.5 g a 10 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 13: Formulación de propionato de fluticasona

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
HPMC	0.5 g a 3 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 14: Formulación de propionato de fluticasona

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
MCC	0.5 g a 3 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 15: Formulación de propionato de fluticasona

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
Maltodextrina	1 g a 100 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 16: Formulación de propionato de fluticasona

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
Dextrosa	1 g a 100 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional

(continuación)

Ingrediente	Cantidad
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 17: Formulación de propionato de fluticasona

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
Dextrosa	1 g a 100 g
Maltodextrina	1 g a 100 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 18: Formulación de propionato de fluticasona

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
HEC	0.5 g a 5 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 18: Formulación de propionato de fluticasona

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
HEC	0.5 g a 5 g
Edetato disódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sodio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente aromatizante	Opcional
Edulcorante	Opcional
Conservante	Opcional
Agua	c.s. a 100 ml

La composición se divide en una dosis unitaria de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml (por ejemplo, aproximadamente 5 ml) y se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 19: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	1 mg
Avicel	100 mg
Dextrosa	0.5 g
Maltodextrina (M150)	1.3 g
EDTA	2.5 mg
Tween 80	0.5 mg
Sabor de cereza	25 mg
Glicerina	250 mg
AceK	37.5 mg
Magnasweet	25 mg
Benzonato de sodio	10 mg
Sorbato de potasio	10 mg
Tampón de ácido cítrico acuoso	c.s. a 5 ml

La composición se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 20: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Budesonida	1 mg
Avicel	200 mg
Dextrosa	1 g
Maltodextrina (M150)	2.6 g
EDTA	5 mg
Tween 80	1 mg
Sabor a cereza	50 mg
Glicerina	500 mg
AceK	75 mg
Magnasweet	50 mg

(continuación)

Ingrediente	Cantidad
Benzonato de sodio	10 mg
Sorbato de potasio	10 mg
Tampón de ácido cítrico acuoso	c.s. a 10 ml

La composición se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 21: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	**Cantidad** (mg/ml)
Budesonida	0.05
Avicel RC-591	23.6
Dextrosa	118
Maltodextrina (M150)	306.8
Edetato disódico	0,59
Ácido cítrico	1.77
Citrato de sodio	0,59
Polisorbato 80	0.12
Sabor de cereza	5,9
Glicerina	59
Acesulfame de potasio	5,9
Magnasweet 110	5,9
Benzonato de sodio	2,36
Sorbato de potasio	2,36
Agua	c.s. a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml

La composición se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 22: Formulación de budesonida

Una composición ejemplar descrita en la presente se prepara combinando lo siguiente:

Ingrediente	**Cantidad (mg/ml)**
Budesonida	0.2
Avicel RC-591	23.6
Dextrosa	118
Maltodextrina (M150)	306.8
Edetato disódico	0,59
Ácido cítrico	1.77
Citrato de sodio	0,59
Polisorbato 80	0.12
Sabor de cereza	5,9
Glicerina	59
Acesulfame de potasio	5,9
Magnasweet 110	5,9
Benzonato de sodio	2,36
Sorbato de potasio	2,36
Agua	c.s. a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 ml

La composición se administra por vía oral a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 23:

En ciertos casos, las formulaciones descritas en los ejemplos expuestos en la presente se escalan a una cantidad suficiente para proporcionar cualquier cantidad deseada, por ejemplo, aproximadamente 150 ml o 300 ml del volumen total de la composición, ya sea escalando una composición descrita en los ejemplos de la presente, por ejemplo, a aproximadamente 150 ml, o escalando a un volumen mayor y dividiendo la composición escalada en porciones más pequeñas, por ejemplo, porciones que comprenden aproximadamente 150 ml. Las porciones, por ejemplo, aquellas que comprenden aproximadamente 150 ml o 300 ml, pueden colocarse en un recipiente de dosis múltiples. Luego se puede dispensar una pluralidad de dosis y administrarlas a un individuo para tratar, prevenir o aliviar la inflamación o los síntomas de inflamación del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago).

Ejemplo 24

Se describe la solubilidad de budesonida de ciertas formulaciones. Para determinar la solubilidad de la budesonida en el medio líquido de una formulación, se filtran las partículas de la formulación. Las muestras se centrifugan a 12.000 rpm y 20º C usando filtros de centrífuga Whatman, 0.45 µm (Nylon). El tiempo de filtración varía dependiendo de la muestra, pero generalmente varía entre 5 minutos y 1 hora. Antes de la centrifugación, las muestras se equilibran, si es necesario, para lograr una concentración sustancialmente equilibrada de budesonida. Se determina la concentración de budesonida en el medio líquido y el % (p/p) de la budesonida disuelta que es el epímero R. La Formulación A se prepara combinando dos Pulmicort Respules® (0,5 mg de budesonida en 2 ml cada uno) con 10 g de Splenda® (distribuido por McNeil Nutritionals, LLC Fort Washington, PA 19034-2299; aproximadamente 1 g por paquete) y se equilibra durante aproximadamente 48 horas. La formulación B se prepara combinando dos Pulmicort Respules® (0,5 mg de budesonida en 2 ml cada uno) con aproximadamente 9 g de maltodextrina que tiene un DE de aproximadamente 17 y una cantidad mínima de sucralosa, y se equilibra durante aproximadamente 48 horas. Para las Formulaciones C-I, las partículas de budesonida en exceso se combinaron con agua y, opcionalmente, con maltodextrina, y se equilibraron durante 5 días. La formulación C es budesonida saturada en agua. La formulación D es una composición acuosa que comprende maltodextrina al 2,5% (p/p) (M440, DE 4-7). La formulación E es una composición acuosa que comprende maltodextrina al 5% (p/p) (M440, DE 4-7). La formulación F es una composición acuosa que comprende maltodextrina al 10% (p/p) (M440, DE 4-7). La formulación G es una composición acuosa que comprende maltodextrina al 7,5% (p/p) (M150, DE 13-17). La formulación H es una composición acuosa que comprende maltodextrina al 15% (p/p) (M150, DE 13-17). La formulación I es una composición acuosa que comprende maltodextrina al 30% (p/p) (M150, DE 13-17). La formulación J es la composición acuosa del Ejemplo 22, que comprende maltodextrina al 26% (p/p) (M150, DE 13-17). La formulación K es una composición acuosa que comprende dextrosa al 20% p/pe, equilibrada durante 48 horas. La formulación L es una composición acuosa que comprende dextrosa al 40% p/p, equilibrada durante 48 horas. La formulación M se prepara combinando budesonida en exceso y GUM® Rincinol® P.R.N.™ y filtrando. Los resultados se exponen en la Tabla 10.

Tabla 10: Solubilidad de Budesonida

Formulación	Solubilidad (µg/ml)	% de epímero R (p/p)	Tiempo de filtración (min)
A	20	37	5
B	70	48	5
C	19	28	5
D	23	33	5
E	34	26	5
F	50	25	5
G	31	32	5
H	45	31	5
I	67	43	5
J	25		5
K	16	24	5
L	11	24	5
M	34	29	5
Rhinocort Aqua®	4.0	27.9	30
Pulmicort Respules®	19.0	27.1	5

Para la Formulación A, la concentración no equilibrada de budesonida fue de 28 µg/ml, siendo el 38,7% p/p de la budesonida disuelta el epímero R. Para la Formulación B, la concentración no equilibrada de budesonida fue de 48 µg/ml, siendo el 45,3% p/p de la budesonida disuelta el epímero R.

Ejemplo 25:

Este ejemplo detalla la eficacia y la seguridad del uso una vez al día y dos veces al día de las formulaciones de budesonida de los Ejemplos 21 y 22 en dosis de 5 ml, 7 ml, 10 ml, 12 ml, 15 ml y 17,5 ml para inducir y mantener la remisión de la actividad de la enfermedad. en niños con EE. Se evalúa una serie de niños (por ejemplo, 20 por frecuencia, cantidad y volumen de dosis de budesonida) para determinar el recuento de eosinófilos más alto (eos/hpf) y el recuento de eosinófilos más alto medio para el grupo. La evaluación del recuento de eosinófilos más alto (eos/hpf) y el recuento de eosinófilos más alto medio para el grupo también se determina después de la terapia. Las puntuaciones de los síntomas y las puntuaciones de los síntomas medias también se determinan antes y después de la terapia.

En algunos casos, los individuos que recibieron terapia previa con inhibidor de bomba de protones, una dieta de eliminación basada en pruebas de alergia en la piel o en la sangre, una dieta de eliminación o una dieta de eliminación rechazada, pero continuaron teniendo ≧ 24 eos/hpf en la biopsia esofágica, se incluyen en la revisión. Los pacientes se definen como que tienen sensibilización a los alimentos o aeroalérgicos si el RAST y/o la prueba de pinchazo en la piel son positivos. No se realizan cambios a la terapia de larga duración usada para tratar enfermedades crónicas como el asma o el eccema y ninguno de los niños recibe tratamiento inmunomodulador concurrente.

La endoscopia se realiza con el endoscopio Olympus P160 (por RD) y se toman biopsias panesofágicas, gástricas y duodenales. La esofagitis eosinofílica (EE o EoE) se diagnostica cuando se encuentran ≧ 24 eos/hpf en por lo menos uno de los sitios esofágicos biopsiados. Se vuelven a tomar dos biopsias de mucosa del esófago proximal (3 cm por debajo del músculo cricofaríngeo), el esófago distal (3 cm por encima de la unión gastroesofágica (GEJ) y el esófago medio (punto medio entre el músculo cricofaríngeo y la GEJ). Las biopsias se procesan de manera rutinaria y se evalúan por un patólogo pediátrico (RN). Se cuenta el número más alto de eosinófilos por campo de alta potencia x 400. Se notifica hiperplasia de la zona basal (BZH) cuando las células de la zona basal se extienden hacia la superficie luminal del epitelio (> 25% del grosor epitelial).

La endoscopia de seguimiento con biopsias se toma después de 3-4 meses de tratamiento. Contando el número más alto de eos/hpf dentro de las biopsias se 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 (≧ 24 eos/hpf).

Se ha diseñado una puntuación de endoscopia EE (EoE) para comparar los resultados antes y después del tratamiento. Se calcula a partir de informes de procedimientos y fotografías. Cuatro categorías, (1) palidez y marcas vasculares disminuidas; (2) surcar con mucosa "engrosada"; (3) placas mucosales blancas; (4) anillos concéntricos o estenosis. Para cada categoría, se asigna un punto si se trata de 1 o 2 sitios esofágicos, y dos puntos para la implicación panesofágica. La puntuación máxima es 8.

Los pacientes reciben una formulación descrita en la presente para entre 0,25 y 2 mg diarios y se les instruye para que no ingieran ningún sólido o líquido durante los 30 minutos posteriores. No se realizan cambios en la dieta en pacientes que ya tienen restricciones dietéticas.

Una puntuación de síntomas modificada basada en niños con enfermedad ácido-péptica se usa de manera rutinaria en la clínica de EE (EoE). 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 anteriores). Cada categoría obtuvo 0-2 puntos con un máximo de 14 puntos. Se otorgan cero puntos si no hubo el síntoma; un punto si el síntoma es leve, no interfirió con las actividades diarias; 2 puntos si los síntomas son lo suficientemente graves como para interrumpir las actividades diarias. El sangrado GI previo se considera leve (1 punto) si no hay compromiso hemodinámico asociado o anemia, y grave (2 puntos) si las hemorragias son múltiples, provocaron anemia, o requirieron la transfusión de sangre.

Todo el análisis estadístico se lleva a cabo usando NCSS Statistical Softward Package. Los valores de p de dos colas se calculan usando pruebas t pareadas para comparar las medias de los valores de los pacientes para eos/hpf, las puntuaciones de endoscopia de EE (EoE) y las puntuaciones de síntomas antes y después de la terapia con budesonida. Se utilizan pruebas t no emparejadas de dos colas para comparar las variables agrupadas por respondedores frente a no respondedores. Los coeficientes de correlación de Spearman se generan usando el software GraphPad Prism. Los resultados con valores de $p < 0,05$ se consideran estadísticamente significativos. Se vuelven a generar las estadísticas medias y medianas, ambas son equivalentes y se presentan las estadísticas medias.

Sujetos. Las revisiones de las gráficas se llevan a cabo en varios niños. Todos los niños tienen > 24 eos/hpf en la biopsia esofágica de repetición antes de comenzar la terapia.

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 similar) antes de repetir la endoscopia. Varios pacientes recibieron budesonida en cantidades que variaron entre 0,25 y 2 mg/día.

Histología. Antes del tratamiento, se mide el recuento de eosinófilos más alto medio para todos los pacientes, incluidos los sitios esofágicos distales, medios y proximales. Todos los sitios son evaluados de igual manera, por la cantidad de tiempo designada, y de nuevo si se desea.

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

Puntuación de los síntomas. Antes del tratamiento, se determina la puntuación media de los síntomas para todos los pacientes. Se determina de nuevo 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 con éxito (solo o en combinación con las disminuciones referidas anteriormente en las puntuaciones de la endoscopia).

Adultos: estos parámetros se repiten en adultos para determinar la eficacia y seguridad en los mismos.

Ejemplo 26:

Este ejemplo ilustra la interacción aumentada entre una composición descrita en la presente y el esófago cuando se compara con una composición oral radiomarcada elaborada mediante la combinación de Pulmicort Respules® (4 ml) con pertecnetato de ^{99m}Tc, y la dilución con solución salina hasta aproximadamente 7-8 ml (M0). La composición M0 tiene una viscosidad de aproximadamente 1 cP a 13,2 seg^{-1}. También se administró a una población de individuos sanos una composición de budesonida radiomarcada (Rhinocort Aqua®, M1), que tiene una viscosidad de aproximadamente 39 a 13,2 seg^{-1}. La interacción aumentada de la composición de budesonida se determinó midiendo la cantidad de radiomarcador presente en el esófago después de la administración oral de la composición de budesonida M1. La Figura 1 ilustra el porcentaje de composición presente en el esófago como una 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 tiempo de tragar el 50% (es decir, el 50% de la dosis administrada ha pasado de la boca), hasta que la actividad esofágica alcanzó su punto máximo y cayó al 10% del valor máximo. También se determinó el área bajo la curva de t = 0 min a t = 1 min (AUC_{0-1}); y de t = 0 min a t = 2 min (AUC_{0-2}). Estos resultados (incluyendo la proporción de la muestra no viscosa a la muestra viscosa) se exponen a continuación:

Formulación	AUCr		AUC_{0-1}		AUC_{0-2}	
	media geométrica	proporción	media geométrica	proporción	media geométrica	proporción
M0	3.95		5.51		6.93	
M1	9.39	0.42	11.07	0.5	14.16	0.49

Ejemplo 27:

Este ejemplo detalla la eficacia y seguridad del uso una vez al día y dos veces al día de una formulación o composición descrita en la presente 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 a una serie de individuos (por ejemplo, 20 por frecuencia, cantidad y volumen de dosis de budesonida) para determinar los síntomas antes de la terapia, durante la terapia y después de la terapia. La administración se realiza durante 7 días, 14 días y 28 días. Las medidas de resultado primarias incluyen la resolución completa de la acidez estomacal y la regurgitación (por ejemplo, no más de un día con acidez estomacal leve o regurgitación durante los siete días anteriores al momento de la evaluación). Las medidas de resultado secundarias incluyen: número de días con acidez estomacal (diurno y nocturno); número de días con regurgitación (diurno y nocturno);

número de días sin acidez estomacal y sin regurgitación (24 horas); puntuación compuesta la frecuencia y gravedad de acidez estomacal y de regurgitación; tiempo para la resolución de los síntomas de la acidez estomacal/regurgitación; Gravedad de los síntomas de ERGE adicionales; Calidad de vida (evaluada mediante PAGI-QOL a PGIC (Impresión global del cambio del paciente); resolución completa de la acidez estomacal; resolución completa de la regurgitación; gravedad media de la acidez estomacal (diurno y nocturno); gravedad media de la regurgitación (diurno y nocturno). 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

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 amino acid-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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
18. Potter J W, Saeian 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.
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. Straumann 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.
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.
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.
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.
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.
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-Truc 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.
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.
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.
41. Nicolazzo, JA, Reed, BL, Finnin, BC. Buccal penetration enhancers - how do they really work? J. Controlled Release 2005; 105:1-15.
42. Furuta, GT, Liacouras, CA, Collins, MH, Sandeep, KG, Justinich, C, Putnam, PE, Bonis, P, Hassall, E, Straumann, A, Rothenberg, ME. Eosiniophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology 2007; 133:1342-1363.
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.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral física y químicamente estable para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de la inflamación esofágica que comprende:

a. una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroide,
b. un antioxidante,
c. un tampón,
d. un surfactante,
e. un conservante,
f. un agente aromatizante, un edulcorante, o una combinación de los mismos;
g. dextrosa, y
h. un vehículo líquido,

en donde la composición farmacéutica oral es adecuada para la administración de dosis individuales o múltiples.

2. Una composición para el uso de la reivindicación 1 que comprende:

a. edetato disódico como antioxidante,
b. citrato de sodio como tampón,
c. polisorbato 80 como surfactante, y
d. agua como vehículo líquido.

3. Una composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento o prevención de la inflamación esofágica o síntomas asociados con la misma.

4. Una composición para el uso de la reivindicación 3, en donde la inflamación esofágica está asociada con esofagitis eosinofílica o enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

5. Una composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición permanece sustancialmente uniforme después del almacenamiento durante por lo menos un día.

6. Una composición para el uso de la reivindicación 1, en donde la composición es una formulación de dosis múltiple y en donde la composición está presente en un recipiente de dosis múltiples que comprende una pluralidad de dosis.

7. Una composición para el uso de la reivindicación 1, en donde el corticosteroide es un corticosteroide tópicamente activo.

8. Una composición para el uso de la reivindicación 7, en donde el corticosteroide tópicamente activo es budesonida, fluticasona, furoato de mometasona, ciclesonida, triamcinolona, beclometasona, o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una combinación de los mismos.

9. Una composición para el uso de la reivindicación 1, que comprende además una o más maltodextrina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), celulosa microcristalina (MCC), carbómero o combinaciones de las mismas.

10. Una composición para el uso de la reivindicación 1, en donde la composición es una suspensión de corticosteroides y en donde la composición está sustancialmente libre de partículas no de corticosteroides.

11. Una composición para el uso de la reivindicación 1, en donde la composición es una suspensión de partículas de corticosteroides y en donde la composición comprende menos del 5% p/p de partículas no disueltas.

12. Una composición para el uso de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es un fluido no newtoniano.

13. Una composición para el uso de la reivindicación 12, en donde el fluido no newtoniano se selecciona del grupo que consiste de plástico, pseudoplástico y dilatante.

14. Una composición para el uso de la reivindicación 1, que tiene una consistencia de gel, crema, pomada, esparcible, fluida o similar a una pasta.

15. Una composición para el uso de la reivindicación 13, en donde el fluido no newtoniano es pseudoplástico y tixotrópico.

16. Una composición para el uso de la reivindicación 1, en donde el vehículo líquido comprende un medio acuoso.

17. Una composición para el uso de la reivindicación 16, en donde la composición farmacéutica comprende partículas de corticosteroides suspendidas en el medio acuoso.

18. Una composición para el uso de la reivindicación 17, en donde las partículas de corticosteroides son micropartículas que tienen un diámetro medio de 0,1 micras a 50 micras.

19. Una composición para el uso de la reivindicación 17, en donde por lo menos el 95% de las partículas de corticosteroides son micropartículas que tienen un diámetro de menos de 10 micras.

20. Una composición para el uso de la reivindicación 16, en donde el corticosteroide está presente en una cantidad de 0,01 mg a 1 mg por ml.

21. Una composición para el uso de la reivindicación 16, en donde la composición farmacéutica tiene un volumen de 1 ml a 20 ml.

22. Una composición para el uso de la reivindicación 21, en donde la composición farmacéutica comprende de 0,1 mg a 20 mg de corticosteroide.

23. Una composición para el uso de la reivindicación 16, en donde la composición comprende un excipiente adicional que comprende CMC, y en donde la CMC está presente en una cantidad de 1 mg a 30 mg por ml de composición.

24. Una composición para el uso de la reivindicación 16, en donde la composición comprende un excipiente adicional que comprende MCC, y en donde la MCC está presente en una cantidad de 5 mg a 30 mg por ml de composición.

25. Una composición para el uso de la reivindicación 16, en donde la composición comprende un excipiente adicional que comprende una combinación de CMC y MCC, en donde la combinación de CMC-MCC está presente en una cantidad de 10 mg por ml a 40 mg por ml de composición, y en donde la proporción en peso mixta de CMC/MCC es 11/89.

26. Una composición para el uso de la reivindicación 1, en donde la composición comprende un excipiente adicional que comprende maltodextrina, y en donde la maltodextrina está presente en una cantidad superior al 8% p/p.

27. Una composición para el uso de la reivindicación 26, en donde la maltodextrina tiene un equivalente de dextrosa (DE) de 13 a 18.

28. Una composición para el uso de la reivindicación 26, en donde la maltodextrina tiene un equivalente de dextrosa (DE) mayor que 5.

29. Una composición para el uso de la reivindicación 16, en donde el antioxidante es edetato disódico y el edetato está presente en una cantidad de 0,05 mg a 25 mg por ml de composición.

30. Una composición para el uso de la reivindicación 1, que tiene una viscosidad de por lo menos 100 mPa.s medida a una temperatura de 20 a 25 grados Celsius con una velocidad de cizallamiento de 15 seg^{-1}.

31. Una composición para el uso de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica estable es químicamente estable, comprende por lo menos el 90% de la cantidad inicial de corticosteroide tópicamente activo después de almacenarse durante 3 semanas.

32. Una composición para el uso de la reivindicación 2 que comprende:

a. budesonida en una cantidad de 0,02 mg a 0,75 mg por ml de composición,
b. edetato disódico en una cantidad de 0,05 mg a 25 mg por ml de composición,
c. citrato de sodio en una cantidad de 0,1 mg a 30 mg por ml de composición,
d. polisorbato 80 en una cantidad de 0,05 mg a 1 mg por ml de composición, y
e. un vehículo líquido acuoso.

33. Un kit que comprende un recipiente de unidades múltiples y una pluralidad de dosis de una composición farmacéutica oral estable para el uso de la reivindicación 1.

34. Un kit de la reivindicación 33, en donde el kit comprende de 2 a 60 dosis de la composición farmacéutica.

35. Un kit de la reivindicación 33, en donde el kit comprende además un dispositivo de medición para administrar la

composición a un individuo.

36. La composición para el uso de la reivindicación 1, en donde la composición comprende un excipiente adicional que es un agente potenciador de la viscosidad y en donde por lo menos el 10% en peso de la composición está presente dentro del esófago por lo menos 15 segundos después de la administración oral.

37. Una composición para el uso de la reivindicación 36, en donde la composición se formula como un comprimido, píldora, gragea, cápsula, goma de mascar blanda, crema, pasta, comprimido masticable, gel, matriz de gel, gomas, comprimido efervescente o pastilla para chupar.

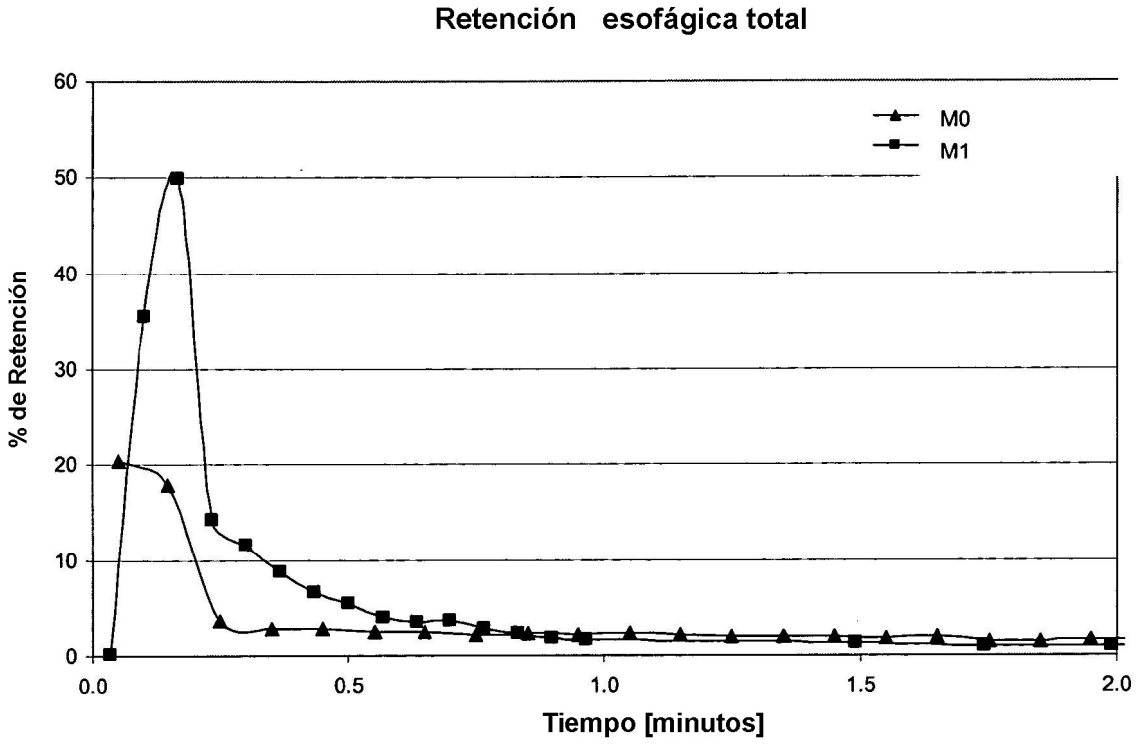

Retención esofágica total
M0
M1
% de Retención
Tiempo [minutos]
60
50
40
30
20
10
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0

FIGURA 1