

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 051**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2008 PCT/US2008/083290**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2010 WO10021636**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2008 E 08876449 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 2328553**

54 Título: **Corticosteroides para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal**

30 Prioridad:

**20.08.2008 US 90572 P
20.08.2008 US 90575 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2021

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

**DOHIL, RANJAN;
BASTIAN, JOHN;
ACEVES, SEEMA;
PHILLIPS, ELAINE y
HILL, MALCOLM**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 811 051 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Corticosteroides para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal

5 Campo de la invención

En este documento se describen métodos y composiciones farmacéuticas para prevenir o aliviar los síntomas y la inflamación asociados con enfermedades inflamatorias que implican el esófago.

10 Antecedentes de la invención

Los trastornos de inflamación esofágica están ganando un mayor reconocimiento tanto en adultos como en 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 la hiperplasia de la zona basal. Se cree que la EE es provocada, al menos en un subconjunto de pacientes, por alergias alimentarias o exposición a alérgenos en el aire (1-5, 44). El diagnóstico de EE a menudo se asocia con otros trastornos de hipersensibilidad, que incluyen asma, rinitis y otras sensibilidades a los alimentos y a los inhaladores para alérgenos (39-40). El diagnóstico a menudo se realiza, por ejemplo, en niños pequeños y depende del hallazgo de 15 a 20 o más hasta 24 o más eosinófilos por campo de alta potencia (eos/hpf) dentro de las biopsias de la mucosa esofágica (6-12).

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

Aunque la EE se diagnostica con mayor frecuencia 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 EE a menudo imitan a los de ERGE e incluyen vómitos, disfagia, dolor e impactación alimentaria (8, 14, 17-20). Sin embargo, el tratamiento de EE y ERGE difiere y es importante distinguirlos, particularmente porque la EE no tratada puede estar asociada con un estrechamiento esofágico en el 10-30% de los casos (14, 18, 20, 21). La ocurrencia común con respecto al diagnóstico erróneo de EE por ERGE a menudo resulta en un tratamiento retrasado para pacientes con EE (42).

La terapia con esteroides sistémicos a largo plazo puede dar lugar a efectos secundarios significativos sobre el crecimiento y el desarrollo óseo, por lo tanto, las formulaciones tópicas de esteroides a menudo se usan para tratar EE y potencialmente otras enfermedades y afecciones gastrointestinales inflamatorias que implican el esófago. Aunque se ha informado que el tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-IL-5 es exitoso en EE, esta terapia actualmente no está aprobada para su uso en niños (36).

Los tratamientos actuales incluyen dietas de eliminación (22, 23) y fórmulas elementales (2, 24). Identificar verdaderos alérgenos alimentarios incitantes puede ser difícil y las fórmulas elementales a menudo son desagradables, lo que complica las intervenciones dietéticas (1, 22). Se ha demostrado que los corticosteroides sistémicos y los esteroides tópicos tragados, tal como el propionato de fluticasona (Flovent^{MR}) administrado a través de un inhalador de dosis medida (IDM), inducen y mantienen niveles bajos de eosinófilos esofágicos (25-30). En un método, por ejemplo, se bombea un inhalador de dosis medida (IDM) de fluticasona en la orofaringe y se traga (26). Las técnicas improvisadas de inhalación y deglución pueden ser difíciles para los pacientes, especialmente los niños más pequeños, y especialmente los niños con retrasos en el desarrollo, para desempeñarse eficientemente. Esto puede resultar en una dosis menos efectiva de un esteroide tópico que se administra al esófago.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica oral para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de la inflamación esofágica en un niño o lactante humano mediante la administración tópica de un corticosteroide al esófago; la composición farmacéutica oral que comprende un corticosteroide, un vehículo líquido y maltodextrina.

Sumario de la invención

En este documento se describen métodos para prevenir y aliviar cualquier estado inflamatorio o maligno crónico que involucre el esófago y responda a la terapia con esteroides. Los métodos descritos en este documento son útiles, por ejemplo, para prevenir y aliviar los síntomas y la inflamación de la esofagitis eosinofílica, las enfermedades inflamatorias del intestino que involucran el esófago, la enfermedad de Crohn, la inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica/irritante, las estenosis esofágicas persistentes/recurrentes de cualquier causa y que incluyen ingestión cáustica/irritante, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, epidermólisis ampollosa e inflamación posquirúrgica. Los presentes métodos también son útiles para prevenir o aliviar los síntomas y la inflamación asociados con otras enfermedades o afecciones del tracto gastrointestinal, por ejemplo,

el tracto gastrointestinal superior, en el que es beneficioso apuntar a un sitio objetivo particular, en lugar de proporcionar terapia sistémica. También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas útiles en los métodos de la presente solicitud.

5 Por lo tanto, en una realización se proporciona un método para prevenir o aliviar la inflamación esofágica en un individuo que comprende administrar oralmente a dicho individuo un corticosteroide en asociación con al menos un excipiente para aumentar la viscosidad de la composición. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la composición es aproximadamente la de una suspensión preparada mediante la adición de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 gramos de sucralosa (Splenda®, Distribuida por: McNeil Nutritionals, LLC, Fort Washington, PA 19034-2299) a 4 mL de agua, o aproximadamente 10 a aproximadamente 12 gramos de sucralosa (Splenda®) a 4 mL de agua, en la que la viscosidad se mide a 25 grados Celsius. En ciertos aspectos, el corticosteroide es un corticosteroide tópico, tal como, por ejemplo, la budesonida. En algunas realizaciones, el individuo tiene esofagitis eosinofílica. El individuo puede, por ejemplo, haber sido diagnosticado con una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias del intestino que involucran el esófago, enfermedad de Crohn, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágica persistente/recurrente de cualquier causa e incluye ingestión cáustica/irritante, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas e inflamación posquirúrgica.

20 Aunque los métodos descritos en este documento pueden usarse para prevenir o aliviar la inflamación del esófago en un mamífero, por ejemplo, un humano, de cualquier edad, en ciertos ejemplos, el individuo es un niño, por ejemplo, un niño menor de 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 años.

25 En la presente invención también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un corticosteroide y maltodextrina, por ejemplo, un corticosteroide tópico, tal como, por ejemplo, budesonida. La composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, en forma líquida. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un corticosteroide, por ejemplo un corticosteroide tópico, tal como, por ejemplo, budesonida, en forma de una tableta que se disuelve, una oblea que se disuelve, una cápsula o una cápsula en gel. En ciertas realizaciones, estas tabletas, obleas y cápsulas se formulan con al menos un excipiente para suministrar una forma viscosa del corticosteroide al esófago.

30 La composición farmacéutica en ciertas realizaciones comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de corticosteroides para prevenir o aliviar la inflamación esofágica. En ciertas realizaciones, se administran 1-2 mg o 2-3 mg de corticosteroides por día a dicho individuo.

35 En realizaciones adicionales o alternativas, la composición farmacéutica oral que comprende maltodextrina comprende además un agente potenciador de la viscosidad. En algunas realizaciones, la composición es tixotrópica. En ciertas realizaciones, el corticosteroide es un corticosteroide tópicamente activo. En realizaciones específicas, el corticosteroide tópicamente activo es budesonida. En algunas realizaciones, el vehículo es un vehículo líquido. En ciertas realizaciones, la composición tiene un volumen total de aproximadamente 2 mL a aproximadamente 20 mL. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oral comprende además un edulcorante, un antioxidante, un tensioactivo, un agente de tamponamiento o una combinación de los mismos.

45 En el presente documento se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende un corticosteroide, un vehículo y maltodextrina. El vehículo es un vehículo líquido. En ciertas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 0,1 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido a aproximadamente 0,6 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido.

50 En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar, prevenir o aliviar la inflamación gastrointestinal o síntomas de inflamación gastrointestinal en un individuo que comprende administrar oralmente a dicho individuo una composición farmacéutica que comprende un corticosteroide, un vehículo líquido y un agente de recubrimiento. En algunas realizaciones, la inflamación esofágica es esofagitis eosinofílica, una enfermedad inflamatoria intestinal que involucra el esófago, la enfermedad de Crohn, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágica persistente/recurrente de cualquier causa y que incluye ingestión cáustica/irritante, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación postoperatoria o una combinación de las mismas. En realizaciones específicas, la inflamación esofágica es la esofagitis eosinofílica. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 10 mg de corticosteroide por día al individuo que recibe tratamiento. En ciertas realizaciones, la composición de corticosteroides se administra una vez al día, o no más de una vez al día.

60 En algunas realizaciones, en este documento se proporciona un método para tratar la inflamación alérgica del tracto gastrointestinal en un individuo que comprende recubrir una porción inflamada del tracto gastrointestinal de un individuo con una cantidad efectiva de una composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica comprende un corticosteroide tópicamente activo. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de la composición farmacéutica es de aproximadamente 2 mL a aproximadamente 20 mL.

65 En algunas realizaciones, la administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento

proporciona una carga sistémica disminuida de corticosteroides, medida por $AUC_{0-\infty}$ en plasma cuando se compara con la administración inhalada que suministra una cantidad idéntica de corticosteroide.

En ciertas realizaciones, en este documento se proporciona un método para tratar la inflamación esofágica alérgica o cáustica en un individuo que comprende administrar oralmente un corticosteroide a un individuo que lo necesite y administrar el corticosteroide a lo largo de todo el esófago. En algunas realizaciones, el corticosteroide administrado está en forma de una micropartícula. En realizaciones específicas, al menos el 95% de las micropartículas tienen un diámetro de menos de 10 micras. En realizaciones adicionales o alternativas, la micropartícula de corticosteroide se suspende en un vehículo líquido.

En ciertas realizaciones de la presente memoria, se proporciona un método para prevenir o aliviar la inflamación esofágica en un individuo que comprende administrar oralmente a dicho individuo un corticosteroide en asociación con al menos un excipiente potenciador de la viscosidad, en el que tras la administración oral, el corticosteroide está presente en un medio con una viscosidad de al menos 2 cP a 25 grados Celsius y una velocidad de cizallamiento de aproximadamente $13,2 \text{ s}^{-1}$.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una tableta soluble, una oblea soluble o una cápsula soluble. En algunas realizaciones, el corticosteroide se administra en una composición farmacéutica que comprende el corticosteroide y la maltodextrina. En ciertas realizaciones, el medio con una viscosidad de al menos 2 cP comprende la saliva del individuo, el corticosteroide y al menos un excipiente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una suspensión que comprende micropartículas de corticosteroide. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la composición farmacéutica es de al menos 10 cP a 25 grados Celsius y una velocidad de cizallamiento de aproximadamente $13,2 \text{ s}^{-1}$.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra no más de una vez al día.

En algunas realizaciones, el corticosteroide es un corticosteroide tópico. En realizaciones específicas, el corticosteroide es budesonida. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende micropartículas de corticosteroide, en las que al menos el 95% de las micropartículas de corticosteroide tienen un diámetro de menos de 10 micras. En algunas realizaciones, se administran 0,5-10 mg de corticosteroide por día a dicho individuo. En ciertas realizaciones, la administración oral de la composición farmacéutica proporciona una carga sistémica menor de corticosteroide, medida por $AUC_{0-\infty}$ en plasma, en comparación con la administración inhalada que suministra una cantidad idéntica de corticosteroide. En algunas realizaciones, el excipiente potenciador de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, sucralosa, maltodextrina, dextrosa, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, una carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), polivinilpirrolidona (PVP: povidona) y sus combinaciones. En ciertas realizaciones, la inflamación esofágica es la esofagitis eosinofílica.

En algunas realizaciones, la inflamación esofágica es, y/o el individuo ha sido diagnosticado con, una enfermedad o afección seleccionada de, a modo de ejemplo no limitativo, esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias intestinales que involucran el esófago, enfermedad de Crohn, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágicas persistentes/recurrentes de cualquier causa, incluida la ingestión cáustica/irritante, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas e inflamación posquirúrgica.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un corticosteroide y un vehículo líquido, en el que la composición farmacéutica tiene una viscosidad de más de 2 cP a 25 °C y una velocidad de cizallamiento de aproximadamente $13,2 \text{ s}^{-1}$, y en la que la composición farmacéutica es adecuada para administración oral. En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que tiene una viscosidad de aproximadamente 50 cP o superior a 25 °C y una velocidad de cizallamiento de aproximadamente $13,2 \text{ s}^{-1}$. En realizaciones específicas, la composición farmacéutica tiene una viscosidad de aproximadamente 200 cP a 25 °C y una velocidad de cizallamiento de aproximadamente $13,2 \text{ s}^{-1}$. En realizaciones adicionales o alternativas, la composición farmacéutica oral es tixotrópica.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en este documento tiene un volumen de aproximadamente 2 mL a aproximadamente 20 mL. En algunas realizaciones, el corticosteroide presente en una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento es un corticosteroide tópico. En realizaciones específicas, el corticosteroide tópico es budesonida. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende aproximadamente 250 µg a aproximadamente 10 mg de corticosteroide. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica oral proporcionada en este documento comprende un agente potenciador de la viscosidad. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad se selecciona de un poli(ácido acrílico) entrecruzado, un homopolímero de carbómero, un copolímero de carbómero, acacia (goma arábica), agar, silicato de aluminio y magnesio, alginato de sodio, estearato de sodio, sargazo vejigoso, bentonita, carbómero, carragenano, carboxipol, una celulosa, ceratonia, condro, dextrosa, furcellarano, gelatina, goma de Ghatti,

goma guar, hectorita, lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de esterculia, goma de xantano, polietilenglicol, goma de tragacanto, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(metacrilato de hidroxietilo), oxipoligelatina, pectina, poligelina, povidona, carbonato de propileno, copolímero de metil vinil éter/anhídrido maleico (PVM/MA), poli(metacrilato de metoxietilo), poli(metacrilato de metoxietoxietilo), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, una carboximetilcelulosa (CMC), dióxido de silicio, polivinilpirrolidona (PVP: povidona) y combinaciones de los mismos.

En diversas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en el presente documento está en forma de una suspensión, solución, jarabe o emulsión. En ciertas realizaciones, en este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden micropartículas de corticosteroide, en las que al menos el 95% de las micropartículas de corticosteroide tienen un diámetro de menos de 10 micras.

Breve descripción de los dibujos

Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los cuales:

Figura 1: Biopsia esofágica distal previa al tratamiento que muestra una marcada hiperplasia de la zona basal (flecha blanca), numerosos eosinófilos intraepiteliales (flecha negra) con algunos eosinófilos degranulados, edema intercelular y fibrosis de la lámina propia (hematoxilina y eosina, aumento original x 125; recuadro x 500); la hiperplasia de la zona basal se informa cuando las células de la zona basal se extienden hacia la superficie luminal del epitelio (> 25% del grosor epitelial).

Figura 2: Biopsia esofágica distal posterior al tratamiento que muestra normalización. Obsérvese la ausencia de eosinófilos y edema intercelular (hematoxilina y eosina, aumento original x 125, recuadro x 500).

Figura 3: Imagen esofágica distal del paciente con esofagitis eosinofílica (endoscopio Olympus P160) que muestra palidez, liquenificación de la mucosa con surco lineal (flecha). Después del tratamiento con budesonida viscosa, el esófago parece normal (inferior).

Figura 4: Ilustra la mayor interacción entre una composición viscosa descrita en el presente documento y el esófago en comparación con una composición no viscosa.

Figura 5: Ilustra el efecto sistémico reducido de tragar una composición oral descrita en el presente documento en comparación con la administración de una composición de corticosteroide inhalada.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas: EE o EoE: esofagitis eosinofílica; IDM: inhalador de dosis medida; hpf: campo de alta potencia; eos: eosinófilo.

En este documento se proporcionan métodos y composiciones farmacéuticas para prevenir o aliviar los síntomas y la inflamación asociados con enfermedades inflamatorias que implican el esófago.

En este documento se describen métodos y composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o aliviar los síntomas y la inflamación alérgica o cáustica asociada con trastornos inflamatorios que implican el tracto gastrointestinal, incluido el esófago. En el presente documento se proporcionan métodos para tratar, prevenir o aliviar, por ejemplo, la inflamación esofágica alérgica o cáustica en un individuo. En ciertas realizaciones, estos métodos comprenden administrar oralmente a dicho individuo un corticosteroide. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar, prevenir o aliviar los síntomas y la inflamación asociados con trastornos inflamatorios alérgicos o cáusticos que involucran el tracto gastrointestinal, incluido el esófago, mediante la administración tópica de un corticosteroide al tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En realizaciones específicas, el corticosteroide se administra en una composición que recubre una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). En algunas realizaciones, el corticosteroide se administra a lo largo de (por ejemplo, toda la longitud de) una superficie afectada del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). En algunas realizaciones, el corticosteroide está en una composición en asociación con al menos un excipiente para aumentar la capacidad de la composición para recubrir la superficie del tracto gastrointestinal o una porción del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). Como se usa en el presente documento, en ciertas realizaciones, un excipiente que aumenta la capacidad de la composición para recubrir la superficie del tracto gastrointestinal o una porción del mismo se usa indistintamente con un agente de recubrimiento. En ciertos casos, los agentes de recubrimiento permiten un mayor tiempo de residencia de la composición en la superficie del tracto gastrointestinal, o una porción del mismo (por ejemplo, esófago). En algunas realizaciones, el excipiente que aumenta la capacidad de la composición para recubrir el tracto gastrointestinal o parte del mismo es un excipiente que aumenta la característica mucoadhesiva de la composición

(es decir, puede ser un agente mucoadhesivo), aumenta la viscosidad de la composición (es decir, puede ser un agente que aumenta la viscosidad), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un corticosteroide y un agente mucoadhesivo. En ciertas realizaciones, es una composición farmacéutica que comprende un corticosteroide y un agente que aumenta la viscosidad. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un corticosteroide y un agente mucoadhesivo y un excipiente que aumenta la viscosidad. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende además un vehículo líquido. En realizaciones adicionales o alternativas, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la mayor capacidad de recubrimiento, la característica mucoadhesiva y/o la viscosidad de la composición permite que la composición esté en contacto con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago) durante un período prolongado de tiempo después de la administración. Como se usa en el presente documento, los agentes de recubrimiento son agentes que aumentan la interacción de una composición o activo dentro 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, tal como el esófago).

Se puede medir un aumento en la interacción de la composición con la superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago) midiendo el tiempo de retención del material a lo largo de una superficie gastrointestinal, en la que el tiempo de retención aumenta en presencia de los excipientes en comparación con su ausencia. Como se usa en el presente documento, en ciertas realizaciones, una superficie gastrointestinal incluye una mucosa gastrointestinal y/o un epitelio gastrointestinal, cuyos términos se usan indistintamente en el presente documento. En otra realización, se puede medir un aumento de la interacción por la disminución de las manifestaciones fisiológicas o síntomas de la enfermedad o dolencia a tratar, incluida una disminución en el recuento total de eosinófilos en una muestra recogida del tejido superficial del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago).

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica oral viscosa que comprende un corticosteroide. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica oral viscosa comprende una viscosidad suficiente para recubrir una superficie objetivo (por ejemplo, una superficie inflamada) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). En ciertas realizaciones, la viscosidad es cualquier viscosidad descrita en el presente documento, que incluye, por ejemplo, más de aproximadamente 50 cP a una velocidad de cizallamiento de aproximadamente $13,2 \text{ s}^{-1}$.

En un aspecto, el uso de los excipientes puede actuar para disminuir la cantidad de agentes activos necesarios para provocar una respuesta en ausencia de los excipientes. En algunas realizaciones, los excipientes pueden disminuir la cantidad de corticosteroide usada, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg de budesonida en ausencia de un excipiente hasta aproximadamente 250 μg a aproximadamente 2 mg de budesonida en presencia del mismo. Por consiguiente, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden proporcionar una ventaja adicional para disminuir la cantidad de agente activo necesaria para tratar sujetos afectados por inflamación alérgica o cáustica del tracto gastrointestinal, incluido el esófago.

Se ha descubierto que al administrar budesonida en forma oral, en una formulación con mayor viscosidad líquida, de modo que el corticosteroide se suministró al esófago en una dosis efectiva para reducir la inflamación del esófago. En el tratamiento de más de 40 pacientes, se encontró que este tratamiento es efectivo para combatir la inflamación dentro del esófago. En los Ejemplos 1 y 2 se presentan ejemplos específicos de dos pacientes, ambos niños. Una suspensión oral viscosa de budesonida mejoró los síntomas, resolvió anomalías endoscópicas y redujo o eliminó notablemente los eosinófilos esofágicos en dos pacientes que no podían utilizar un inhalador de dosis medida con técnica de inhalación y deglución. Aunque esta terapia es particularmente beneficiosa para los niños, ya que a menudo tienen la mayor dificultad al usar la técnica de inhalación y deglución, los métodos descritos en este documento también pueden usarse para personas de cualquier edad. Por "individuo" se entiende cualquier animal, por ejemplo, un mamífero o, por ejemplo, un ser humano, incluidos, por ejemplo, pacientes que necesitan tratamiento.

Enfermedades

En el presente documento se proporcionan métodos y composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o aliviar los síntomas y la inflamación asociados con trastornos inflamatorios cáusticos o alérgicos del tracto gastrointestinal, que incluyen pero no se limitan al tracto gastrointestinal superior (por ejemplo, el esófago).

En ciertas realizaciones, un corticosteroide (por ejemplo, budesonida) que se administra en forma oral, en una formulación con una característica de mayor recubrimiento (por ejemplo, viscosidad y/o mucoadhesiva), se suministra por ejemplo, al esófago en una dosis efectiva para reducir la inflamación del esófago.

Las enfermedades o afecciones que pueden tratarse, prevenirse o exhibir un alivio de los síntomas de acuerdo con la presente invención incluyen cualquier enfermedad o afección que implique inflamación esofágica. Esto incluye, por ejemplo, cualquier estado inflamatorio o maligno crónico que involucre al esófago y responda a la terapia con esteroides. Los métodos descritos en el presente documento son útiles, por ejemplo, para prevenir y aliviar los síntomas de esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias del intestino que involucran el esófago, enfermedad de Crohn, inflamación esofágica aguda secundaria a la ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágica

persistente/recurrente secundaria a condiciones cáusticas/irritantes, debidas a la ingestión, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas e inflamación posquirúrgica.

Un individuo adecuado para el tratamiento con las composiciones descritas en el presente documento puede, por ejemplo, haber sido diagnosticado con una enfermedad o afección que incluye, pero no se limita a, esofagitis eosinofílica, enfermedades inflamatorias del intestino que involucran el esófago, enfermedad de Crohn, inflamación esofágica secundaria a ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágica persistente/recurrente de cualquier causa, incluida la ingestión cáustica/irritante, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas o inflamación posquirúrgica. En algunas realizaciones, los métodos para tratar, prevenir o aliviar la inflamación alérgica o cáustica, o sus síntomas, incluyen métodos para tratar cualquiera de los trastornos gastrointestinales descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones, estos métodos comprenden administrar oralmente a dicho individuo las composiciones que contienen corticosteroides descritas en este documento.

En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar, prevenir o aliviar la inflamación alérgica o cáustica del tracto gastrointestinal, que incluye, a modo de ejemplo no limitativo, el esófago, en un individuo que comprende administrar oralmente a dicho individuo cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral comprende un vehículo líquido y se formula como, por ejemplo, una emulsión, suspensión, jarabe, solución, dispersión, etc.

En un aspecto, a un paciente se le administra un corticosteroide tal como, por ejemplo, budesonida.

En algunas realizaciones, la inflamación alérgica o cáustica tratada por los métodos y composiciones descritos en el presente documento está asociada con la inflamación eosinofílica. En algunas realizaciones, los individuos (por ejemplo, pacientes) a tratar con las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos que han sido diagnosticados con esofagitis eosinofílica, una enfermedad inflamatoria intestinal que involucra el esófago, la enfermedad de Crohn, inflamación esofágica secundaria a la ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágica persistente/recurrente de cualquier causa, incluida la ingestión cáustica/irritante, esofagitis inducida por píldoras, enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas o inflamación posquirúrgica. En un ejemplo no limitante, el paciente tiene esofagitis eosinofílica. 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 19 años, menos de 16 años, menos de 12 años, menos de 8 años, menos de 6 años, menos de 4 años, menos de 2 años, 2-18 años o 2-19 años.

En algunas realizaciones, una composición está en una formulación de dosis unitaria para administración oral a un paciente. En algunas realizaciones, se administra una dosis unitaria del corticosteroide desde un dispositivo de dosis medida. En algunas realizaciones, el dispositivo de dosis medida suministra una dosis unitaria medida de una composición descrita en este documento a la boca o garganta de un individuo que lo necesita. En ciertas realizaciones, el dispositivo de dosis medida es un inhalador dosificador, 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 algunas realizaciones, una composición o dosis unitaria descrita en el presente documento se administra como una composición nebulizada, una composición en aerosol, una emulsión, una solución, una suspensión, un jarabe, una disolución, una dispersión, un coloide, una tableta que se disuelve, una oblea que se disuelve, una cápsula, una cápsula en gel, un semisólido, un gel de forma sólida, una matriz de gel, una crema, una pasta o similar. En ciertos aspectos, se administra a un individuo aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 15 mg, o aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg (por ejemplo, aproximadamente 0,1-10 mg, aproximadamente 0,25-5 mg, aproximadamente 0,25-2,5 mg, aproximadamente 1-2 mg o aproximadamente 2-3 mg, aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 6 mg de corticosteroide, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 6 mg de corticosteroide, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg de corticosteroide, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg de corticosteroide, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3 mg de corticosteroide, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 4 mg de corticosteroide, aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg de corticosteroide, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg) de corticosteroide por día o por dosis. En algunas realizaciones, el corticosteroide está presente en una composición o una dosis unitaria de una composición descrita en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg (por ejemplo, aproximadamente 0,1-10 mg, aproximadamente 0,25-5 mg, aproximadamente 0,25- 2,5 mg, aproximadamente 1-2 mg o aproximadamente 2-3 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 1 mg o aproximadamente 2 mg). En algunas realizaciones, la cantidad de corticosteroide administrada diariamente o en una dosis unitaria está entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 3 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 4 mg, o entre aproximadamente 0,35 mg y aproximadamente 4 mg. En otras realizaciones, la cantidad de corticosteroide presente en una dosis unitaria o administrada diariamente está entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 mg, o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 mg, o entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 3 mg.

En ciertos aspectos, se administra a un paciente aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 15 mg,

aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 5 mg (por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg, 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 o por dosis. 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 0,5 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, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 4 mg, entre aproximadamente 0,35 mg y aproximadamente 4 mg, o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 mg.

En ciertas realizaciones de la presente memoria, se proporciona un método para tratar la inflamación alérgica o cáustica del tracto gastrointestinal (por ejemplo, del esófago) en un individuo que comprende recubrir una porción inflamada del tracto gastrointestinal (por ejemplo, una porción o una porción sustancial del esófago) de un individuo con una cantidad efectiva de una composición farmacéutica. En realizaciones específicas, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un corticosteroide tópicamente activo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente de recubrimiento (por ejemplo, un agente mucoadhesivo y/o un agente potenciador de la viscosidad). En algunas realizaciones, la porción inflamada de la porción gastrointestinal está al menos parcialmente recubierta, o sustancialmente recubierta. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de la composición farmacéutica es una cantidad suficiente para recubrir el esófago (por ejemplo, un volumen como se establece en el presente documento). En ciertas realizaciones, la inflamación alérgica o cáustica del tracto gastrointestinal es el esófago y la composición recubre al menos parcialmente el esófago (incluyendo todo o parte de las partes inflamadas del esófago). En realizaciones específicas, la inflamación del tracto gastrointestinal es inflamación alérgica del esófago (por ejemplo, esofagitis eosinofílica).

Los presentes métodos también son útiles para tratar, prevenir o aliviar los síntomas y/o la inflamación alérgica o cáustica asociada con otras enfermedades o afecciones del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el tracto gastrointestinal superior, en los que es beneficioso atacar a un sitio particular objetivo, en lugar de proporcionar terapia sistémica. También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas útiles en los métodos de la presente solicitud. Como se usa en el presente documento, la inflamación y/o síntomas alérgicos o cáusticos asociados con un trastorno o enfermedad descritos en el presente documento incluyen inflamación y/o síntomas asociados con, causados y/o resultantes del trastorno o enfermedad.

En ciertas realizaciones, en este documento se proporciona un método para tratar la inflamación gastrointestinal alérgica o cáustica en un individuo que comprende administrar oralmente una composición farmacéutica a un individuo que lo necesita y administrar la composición farmacéutica a una porción inflamada del tracto gastrointestinal, en el que la composición farmacéutica comprende un corticosteroide tópicamente activo. En realizaciones adicionales, tras el suministro de la composición farmacéutica a la porción inflamada del tracto gastrointestinal, la composición farmacéutica recubre la porción inflamada del tracto gastrointestinal. En realizaciones adicionales, el recubrimiento de la porción inflamada del tracto gastrointestinal proporciona una exposición prolongada de la porción inflamada del tracto gastrointestinal a la composición farmacéutica. En otras realizaciones adicionales, la exposición prolongada de la porción inflamada del tracto gastrointestinal a la composición farmacéutica proporciona un mayor suministro local del corticosteroide. En algunas realizaciones, el aumento del suministro local del corticosteroide a una superficie del tracto gastrointestinal disminuye la absorción sistémica no deseada del corticosteroide. En algunas realizaciones, la porción inflamada de la porción gastrointestinal está al menos parcialmente recubierta, o sustancialmente recubierta. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de la composición farmacéutica es una cantidad suficiente para recubrir el esófago (por ejemplo, un volumen como se establece en el presente documento). En ciertas realizaciones, la inflamación alérgica o cáustica del tracto gastrointestinal es el esófago y la composición recubre al menos parcialmente el esófago (incluyendo toda o parte de las porciones inflamadas del esófago). En realizaciones específicas, la inflamación del tracto gastrointestinal es inflamación alérgica del esófago (por ejemplo, esofagitis eosinofílica).

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para reducir la exposición sistémica a un corticosteroide en un individuo que está siendo tratado por inflamación gastrointestinal alérgica o cáustica, el método comprende administrar oralmente una composición farmacéutica y recubrir una porción inflamada del tracto gastrointestinal con la composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica comprende un corticosteroide. En ciertas realizaciones, la exposición sistémica al corticosteroide se reduce usando un corticosteroide tópico de acción local, en lugar de un corticosteroide de acción sistémica para el tratamiento de la inflamación gastrointestinal alérgica o cáustica. En algunas realizaciones, el suministro local tópico de la composición farmacéutica no proporciona una exposición sistémica sustancial. En algunas realizaciones, la porción inflamada de la porción gastrointestinal está recubierta al menos parcialmente, o recubierta sustancialmente con la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de la composición farmacéutica es una cantidad suficiente para recubrir el esófago (por ejemplo, un volumen como se establece en el presente documento). En ciertas realizaciones, la inflamación alérgica o cáustica del tracto gastrointestinal es el esófago y la composición recubre al menos parcialmente el esófago (incluyendo todo o parte de las porciones inflamadas del esófago). En realizaciones específicas, la inflamación del

tracto gastrointestinal es inflamación alérgica del esófago (por ejemplo, esofagitis eosinofílica).

En ciertas realizaciones, en este documento se proporciona un método de administración oral de una composición que comprende un corticosteroide en el que la exposición sistémica del corticosteroide se reduce (por ejemplo, se reduce significativamente) en comparación con la administración pulmonar de una composición de corticosteroide nebulizada o en aerosol con el mismo valor nominal o dosis administrada. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para administrar por vía oral (por ejemplo, bebiendo o tragando) una composición que comprende un corticosteroide en el que se reduce la exposición sistémica del corticosteroide (por ejemplo, se reduce significativamente) en comparación con la administración oral de una composición de corticosteroide nebulizada o en aerosol (que se rocía en el sitio objetivo del sitio gastrointestinal, por ejemplo, esófago) que comprende un corticosteroide.

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

Compuestos

En ciertas realizaciones, los corticosteroides usados en la presente invención incluyen esteroides tópicos que incluyen, por ejemplo, budesonida. En algunas realizaciones, los corticosteroides se seleccionan, a modo de ejemplo no limitativo, de aclometasona, amcinomida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, dexametasona, difluorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluticasona, propionato de fluticasona, fuprednido, formocortal, halcinonida, halometasona, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisona, prednisolona, prednilideno, remexolona, tixocortol, triamcinolona y ulobetasol, y combinaciones, sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización específica, el corticosteroide es budesonida.

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

Formulación

Aunque las composiciones descritas en el presente documento se usarán típicamente en terapia para pacientes humanos, también se pueden usar en medicina veterinaria para tratar enfermedades similares o idénticas. Las composiciones pueden, por ejemplo, usarse para tratar mamíferos, incluidos, entre otros, primates y mamíferos domesticados. Las composiciones pueden, por ejemplo, usarse 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 los ingredientes activos están contenidos en una cantidad efectiva para lograr su propósito pretendido. La determinación de las cantidades efectivas está dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en este documento.

Las suspensiones líquidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, las preparadas mediante la adición de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 gramos de sucralosa (Splenda®, Distribuida por: McNeil Nutritionals, LLC, Fort Washington, PA 19034-2299), o aproximadamente 7 a aproximadamente 20 gramos de sucralosa (Splenda®), o aproximadamente 5 a aproximadamente 15 gramos de sucralosa (Splenda®), o aproximadamente 7 a aproximadamente 15 gramos de sucralosa (Splenda®), o aproximadamente 8 a aproximadamente 12 gramos de sucralosa (Splenda®), o aproximadamente 10 a aproximadamente 11 gramos de sucralosa (Splenda®), o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 gramos de sucralosa (Splenda®), añadidos a 2 mL o 4 mL de budesonida, tal como aquella obtenida de una solución de budesonida, o volúmenes más grande o más pequeños que tienen las mismas proporciones de sucralosa (Splenda®) a budesonida. También se pueden usar volúmenes más pequeños o más grandes de formulaciones proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, el volumen usado en una formulación proporcionada en este documento comprende componentes en las proporciones como se describió anteriormente.

La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en que se administra la composición, el sujeto a tratar, la edad, el peso corporal/estatura del sujeto a tratar, y la preferencia y experiencia del médico tratante. En ciertas realizaciones, la concentración óptima del corticosteroide en la composición depende del corticosteroide específico utilizado, las características del paciente y la naturaleza de la inflamación para la que se busca el

tratamiento. En diversas realizaciones, estos factores están determinados por los expertos en las técnicas médicas y farmacéuticas en vista de la presente descripción.

5 En general, se desea una dosis terapéuticamente efectiva. Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad de corticosteroide que produce un grado de mejora de los síntomas y/o inflamación en relación con el estado de dichos síntomas y/o inflamación antes del tratamiento. Las formas de dosificación y los métodos para aplicar formas de dosificación que contienen cantidades efectivas están dentro del alcance de la presente invención. En diversas realizaciones, la cantidad de corticosteroide (por ejemplo, budesonida) utilizada en un método o en una composición descrita en el presente documento es de aproximadamente 10 a 400 µg/kg de peso corporal por día, o por ejemplo, en el intervalo de 20 a 300 µg/kg por día, o por ejemplo en el intervalo de 30 a 200 µg/kg por día, o por ejemplo en el intervalo de 30 a 100 µg/kg por día, o por ejemplo en el intervalo de 35 a 100 µg/kg por día, o por ejemplo en el intervalo de 40 a 100 µg/kg por día, o por ejemplo en el intervalo de 35 a 60 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 30-50 µg/kg/día, o en una realización ilustrativa en el intervalo de 40-60 µg/kg/día, 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 5-50 µg/kg/día, o en una realización ilustrativa en el intervalo de 10-60 µg/kg/día o en una realización ilustrativa en el intervalo de 30-60 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de corticosteroide (por ejemplo, budesonida) utilizada en un método, en una composición o una dosis de una composición descrita en el presente documento incluye, a modo de ejemplo no limitativo, aproximadamente 500 µg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 1mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 1 mg, a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 250 µg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 250 µg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 250 µg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 250 µg a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 250 µg a aproximadamente 3 mg, o aproximadamente 500 µg a aproximadamente 3 mg, aproximadamente 375 µg a aproximadamente 1,5 mg, o aproximadamente 500 µg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg, aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,35 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, o cualquier cantidad adecuada. En una realización ilustrativa, la dosificación se proporciona en un volumen suficiente para que la composición alcance el esófago en una cantidad efectiva.

35 En una realización ilustrativa, se proporciona una dosis o cantidad (que incluye una dosis dividida) de corticosteroide en un volumen que proporciona una cantidad efectiva de corticosteroide para alcanzar la porción objetivo y/o inflamada del tracto gastrointestinal, que incluye, por ejemplo, el esófago. En algunas realizaciones, el volumen efectivo de la composición recubre o al menos recubre parcialmente el esófago, y suministra la composición a las áreas afectadas, incluyendo solo a modo de ejemplo, el esófago, una porción del esófago, el esófago superior, el esófago inferior. En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento tiene un volumen de, por ejemplo, aproximadamente 5-50 mL, o por ejemplo aproximadamente 5-40 mL, o por ejemplo aproximadamente 5-30 mL, o por ejemplo aproximadamente 5-25 mL, o para ejemplo aproximadamente 5-15 mL, o por ejemplo aproximadamente 10-25 mL, por ejemplo aproximadamente 1-50 mL, o por ejemplo aproximadamente 1-40 mL, o por ejemplo aproximadamente 1-30 mL, o por ejemplo aproximadamente 1-25 mL, o por ejemplo aproximadamente 8-12 mL, o por ejemplo, aproximadamente 7-8 mL, o por ejemplo, aproximadamente 5-25 mL, o por ejemplo aproximadamente 10-20 mL, o por ejemplo aproximadamente 10 mL, o por ejemplo, aproximadamente 15 mL, o por ejemplo, aproximadamente 20 mL, o por ejemplo aproximadamente 1-15 mL, o por ejemplo aproximadamente 1-10 mL, o por ejemplo aproximadamente 2-8 mL, o por ejemplo aproximadamente 3-8 mL, o para ejemplo, aproximadamente 3-7 mL, o por ejemplo, aproximadamente 4-6 mL, o por ejemplo, aproximadamente 5 mL, o por ejemplo aproximadamente 6-14 mL, o por ejemplo, aproximadamente 4-15 mL, o por ejemplo, aproximadamente 9-11 mL.

50 En realizaciones más específicas, se formula aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 6 mg, aproximadamente 0,375 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,5 mg o aproximadamente 2 mg de corticosteroide (por ejemplo, budesonida) en una dosis única o unitaria de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, la dosis única o unitaria tiene un volumen total de aproximadamente 10-20 mL, o por ejemplo aproximadamente 10 mL, o por ejemplo, aproximadamente 15 mL, o por ejemplo, aproximadamente 20 mL, o por ejemplo aproximadamente 1-15 mL, o por ejemplo aproximadamente 1-10 mL, o por ejemplo aproximadamente 2-8 mL, o por ejemplo aproximadamente 3-7 mL, o por ejemplo, aproximadamente 4-6 mL, o por ejemplo, aproximadamente 5 mL, o por ejemplo aproximadamente 6-14 mL, o por ejemplo aproximadamente 8-12 mL, o por ejemplo aproximadamente 4-15 mL, o por ejemplo, aproximadamente 9-11 mL, o por ejemplo, aproximadamente 10 mL.

60 Como se discute en el presente documento, "líquido" abarca emulsiones, soluciones, suspensiones, o cualquier combinación de las mismas, dependiendo de las solubilidades y cantidades de los componentes individuales y los vehículos y disolventes utilizados. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un corticosteroide en una formulación usada para tratar una porción específica del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). En realizaciones adicionales, la composición comprende (o se administra en) un volumen usado para recubrir una porción específica del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). En

ciertas realizaciones, el volumen utilizado para recubrir una porción específica del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago) es un volumen que es suficiente para recubrir la porción objetivo. En algunas realizaciones, una dosificación comestible apropiada está en un volumen que recubre o al menos cubre parcialmente el esófago, y en una realización ilustrativa, el volumen recubre o al menos recubre parcialmente el esófago y administra el corticosteroide a las áreas afectadas, incluyendo solo a manera de ejemplo, el esófago, una porción del esófago, el esófago superior o el esófago inferior. En ciertos casos, el volumen de una composición administrada puede proporcionar una característica de recubrimiento deseada de una composición. Como tal, en algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un corticosteroide en el que la composición comprende (o se administra en) un volumen suficiente para recubrir una porción específica del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). Asimismo, en ciertas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un método para tratar la inflamación alérgica o cáustica del tracto gastrointestinal, o un síntoma del mismo, mediante la administración a un individuo que lo necesite (por ejemplo, uno diagnosticado o sospechoso de sufrir esofagitis eosinofílica), una composición que comprende un corticosteroide y un vehículo líquido, en la que la composición tiene un volumen suficiente para recubrir (o al menos recubrir en una cantidad efectiva) una porción específica del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En realizaciones específicas, un volumen suficiente para recubrir el esófago es un volumen que proporciona un bolo cuando se administra por vía oral a un individuo. En realizaciones más específicas, un volumen suficiente para cubrir el esófago es un volumen que proporciona un bolo a lo largo de todo el esófago (es decir, inmediatamente después de pasar el esfínter esofágico superior a través del extremo distal del esófago, por ejemplo, inmediatamente antes de entrar o pasar por el esfínter esofágico inferior. Por lo tanto, en ciertas realizaciones descritas en este documento, se utiliza opcionalmente un volumen de recubrimiento en lugar de o además de un agente de recubrimiento descrito en este documento para recubrir la porción objetivo del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago), como se describe en este documento.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de una inflamación alérgica o cáustica asociada con trastornos inflamatorios que implican el tracto gastrointestinal, incluido el esófago, administrando un corticosteroide a un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, el corticosteroide se administra a lo largo de (por ejemplo, toda la longitud de) una superficie afectada o específica del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago). En algunas realizaciones, el corticosteroide se administra en una composición que recubre la superficie afectada o específica del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago). En algunas realizaciones, la administración de corticosteroide o una composición descrita en este documento se logra mediante nebulización o aerosolización del corticosteroide o composición seguido de deglución (y, por lo tanto, administración al esófago). En ciertas realizaciones, la administración de un corticosteroide o una composición descrita en este documento se administra con un nebulizador o inhalador. En algunas realizaciones, el inhalador administra una composición de un corticosteroide, un vehículo (por ejemplo, un vehículo sólido, líquido o gaseoso, tal como un propulsor). Los métodos específicos útiles en este documento incluyen la administración desde un inhalador multidosis (IDM) o un inhalador de polvo seco (IPS). En algunas realizaciones, los volúmenes de recubrimiento incluyen cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, aproximadamente 2 mL o más, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 20 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 15 mL, aproximadamente 5 mL o más, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 20 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 15 mL, o aproximadamente 5 mL a aproximadamente 10 mL. En algunas realizaciones, el polvo administrado desde el dispositivo (tal como un IPS o IDM) solo es la composición que recubre o se administra a lo largo de la longitud de la superficie gastrointestinal afectada o específica (por ejemplo, esófago).

La dosis puede, por ejemplo, administrarse al menos una vez al día, por ejemplo, en cuatro, tres, dos o una dosis al día. En un ejemplo ilustrativo, la dosis se proporciona una vez al día. En realizaciones específicas, la administración de cualquier composición descrita en el presente documento (por ejemplo, para el tratamiento de inflamación gastrointestinal o esofágica que incluye esofagitis eosinofílica) es una vez al día. En otras realizaciones específicas, la administración (por ejemplo, para el tratamiento de la inflamación gastrointestinal o esofágica, incluida la esofagitis eosinofílica) es dos veces al día. En otras realizaciones más, la administración (por ejemplo, para el tratamiento de la inflamación gastrointestinal o esofágica, incluida la esofagitis eosinofílica) es tres veces al día. En otras realizaciones más, la administración (por ejemplo, para el tratamiento de la inflamación gastrointestinal o esofágica, incluida la esofagitis eosinofílica) es cuatro veces al día. En otra realización, la dosis se administra por la noche. En otro aspecto, la dosis se administra aproximadamente 30 minutos antes de acostarse, sin alimentos ni agua después de la administración de las composiciones de la presente memoria. En otra realización más de la presente invención, la dosis se administra antes de acostarse, en la que después de la administración de la composición, el paciente o individuo está en una posición sustancialmente supina durante al menos 30 minutos, al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 4 horas, al menos 8 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas, o aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, la dosis se administra antes de que el individuo esté en una posición sustancialmente supina durante al menos 30 minutos, al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 4 horas, al menos 8 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas, o aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas. En realizaciones específicas, un corticosteroide o composición se administra de acuerdo con cualquier método descrito en el presente documento, en el que la administración del corticosteroide o composición es una vez al día, no más de una vez al día, más de una vez al día, dos veces al día, de dos a cuatro veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En

algunas realizaciones, la administración del corticosteroide o composición proporcionada en este documento se administra por la noche, por ejemplo, no más de una vez al día por la noche.

En algunas realizaciones, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica descrita en el presente documento en cualquier cantidad efectiva. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para reducir la inflamación o los síntomas de inflamación asociados con un trastorno o afección inflamatoria alérgica o cáustica del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el esófago) en comparación con el nivel de inflamación o síntomas de inflamación asociados con una enfermedad inflamatoria antes de la administración de la cantidad efectiva. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para mantener una reducción en la inflamación o los síntomas de inflamación logrados de cualquier manera que incluye, pero no se limita a, la administración de una cantidad efectiva suficiente para lograr tal reducción. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva es de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 7,5 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 2,5 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 4 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg. En realizaciones específicas, la cantidad efectiva 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, aproximadamente 6 mg o más, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 6 mg, aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7,5 mg o más, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 1 mg o aproximadamente 2 mg de corticosteroide. En ciertas realizaciones, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica a cualquier concentración adecuada para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de corticosteroide a una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la superficie del esófago), por ejemplo, aproximadamente 0,06 mg/mL a aproximadamente 0,13 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración de corticosteroide presente en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,01 mg/mL a aproximadamente 2 mg/mL de composición. En realizaciones específicas, el corticosteroide está presente en una composición farmacéutica a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/mL a aproximadamente 1,5 mg/mL, de aproximadamente 0,03 mg/mL a aproximadamente 1,5 mg/mL, de aproximadamente 0,05 mg/mL a aproximadamente 1,5 mg/mL, aproximadamente 0,07 mg/mL a aproximadamente 1,5 mg/mL, aproximadamente 0,05 mg/mL a aproximadamente 0,2 mg/mL, o aproximadamente 0,06 mg/mL a aproximadamente 0,13 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 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 algunas realizaciones, cualquier composición descrita en el presente documento comprende una cantidad o concentración de corticosteroide suficiente para proporcionar aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 6 mg de corticosteroide por dosis o por día, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg de corticosteroide por día, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg de corticosteroide por día, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3 mg de corticosteroide por día, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 4 mg de corticosteroide por día, aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg de corticosteroide por día, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg de corticosteroides por día. En ciertas realizaciones, se proporciona en este documento un método para tratar la inflamación alérgica o cáustica del tracto gastrointestinal, o un síntoma del mismo, administrando una cantidad suficiente de una composición descrita en el presente documento para proporcionar aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 6 mg de corticosteroide por día, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg de corticosteroide por día, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg de corticosteroide por día, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3 mg de corticosteroide por día, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 4 mg de corticosteroide por día, aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg de corticosteroide por día, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 6 mg de corticosteroide por día a un individuo que lo necesite.

En formas de realización específicas, la composición descrita en el presente documento es una composición que comprende un corticosteroide, dextrosa, maltodextrina y un vehículo líquido. En algunas realizaciones específicas, la composición descrita en el presente documento es una composición que comprende un corticosteroide, maltodextrina, edetato, citrato, polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80), un edulcorante opcional y un vehículo líquido. En realizaciones específicas, las partículas de corticosteroide (por ejemplo, micropartículas) se suspenden en el medio acuoso.

En otras realizaciones ilustrativas de la invención, la budesonida se proporciona en forma de una pastilla que puede disolverse en la boca, alcanzando y cubriendo así el esófago. La gragea u otra tableta, cápsula u otro sólido similar se disolvería rápidamente en la boca o el esófago para producir una solución que luego pueda cubrir el esófago. O,

para niños u otros pacientes que pueden tener dificultades con una gragea que se disuelve, la gragea se puede moler o bien disolverse en un volumen pequeño de agua u otro líquido farmacéuticamente adecuado, por ejemplo, para alcanzar un volumen total presentado en las realizaciones de la presente memoria. En otras realizaciones ilustrativas de la invención, la budesonida se proporciona en forma de una tableta, una cápsula o, por ejemplo, una cápsula en gel, diseñada para liberación lenta y suministro al esófago.

El tratamiento inicial puede continuar, por ejemplo, durante aproximadamente 3 días a 2 semanas para una afección aguda, o aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 16 semanas para una afección crónica, o aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas para una afección crónica. También puede ser necesaria una terapia más prolongada, como, por ejemplo, una terapia similar a la terapia crónica para el asma persistente. Los pacientes pueden, por ejemplo, ser tratados por hasta 6 meses o hasta un año. El tratamiento de mantenimiento puede durar hasta más de un año. Los pacientes pueden recibir tratamiento de mantenimiento o según sea necesario durante un episodio problemático, dependiendo de la gravedad de la afección. Los pacientes también pueden recibir tratamiento de forma rotativa, en el que el tratamiento se brinda por un período de tiempo y luego se retira al paciente del medicamento por un período antes de que el tratamiento se reanude nuevamente. Cuando se deja el medicamento, es posible que el paciente no reciba tratamiento, tratamiento con otro medicamento o tratamiento con una dosis reducida. O, los pacientes pueden recibir tratamiento con una dosis más alta de la composición hasta que se logre un estado reducido de enfermedad deseado, y luego continuar con una dosis más baja de la composición.

Los métodos y composiciones descritos en este documento son utilizados por individuos de cualquier edad. Por "individuo" se entiende cualquier animal, por ejemplo, un mamífero o, por ejemplo, un ser humano, incluidos, por ejemplo, pacientes que necesitan tratamiento. En la invención, el humano es un niño.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son generalmente bien conocidas por los expertos en la técnica y pueden incluir, a modo de ejemplo, pero sin limitación, acetato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato o teoclato. Se pueden encontrar otras sales farmacéuticamente aceptables en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a edición) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen, por ejemplo, acetato, benzoato, bromuro, carbonato, citrato, gluconato, bromhidrato, clorhidrato, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato o tartrato.

En varios aspectos, un ejemplo de corticosteroide es budesonida, 16,17-(butilidenbis(oxi))-11,21-dihidroxi-(11- β , 16- α)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

Dependiendo de las condiciones específicas a tratar, las composiciones pueden formularse en formas de dosificación líquidas o sólidas y administrarse sistémicamente o localmente. Los agentes pueden administrarse, por ejemplo, en una forma de liberación lenta temporizada o sostenida, como saben los expertos en la materia. Las técnicas para la formulación y administración se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se usan para tratar, prevenir o aliviar enfermedades inflamatorias alérgicas o cáusticas que implican el tracto gastrointestinal, incluido el esófago. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma líquida. Las formas líquidas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, dispersiones, coloides y similares. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un corticosteroide (por ejemplo, un corticosteroide tópico, tal como, por ejemplo, budesonida) y un agente de recubrimiento (por ejemplo, un agente mucoadhesivo y/o un excipiente que incrementa la viscosidad) en forma de una tableta que se disuelve, una oblea que se disuelve, una cápsula o una cápsula en gel. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento está en forma líquida, semisólida o sólida (por ejemplo, polvo). En realizaciones específicas, una composición farmacéutica descrita en el presente documento está en forma semisólida, por ejemplo, un gel, una matriz de gel, una crema, una pasta o similares. En algunas realizaciones, las formas semisólidas comprenden un vehículo líquido. En algunas realizaciones, las formas semisólidas comprenden un vehículo líquido. En algunas realizaciones, la forma sólida es una forma de dosificación sólida, tal como una tableta o un polvo. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento comprenden un vehículo sólido (por ejemplo, como se usa en una tableta), y/o un vehículo gaseoso (por ejemplo, como se usa en IPS).

Además de las formas activa o activas, diversas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen vehículos farmacéuticamente adecuados que comprenden, por ejemplo, excipientes y/o auxiliares aceptables. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los portadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, excipientes y/o auxiliares) se usan para formular los corticosteroides en el presente documento descritos para la práctica de la invención en dosificaciones adecuadas para administración sistémica dentro del alcance de la invención. En algunas realizaciones, el corticosteroide se formula fácilmente usando vehículos farmacéuticamente

aceptables (por ejemplo, excipientes y/o auxiliares) bien conocidos en la técnica en dosis adecuadas para administración oral. Dichos vehículos (por ejemplo, excipientes y/o auxiliares) permiten que las composiciones de la invención se formulen como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, composiciones masticables blandas, cremas, pastas, tabletas masticables, geles o matrices en gel, gomas, jarabes, emulsiones, suspensiones, grageas y similares, para la ingestión oral por un paciente que va a ser tratado. En ciertos casos, las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices en gel) se formulan de manera tal que, tras la administración oral, se forme una capa interfacial entre la formulación oral (por ejemplo, suspensión, crema o matriz en gel) y una superficie gastrointestinal (por ejemplo, membrana mucosa o epitelio). En algunos casos, una formulación oral (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices en gel) en contacto con una superficie gastrointestinal (por ejemplo, membrana mucosa o epitelio) suministra un corticosteroide a la superficie gastrointestinal (por ejemplo, membrana mucosa o epitelio) a través de la capa interfacial y a medida que las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices en gel) cerca de la capa interfacial se agotan de corticosteroide, se produce un gradiente de concentración. En ciertos casos, puede producirse un suministro osmótico de corticosteroide. En algunos casos, las porciones de las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices en gel) con altas concentraciones de corticosteroide, en relación con las porciones de las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices en gel) se aproximan a la capa interfacial, se repone el corticosteroide en la porción de las formulaciones orales (por ejemplo, suspensiones, cremas o matrices en gel) próximas a la capa interfacial. En ciertos casos, tras la administración oral de una formulación oral descrita en el presente documento a un individuo, se forma una capa interfacial entre una superficie gastrointestinal (por ejemplo, membrana mucosa o epitelio) y una mezcla de la formulación oral (por ejemplo, gragea o tableta que se disuelve o es masticable) y la saliva del individuo.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando los corticosteroides con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, sucralosa (Splenda®, Distribuida por: McNeil Nutritionals, LLC, Fort Washington, PA 19034-2299), manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, un derivado de celulosa que mejora la viscosidad, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC) y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tal como la polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como el alginato de sodio. Para tabletas que se disuelven, los excipientes apropiados incluyen aquellos que aumentan la viscosidad líquida resultante de la tableta disuelta, lo que le permite alcanzar el esófago, por ejemplo, para recubrir el esófago. Los excipientes apropiados también pueden incluir, por ejemplo, aquellos que hacen que la tableta que se disuelve sea sabrosa, tal como los edulcorantes.

Para la forma líquida, se pueden agregar excipientes apropiados para aumentar la capacidad de recubrimiento, la viscosidad del líquido y/o el carácter mucoadhesivo de la composición líquida. Los excipientes apropiados también pueden incluir, por ejemplo, aquellos que hacen que la composición líquida sea sabrosa. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, sucralosa (Splenda®, Distribuida por: McNeil Nutritionals, LLC, Fort Washington, PA 19034-2299), maltodextrina, dextrosa, manitol o sorbitol; miel; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, una carboximetilcelulosa (CMC) (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC)) y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona).

Los excipientes que mejoran la viscosidad que se utilizan opcionalmente en ciertas realizaciones de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, un poli(ácido acrílico) entrecruzado (por ejemplo, Carbopol 974P), glicerina, un homopolímero de carbómero, un copolímero de carbómero, acacia (goma arábiga), agar, silicato de aluminio y magnesio, alginato de sodio, estearato de sodio, sargazo vejigoso, bentonita, carbómero, carragenano, carbopol, celulosa, ceratonia, condro, dextrosa, furcellarano, gelatina, goma de Ghatti, goma de guar, hectorita, lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de esterculia, goma de xantano, polietilenglicol (por ejemplo PEG 200-4500), goma de tragacanto, etilcelulosa, etilhidroxietil celulosa, etilmetil celulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(hidroxietil met-aerilato) oxipoligelatina, pectina, poligelina, povidona, carbonato de propileno, copolímero de metil vinil éter/anhídrido maleico (PVM/NA) poli(metacrilato de metoxietilo), poli(metacrilato de metoxietoxi etilo), hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa, (CMC) (que incluye, por ejemplo, carboximetil celulosa sódica (NaCMC), dióxido de silicio, polivinilpirrolidona (PVP: povidona) Splenda®, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad se selecciona, a modo de ejemplo no limitativo, PVP 10.000, PEG 3350 y HiFibro. En realizaciones específicas, el agente potenciador de la viscosidad usado en cualquier composición descrita en el presente documento es o comprende maltodextrina.

En algunas realizaciones, una composición o formulación descrita en el presente documento comprende un agente potenciador de la viscosidad que imparte a la composición una viscosidad suficiente para proporcionar una mayor residencia en el esófago y al mismo tiempo permite la migración del agente o agentes activos (soluto o partículas) cuando la composición se administra por vía oral a un individuo. En otras palabras, en algunas realizaciones, la viscosidad es lo suficientemente alta como para aumentar el tiempo de residencia de la composición en una superficie

gastrointestinal (por ejemplo, una capa epitelial y/o membrana mucosa), pero no tan alta como para evitar la migración del agente o agentes activos dentro de la composición, por ejemplo, hacia la superficie gastrointestinal (por ejemplo, una capa epitelial y/o membrana mucosa).

5 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es un fluido no newtoniano. En algunas realizaciones específicas, el fluido no newtoniano es tixotrópico. En ciertas realizaciones, la composición fluida no newtoniana se adelgaza con cizallamiento y se espesa ante la ausencia de cizallamiento. En algunas realizaciones, al menos un excipiente adicional se selecciona de un agente potenciador de la viscosidad no newtoniano (es decir, un agente que proporciona una composición en el presente documento con un carácter no newtoniano). Los
10 agentes potenciadores de la viscosidad no newtonianos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, acacia (por ejemplo, utilizada en aproximadamente 5-10% p/p de una composición farmacéutica descrita en el presente documento), ácido algínico (por ejemplo, aproximadamente 0,5-20% p/p), carbómero, CaCMC, NaCMC, carragenano (por ejemplo, aproximadamente 0,3-12% p/p), ceratonia (por ejemplo, aproximadamente 0,1-1% p/p), quitosina (por ejemplo, aproximadamente 0,5-2% p/p), dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, aproximadamente 2-10% p/p), etilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente 5-25% p/p), gelatina, goma guar (por ejemplo, aproximadamente 1-2,5% p/p), HEC, hidroxietilmetilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente 1-5% p/p), hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente 1-10% p/p), HPMC, silicato de magnesio y aluminio (por ejemplo, aproximadamente 2-10% p/p), uno o más de maltodextrina, metilcelulosa (por ejemplo, aproximadamente 1-2% p/p), polietilenglicol (por ejemplo, aproximadamente 45-60% p/p), povidona (por ejemplo, aproximadamente 10-15% p/p), saponita, alginato de sodio
20 (por ejemplo, aproximadamente 1-5% p/p), sacarosa (por ejemplo, aproximadamente 50-70% p/p), tragacanto (por ejemplo, aproximadamente 0,1-2% p/p), goma de xantano (por ejemplo, aproximadamente 0,1-1% p/p), y combinaciones de los mismos.

25 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento y utilizadas en el presente documento comprenden uno o más excipientes adicionales. Los excipientes útiles en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, agentes mucoadhesivos, agentes potenciadores de la viscosidad, aglutinantes, rellenos, lubricantes, disolventes, agentes saborizantes, edulcorantes, antioxidantes, agentes tamponantes, tensioactivos y similares.

30 Los agentes mucoadhesivos que se usan en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, un polímero de polivinilpirrolidona (PVP) soluble, un carbopol, un poli(ácido acrílico entrecruzado) (por ejemplo, Carbopol 974P), un homopolímero de carbómero, un copolímero de carbómero, un polímero con la función carboxilo entrecruzado, fibroso, hinchable en agua, pero insoluble en agua, una goma de polisacárido hidrofílica, una o más de maltodextrina, alginato, gel de goma de alginato entrecruzado, tíómeros (por ejemplo, quitosano tiolado, policarbófilo tiolado, alginato tiolado, derivados de celulosa tiolada, carboximetilcelulosa tiolada, ácido poliacrílico tiolado o poliacrilatos tiolados), polímeros PEGilados (por ejemplo, ácido poliacrílico PEGilado o poliacrilatos PEGilados), lectina, hidroxipropilmetil celulosa, (HPMC) derivados de celulosa, copolímeros, HPMA, polímero vinílico policarboxilado dispersable en agua. En algunas realizaciones, el agente mucoadhesivo es un carbopol. En una realización específica, el agente mucoadhesivo se selecciona, a modo de ejemplo no limitativo, Carbopol 974P, Carbopol Ultrez 10, alginato de sodio LF120 y alginato de sodio H120L.
40

45 En algunas realizaciones, los agentes mucoadhesivos que pueden usarse en ciertas realizaciones de las composiciones y métodos descritos en el presente documento se describen, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.638.521, 6.562.363, 6.509.028, 6.348.502, 6.306.789, 5.814.330 y 4.900.552.

50 En un ejemplo no limitante, un agente mucoadhesivo puede ser, a modo de ejemplo no limitante, al menos uno o al menos dos componentes en partículas seleccionados de dióxido de titanio, dióxido de silicio y arcilla. En algunas realizaciones, cuando la composición no se diluye adicionalmente con ningún líquido antes de la administración, el nivel de dióxido de silicio es de aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, en peso de la composición. En ciertas realizaciones, el dióxido de silicio se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, dióxido de silicio pirógeno, dióxido de silicio precipitado, dióxido de silicio coacervado, dióxido de silicio en gel y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, la arcilla se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo, de minerales de caolín, minerales de serpentina, esmectitas, illita y mezclas de las mismas. En ciertas realizaciones, la arcilla se selecciona de, a modo de ejemplo no limitativo laponita, bentonita, hectorita, saponita, montmorillonitas o mezclas de las mismas.
55

60 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden aproximadamente 0,05 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido a aproximadamente 0,6 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden aproximadamente 0,1 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido a aproximadamente 0,6 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden aproximadamente 0,2 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido a aproximadamente 0,5 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden aproximadamente 0,1 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden aproximadamente 0,2 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido a aproximadamente 0,4 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden aproximadamente 0,2
65

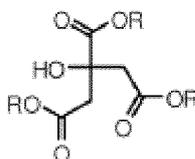
g de maltodextrina por mL de vehículo líquido a aproximadamente 0,3 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden aproximadamente 0,25 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido a aproximadamente 0,28 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden aproximadamente 0,1 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido, aproximadamente 0,15 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido, aproximadamente 0,2 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido, aproximadamente 0,25 g de maltodextrina por mL de líquido vehículo, aproximadamente 0,3 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido, aproximadamente 0,35 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido, aproximadamente 0,4 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido, aproximadamente 0,45 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido, aproximadamente 0,5 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido, aproximadamente 0,55 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido, o aproximadamente 0,6 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido.

En algunas realizaciones, un agente mucoadhesivo utilizado en una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento imparte una mayor viscosidad tras la composición farmacéutica oral (por ejemplo, en comparación con una composición idéntica que de otro modo carecería del agente mucoadhesivo).

Cualquiera de las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento opcionalmente comprende uno o más agentes de recubrimiento, opcionalmente comprende uno o más aglutinantes, opcionalmente comprende uno o más rellenos, opcionalmente comprende uno o más lubricantes, opcionalmente comprende uno o más solventes, opcionalmente comprende uno o más edulcorantes, opcionalmente comprende uno o más antioxidantes, opcionalmente comprende uno o más agentes tamponantes, opcionalmente comprende uno o más tensioactivos, o combinaciones de los mismos.

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

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

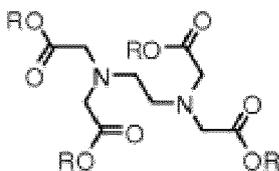


Fórmula I

Los antioxidantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, ascorbato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, BHT, BHA, bisulfito de sodio, vitamina E o un derivado de los mismos, galato de propilo, combinaciones de los mismos o similares. Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento incluyen opcionalmente de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,3% p/p, o aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,1% p/p de uno o más antioxidantes.

En algunas realizaciones, los antioxidantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, edetato (EDTA) (por ejemplo, edetato disódico), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), triglicolamato (NT) o similares. Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento incluyen opcionalmente aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,3% p/p, o aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,1% p/p, o aproximadamente 0,05% p/p de edetato (o una sal del mismo).

Como se usa en este documento, "edetato" 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 ácido disociados). En ciertas realizaciones, el edetato se selecciona, a modo de ejemplo no limitativo, de edetato de disódico, edetato de calcio, ácido etilendiaminotetraacético y similares.



Fórmula II

En ciertos modos de realización, los edulcorantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, glicerina, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, arabinosa, xilosa, ribosa, manosa, galactosa, dextrosa, sorbosa, sorbitol, manitol, maltosa,

celobiosa, xilitol y similares.

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

Como se discutió anteriormente, en algunas realizaciones, la capacidad de recubrimiento de la composición (por ejemplo, viscosidad líquida y/o carácter mucoadhesivo) aumenta en la forma oral. Sin embargo, en algunas realizaciones, el excipiente aumenta la capacidad de recubrimiento de la composición (por ejemplo, viscosidad líquida y/o carácter mucoadhesivo) de la forma disuelta de una forma de dosificación sólida, tal como una tableta. En ciertas realizaciones, la capacidad de recubrimiento (por ejemplo, como resultado de la viscosidad y/o el carácter mucoadhesivo) está en un nivel que es suficiente para suministrar una cantidad efectiva de la composición al esófago, por ejemplo, en una cantidad que permita el recubrimiento del esófago. En algunas realizaciones, la capacidad de recubrimiento (por ejemplo, como resultado de la viscosidad y/o el carácter mucoadhesivo) está en un nivel que, cuando se administra por vía oral, no es tan espeso que es demasiado difícil de tragar, provoca náuseas o es desagradable. Un método para determinar si la composición recubre suficientemente el esófago (por ejemplo, es suficientemente viscoso y/o mucoadherente) es determinar si la inflamación o infiltración eosinofílica del esófago se reduce después del tratamiento con el corticosteroide.

Los núcleos de grageas están provistos de recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden agregarse colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis activas de corticosteroides.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral también incluyen cápsulas de gelatina de ajuste a presión, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los corticosteroides pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles (PEG) líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores.

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. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición que contiene corticosteroides comprende una formulación disponible comercialmente y un excipiente, tal como un agente de recubrimiento o un excipiente que imparte una característica mucoadhesiva a la composición, y/o un diluyente. En algunas realizaciones, en las que el corticosteroide es budesonida, la formulación disponible comercialmente es Pulmicort Respules®. En ciertas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento comprende (1) partículas de corticosteroide micronizadas disponibles comercialmente (por ejemplo, budesonida micronizada) u otras partículas de corticosteroide disponibles comercialmente; y (2) un diluyente o vehículo (por ejemplo, un vehículo líquido acuoso) para proporcionar una composición como se describe en el presente documento (por ejemplo, una que tenga un volumen suficiente para recubrir el esófago). En algunas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento comprende (1) partículas de corticosteroide micronizadas disponibles comercialmente (por ejemplo, budesonida micronizada) u otras partículas de corticosteroide disponibles comercialmente; (2) un excipiente que aumenta la interacción de la composición y/o corticosteroide con una superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago); y (3) opcionalmente un diluyente o vehículo (por ejemplo, un vehículo líquido acuoso) para proporcionar una composición como se describe en este documento (por ejemplo, una que tenga un volumen suficiente para recubrir el esófago). En realizaciones específicas, las partículas de corticosteroide micronizadas disponibles comercialmente se proporcionan en una suspensión, por ejemplo, una suspensión disponible comercialmente tal como Pulmicort Respules®. En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para preparar dicha composición combinando cada uno de los componentes y mezclándolos entre sí.

En ciertas realizaciones, la composición que contiene corticosteroide comprende budesonida micronizada, edetato disódico, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80), agua y opcionalmente uno o más excipientes, en la que los excipientes se seleccionan de cualquiera de los mencionados en el presente documento. En ciertas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg de budesonida/2 mL (o aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg por gramo) de la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 0,6 mg de budesonida/2 mL (o aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,3 mg por gramo)

de la composición. En realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 0,25 mg/2 mL de la composición. En otras realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 0,5 mg/2 mL de la composición.

5 En una realización ilustrativa, el corticosteroide de la composición tiene una baja biodisponibilidad, de modo que gran parte permanecerá en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, en el esófago. Esto puede provocar una disminución de los efectos secundarios sistémicos y las complicaciones, lo que permite que los pacientes con afecciones crónicas reciban tratamiento durante períodos más largos. En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para administrar oralmente una composición que comprende un corticosteroide en el que la exposición sistémica del corticosteroide se reduce (por ejemplo, se reduce significativamente) en comparación con la administración pulmonar de una composición de corticosteroide nebulizada o en aerosol con la misma dosis nominal o administrada. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para administrar por vía oral (por ejemplo, bebiendo o tragando) una composición que comprende un corticosteroide en el que se reduce la exposición sistémica de corticosteroide (por ejemplo, se reduce significativamente) en comparación con la administración oral de una composición de corticosteroide nebulizada o en aerosol (que se rocía en el sitio específico del sitio gastrointestinal, por ejemplo, esófago) que comprende un corticosteroide. En algunas realizaciones, el área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$) para la concentración en plasma de una composición de corticosteroide administrada por vía oral descrita en el presente documento al tracto gastrointestinal de acuerdo con cualquier método descrito en el presente documento es inferior al 90%, inferior al 80%, inferior a 70 %, menos del 60%, entre 50% y 90%, entre 0% y 40%, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20% o menos del 10% del área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$) para la concentración en plasma de un corticosteroide inhalado (por ejemplo, Pulmicort) que tiene la misma dosis administrada (o dosis ajustada para la misma dosis administrada por vía oral).

Viscosidad

25 En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento tienen o están formuladas para tener una viscosidad que sea adecuada para la administración oral. En realizaciones adicionales, las composiciones tienen o están formuladas para tener una viscosidad que sea adecuada para recubrir una porción (por ejemplo, una porción específica) del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago).

30 Los excipientes, tales como, por ejemplo, los enumerados en el presente documento, pueden incluirse en la composición para aumentar la viscosidad de la composición administrada. La viscosidad del líquido puede aumentarse en la forma oral, o el excipiente puede aumentar la viscosidad de la forma disuelta de una tableta. Los expertos en la materia reconocerán que la viscosidad debe estar en un nivel que sea suficiente para administrar una cantidad efectiva de la composición al esófago, por ejemplo, en una cantidad que pueda recubrir el esófago. Además, la viscosidad debe estar en un nivel que pueda administrarse por vía oral, por lo tanto, no tan espesa que sea demasiado difícil de tragar, provoque náuseas o sea desagradable. Los expertos en la materia pueden determinar la viscosidad de las composiciones proporcionadas en los Ejemplos y, por lo tanto, pueden determinar los intervalos apropiados. Un método para determinar si la composición es suficientemente viscosa es determinar si la inflamación, o la infiltración eosinofílica, del esófago se reduce después del tratamiento con el corticosteroide.

45 La viscosidad se puede determinar mediante cualquier método que mida la resistencia al cizallamiento que ofrece la sustancia o preparación. Muchos viscosímetros están disponibles para aquellos en el campo farmacéutico, e incluyen aquellos contruidos por, por ejemplo, Brookfield. La viscosidad se puede medir, por ejemplo, a temperatura ambiente, a aproximadamente 20-25 grados Celsius, o a aproximadamente 37 grados Celsius para imitar la temperatura corporal. La viscosidad de un líquido generalmente disminuye a medida que aumenta la temperatura. En algunas realizaciones de la invención, la viscosidad es aproximadamente la viscosidad de aproximadamente 1 gramo, aproximadamente 2 gramos, aproximadamente 3 gramos, aproximadamente 4 gramos, aproximadamente 5 gramos, aproximadamente 6 gramos, aproximadamente 7 gramos, aproximadamente 8 gramos, aproximadamente 9 gramos, aproximadamente 10 gramos, aproximadamente 11 gramos, aproximadamente 12 gramos, aproximadamente 13 gramos, aproximadamente 14 gramos, aproximadamente 15 gramos, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 gramos, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 gramos, o aproximadamente 5 a aproximadamente 25 gramos de sucralosa (Splenda®, distribuida por: McNeil Nutritionals, LLC, Fort Washington, PA 19034-2299), o aproximadamente 7 a aproximadamente 20 gramos de sucralosa (Splenda®), o aproximadamente 5 a aproximadamente 15 gramos de sucralosa (Splenda®), o aproximadamente 7 a aproximadamente 15 gramos de sucralosa (Splenda®), o aproximadamente 8 a aproximadamente 12 gramos de sucralosa (Splenda®), o aproximadamente 10 gramos a aproximadamente 11 gramos de sucralosa (Splenda®), añadidos a 4 mL de agua, a 25 grados Celsius. En una realización ilustrativa, la viscosidad es aproximadamente la viscosidad de 10 gramos de sucralosa (Splenda®) añadidos a 4 mL de agua, a 25 grados Celsius. En otras realizaciones, la viscosidad es aproximadamente la viscosidad de 5 a 20 gramos de sucralosa (Splenda®) en un volumen de líquido total de 8 mL, a 25 grados Celsius. En otras realizaciones, la viscosidad es aproximadamente la viscosidad de 5 a 15 gramos de sucralosa (Splenda®) en un volumen de líquido total de 8 mL, a temperatura ambiente. En otras realizaciones, la viscosidad es aproximadamente la viscosidad de 8 a 12 gramos de sucralosa (Splenda®) en un volumen de líquido total de 8 mL a 25 grados Celsius. En algunas realizaciones, la viscosidad está entre aquella de aproximadamente un néctar de fruta y la miel comercial, en la que la viscosidad se mide a 25 grados Celsius.

En algunas realizaciones, la viscosidad de una composición proporcionada en este documento (por ejemplo, a una velocidad de cizallamiento de aproximadamente $13,2 \text{ s}^{-1}$) es al menos 2 centipoise (cP), al menos 5 cP, al menos 10 cP, al menos aproximadamente 25 cP, al menos aproximadamente 30 cP, al menos aproximadamente 35 cP, al menos aproximadamente 40 cP, al menos aproximadamente 50 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 25 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 50 cP, aproximadamente 20 cP a aproximadamente 50 cP, aproximadamente 20 cP a aproximadamente 100 cP, o aproximadamente 50 cP a aproximadamente 100 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición es al menos aproximadamente 100 cP. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la composición, medida a aproximadamente 25 grados Celsius, es de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 250.000 cP, de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 250.000 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 250.000 cP, de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 70.000 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 70.000 cP, aproximadamente 200 cP a aproximadamente 70.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 40.000 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 40.000 cP, aproximadamente 200 cP a aproximadamente 40.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 25.000 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 25.000 cP, aproximadamente 200 cP a aproximadamente 25.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 10.000 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 10.000 cP, aproximadamente 200 cP a aproximadamente 10.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 3.000 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 3.000 cP, aproximadamente 200 cP a aproximadamente 3.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 2.000 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 2.000 cP o aproximadamente 200 cP a aproximadamente 2.000 cP. En un aspecto, la viscosidad de la composición, medida a aproximadamente 25 grados Celsius, es de aproximadamente 25 centipoise (cP) a aproximadamente 800 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 800 cP, o 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, aproximadamente 200 cP a aproximadamente 300 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 600 cP o aproximadamente 400 cP a aproximadamente 600 cP. En realizaciones específicas, la viscosidad de la formulación es de aproximadamente 30 cP, aproximadamente 100 cP, aproximadamente 200 cP, aproximadamente 300 cP, aproximadamente 400 cP, aproximadamente 500 cP o aproximadamente 250.000 cP (por ejemplo, medida con un viscosímetro Brookfield a aproximadamente 25 o 37 grados Celsius equipado con un adaptador ultra bajo). En ciertos casos, las mediciones de viscosidad se miden a una velocidad de cizallamiento de 13,2/s. En algunos casos, el espacio entre el husillo y el soporte es de 6 mm o más.

En ciertas realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar la exposición del corticosteroide a una superficie gastrointestinal (por ejemplo, esófago) durante un período de tiempo suficiente tal que los síntomas y/o inflamación asociados con los trastornos inflamatorios alérgicos o cáusticos que afectan el tracto gastrointestinal (por ejemplo, del esófago) se reducen después de la administración de la forma de dosificación oral que contiene corticosteroide como administración de dosis única o dosis múltiple.

En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición se mide a temperatura ambiente (aproximadamente 25 grados C) con una velocidad de cizallamiento de aproximadamente $13,2 \text{ s}^{-1}$ (por ejemplo, con un espacio entre el huso y la pared de la cámara de muestra de aproximadamente 6 mm o mayor). En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición que tiene una viscosidad en tales condiciones que es al menos 2 centipoise (cP), al menos 5 cP, al menos 10 cP, al menos aproximadamente 25 cP, al menos aproximadamente 30 cP, al menos aproximadamente 35 cP, al menos aproximadamente 40 cP, al menos aproximadamente 50 cP, al menos aproximadamente 205 centipoise (cP), al menos aproximadamente 210 cP, al menos aproximadamente 220 cP, al menos aproximadamente 225 cP, al menos aproximadamente 250 cP, al menos aproximadamente 300 cP, o al menos aproximadamente 400 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición en tales condiciones es de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 250.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 70.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 25.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 10.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 3.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 2.000 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 250.000 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 70.000 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 25.000 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 10.000 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 3.000 cP, o aproximadamente 250 cP a aproximadamente 2.000 cP. En un aspecto, la viscosidad de la composición, medida a aproximadamente 25 grados Celsius, es de aproximadamente 25 centipoise (cP) a aproximadamente 800 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 800 cP, o aproximadamente 300 cP a aproximadamente 800 cP (por ejemplo, medida por un viscosímetro Brookfield). En otro aspecto, la viscosidad de la composición en tales condiciones puede variar de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 200 cP, aproximadamente 200 cP a aproximadamente 300 cP, aproximadamente 250 cP a aproximadamente 600 cP o aproximadamente 400 cP a aproximadamente 600 cP. En realizaciones específicas, la viscosidad de la formulación medida en 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 s^{-1} (por ejemplo, con un espacio entre el huso y la pared de la cámara de muestra de aproximadamente 6 mm o mayor). En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición que tiene una viscosidad en tales condiciones que es al menos 2 centipoise

(cP), al menos 5 cP, al menos 10 cP, al menos aproximadamente 25 cP, al menos aproximadamente 150 centipoise (cP), al menos aproximadamente 50 cP, al menos aproximadamente 80 cP, al menos aproximadamente 100 cP, al menos aproximadamente 120 cP, al menos aproximadamente 150 cP, al menos aproximadamente 160 cP, al menos aproximadamente 170 cP, al menos aproximadamente 180 cP, al menos aproximadamente 190 cP, al menos aproximadamente 200 cP, aproximadamente 100 cP, aproximadamente 120 cP, aproximadamente 150 cP, aproximadamente 160 cP, aproximadamente 170 cP, aproximadamente 180 cP, aproximadamente 190 cP o aproximadamente 200 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad en tales condiciones es de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 250.000 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 250.000 cP, aproximadamente 150 cP a aproximadamente 250.000 cP, 160 cP a aproximadamente 250.000 cP, 170 cP a aproximadamente 250.000 cP, 180 cP a aproximadamente 250.000 cP, o 190 cP a aproximadamente 250.000 cP. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la composición en tales condiciones es de aproximadamente 150 cP a aproximadamente 70.000 cP, 160 cP a aproximadamente 70.000 cP, 170 cP a aproximadamente 70.000 cP, 180 cP a aproximadamente 70.000 cP, o 190 cP a aproximadamente 70.000 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición en tales condiciones es de aproximadamente 150 cP a aproximadamente 25.000 cP, 160 cP a aproximadamente 25.000 cP, 170 cP a aproximadamente 25.000 cP, 180 cP a aproximadamente 25.000 cP, o 190 cP a aproximadamente 25.000 cP. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la composición en tales condiciones es de aproximadamente 150 cP a aproximadamente 10.000 cP, 160 cP a aproximadamente 10.000 cP, 170 cP a aproximadamente 10.000 cP, 180 cP a aproximadamente 10.000 cP, o 190 cP a aproximadamente 10.000 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición en tales condiciones es de aproximadamente 150 cP a aproximadamente 3.000 cP, 160 cP a aproximadamente 3.000 cP, 170 cP a aproximadamente 3.000 cP, 180 cP a aproximadamente 3.000 cP, o 190 cP a aproximadamente 3.000 cP. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición en tales condiciones es de aproximadamente 150 cP a aproximadamente 2.000 cP, 160 cP a aproximadamente 2.000 cP, 170 cP a aproximadamente 2.000 cP, 180 cP a aproximadamente 2.000 cP o 190 cP a aproximadamente 2.000 cP. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la composición en tales condiciones es de aproximadamente 25 cP a aproximadamente 1.000 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 1.000 cP, aproximadamente 80 cP a aproximadamente 1.000 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 1.000 cP, aproximadamente 120 cP a aproximadamente 1.000 cP, aproximadamente 150 cP a aproximadamente 1.000 cP, aproximadamente 25 cP a aproximadamente 800 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 800 cP, aproximadamente 80 cP a aproximadamente 800 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 800 cP, aproximadamente 120 cP a aproximadamente 800 cP, aproximadamente 150 cP a aproximadamente 800 cP, aproximadamente 25 cP a aproximadamente 600 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 600 cP, aproximadamente 80 cP a aproximadamente 600 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 600 cP, aproximadamente 120 cP a aproximadamente 600 cP, aproximadamente 150 cP a aproximadamente 600 cP, aproximadamente 25 cP a aproximadamente 400 cP, aproximadamente 50 cP a aproximadamente 400 cP, aproximadamente 80 cP a aproximadamente 400 cP, aproximadamente 100 cP a aproximadamente 400 cP, aproximadamente 120 cP a aproximadamente 400 cP, o aproximadamente 150 cP a aproximadamente 400 cP.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento es un fluido no newtoniano. En algunas realizaciones específicas, el fluido no newtoniano es tixotrópico. En ciertas realizaciones, la composición fluida no newtoniana se adelgaza con cizallamiento y se espesa ante la ausencia de cizallamiento.

Ejemplo 1

El paciente 1 era un varón de 6 años de edad con antecedentes de dolor abdominal, retraso en el desarrollo y vómitos desde la infancia, y retraso en el desarrollo con EE aislada diagnosticada en 2001. Su historial alérgico fue significativo para la rinitis alérgica posterior a la exposición a gatos, perros y ácaros del polvo, así como pruebas positivas de radioalergosorbente de Farmacia CAP para peces y leche. Después de la endoscopia gastrointestinal (EGD) superior con biopsias esofágicas que demuestran un recuento máximo de eosinófilos de 60 por campo de alta potencia (hpf a 400 aumentos) se le diagnosticó EE y se le trató con corticosteroide oral (prednisona 0,5 mg por kg al día) durante un mes. Esto dio como resultado la resolución de la eosinofilia esofágica con un máximo de 2 eosinófilos por hpf en EGD repetida con biopsia. Posteriormente fue tratado con omeprazol (Prilosec®) 10 mg dos veces al día y fluticasona (Flovent®) 220 µg dos veces al día como terapia esofágica tópica, pero la repetición de la EGD con biopsia después de 6 meses demostró un recuento máximo de eosinófilos de 50 por hpf. Su régimen terapéutico se cambió a fórmula elemental y fluticasona, pero la repetición de la EGD con biopsia demostró eosinófilos esofágicos persistentes con un recuento máximo de eosinófilos de 74 por hpf acompañado de hiperplasia de la zona basal. Fue derivado a la clínica de Trastornos Gastrointestinales Eosinofílicos del Hospital de Niños para un tratamiento adicional de EE recalcitrante a la terapia habitual. En el momento de su derivación, seguía teniendo vómitos y poco aumento de peso y su madre informó dificultades significativas con la técnica de inhalación y deglución. Se le colocó un régimen de dos veces al día de suspensión oral de budesonida (Pulmicort®) 500 microgramos (4 mL) mezclado con aproximadamente 10 paquetes (1 gramo cada uno) de sucralosa, (Splenda®), un azúcar no absorbido para aumentar la viscosidad del fluido a ser tragado dos veces al día. El volumen total de la preparación fue de aproximadamente 7 a 8 mL. Después de 3 meses de terapia, la EGD repetida mostró un esófago normal y las biopsias demostraron la resolución completa de los eosinófilos esofágicos y la hiperplasia de la zona basal. Además, su dolor abdominal y vómitos se resolvieron, lo que resultó en un aumento del apetito con un aumento de peso documentado. A las ocho de la mañana, el cortisol fue de 13,2 µg/dL (intervalo normal para edades de 3-15 µg/dL) después de cuatro meses de tratamiento.

Ejemplo 2

La paciente 2 era una niña de 5 años con antecedentes de retraso en el desarrollo, dolor abdominal y positividad RAST para la leche, el huevo y el trigo. La EGD mostró un esófago normal pero la histopatología de las biopsias demostró recuentos máximos de eosinófilos de 40 por hpf e hiperplasia de la zona basal. Se colocó en una fórmula hidrolizada que contenía proteína de leche (Peptamen Jr®), omeprazol 10 mg dos veces al día y cromolina oral (Gastrocrom®) 100 mg cuatro veces al día. Después de 12 meses de tratamiento, la EGD repetida demostró un esófago pálido y arrugado con recuentos máximos de eosinófilos de 94, 65 y 90 por hpf e hiperplasia de la zona basal difusa en el esófago distal, medio y proximal, respectivamente. Fue derivada a la clínica de Trastornos Gastrointestinales Eosinofílicos del Hospital de Niños para recibir tratamiento adicional. Las pruebas posteriores de punción cutánea mostraron una respuesta positiva a su fórmula que contiene proteína de leche hidrolizada y su dieta cambió a fórmula elemental. Después de dos meses de fórmula elemental y cromolina sódica oral, la EGD no cambió con un esófago pálido y arrugado y recuentos máximos de eosinófilos de 100, 90 y 70 por hpf en el esófago distal, medio y proximal con hiperplasia difusa de la zona basal. Su retraso en el desarrollo impidió el uso de un dispositivo inhalador de fluticasona con técnica de inhalación y deglución. Como alternativa, recibió 500 microgramos de budesonida oral (Pulmicort®) mezclada con sucralosa (Splenda®) dos veces al día como terapia esofágica tópica. Después de 3 meses de budesonida, ella mejoró su dolor abdominal y la EGD reveló un esófago de apariencia normal con recuentos máximos de eosinófilos mejorados de 28, 20 y 5 por hpf en el esófago distal, medio y proximal, y una disminución de la hiperplasia de la zona basal.

Ejemplo 3

Revisión retrospectiva de múltiples pacientes

Este ejemplo detalla la eficacia y seguridad de la budesonida viscosa oral (OVB) una vez al día para inducir y mantener la remisión de la actividad de la enfermedad en niños con EE. Los resultados de este estudio muestran que en 20 niños (edad media 5,5 años) el recuento medio más alto de eosinófilos fue de 87 eos/hpf (intervalo 30-170) antes y 7 eos/hpf (intervalo 0-50, $p < 0,0001$) después de la terapia. Hubo 16 (80%) que respondieron al tratamiento, 1 que respondió en forma parcial y 3 que no respondieron. La puntuación media de síntomas disminuyó de 4,4 a 0,8 ($p < 0,0001$) y la puntuación media de endoscopia de 3,6 a 0,8 ($p < 0,0001$). No se informaron eventos adversos significativos. Los niveles matutinos de cortisol estuvieron dentro de los límites normales.

Métodos

Esta revisión retrospectiva fue aprobada por el Hospital de Niños, San Diego (CHSD) y el Programa de Protección de Investigación Humana de la Universidad de California en San Diego (UCSD). Los pacientes fueron remitidos desde las clínicas de subespecialidad del CHSD y otras instituciones a la clínica de EE. Algunos pacientes recibieron terapia previa con inhibidor de la bomba de protones, dieta de eliminación basada en pruebas de alergia en la piel o en la sangre, dieta de eliminación o propionato de fluticasona tópico solo después de que se estableció el diagnóstico de EE. Los pacientes que recibieron estas terapias, rechazaron la dieta de eliminación o no pudieron utilizar el IDM de propionato de fluticasona pero que continuaron teniendo ≥ 24 eos/hpf en la biopsia esofágica se les ofreció OVB. Se definió que los pacientes tenían sensibilización a alimentos o alérgenos aéreos si las pruebas RAST y/o punción cutánea eran positivas. No se realizaron cambios en la terapia de larga duración utilizada para tratar afecciones crónicas tales como asma o eccema y ninguno de los niños recibió tratamiento inmunomodulador concurrente. Las mediciones matutinas de cortisol solo estaban disponibles en 13 pacientes, ya que esta prueba no se realizó inicialmente de manera rutinaria.

Endoscopia y biopsia gastrointestinal superior. La endoscopia se realizó con el endoscopio Olympus P160 (por RD) y se tomaron biopsias panesofágicas, gástricas y duodenales. La esofagitis eosinofílica se diagnosticó cuando se encontraron ≥ 24 eos/hpf en al menos uno de los sitios esofágicos biopsiados. Se tomaron dos biopsias de la 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 procesaron de forma rutinaria y fueron evaluadas por un patólogo pediátrico (RN). Se contó el mayor número de eosinófilos por campo de alta potencia x 400 [Figura 1]. Se informa hiperplasia de la zona basal (BZH) cuando las células de la zona basal se extienden hacia la superficie luminal del epitelio ($> 25\%$ del grosor epitelial).

El seguimiento de la endoscopia con biopsias se tomó después de 3-4 meses de tratamiento

OVB. El recuento del número más alto de eos/hpf dentro de las biopsias determinó la respuesta a la terapia y los pacientes se clasificaron en aquellos que responden a la terapia (0-7 eos/hpf), que responden parcialmente (8-23 eos/hpf) y los que no responden (≥ 24 eos/hpf).

Se diseñó una puntuación de endoscopia de EE para comparar los hallazgos antes y después del tratamiento. Se calculó a partir de informes y fotografías del procedimiento. Cuatro categorías, (1) palidez y marcas vasculares disminuidas; (2) surco con mucosa "engrosada"; (3) placas blancas de la mucosa; (4) anillos concéntricos o estenosis. Para cada categoría, se asignó un punto si estaban involucrados 1 o 2 sitios esofágicos, y dos puntos para la

participación panesofágica. La puntuación máxima fue de 8.

Tratamiento. Los pacientes recibieron OVB a razón de 0,5 a 2 mg al día y se les indicó que no ingirieran sólidos ni líquidos durante 30 minutos después. La budesonida viscosa se preparó mezclando cada solución de Pulmicort Respules^{MR} de 0,5 mg con 5 gramos (5 paquetes) de sucralosa (Splenda^{MR}) para crear un volumen de 8-12 mL. Una Pulmicort Respule^{MR} es budesonida líquida destinada a la administración nebulizada (0,5 mg de budesonida/2 mL). No se realizaron cambios en la dieta en pacientes que ya tenían restricciones dietéticas. Todos los pacientes recibieron terapia concurrente de supresión de ácido.

Síntomas. Una puntuación de síntomas modificada basada en niños con enfermedad ácido-péptica se usa de forma rutinaria en la clínica de EE (31). 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) sangrado gastrointestinal (4 meses previos). Cada categoría obtuvo 0-2 puntos con un máximo de 14 puntos. Se otorgaron cero puntos si el síntoma estaba ausente; un punto si el síntoma fue leve, no interfirió con las actividades diarias; 2 puntos si los síntomas fueron lo suficientemente graves como para interrumpir las actividades diarias. El sangrado GI previo se consideró leve (1 punto) si no había compromiso hemodinámico asociado o anemia, y grave (2 puntos) si las hemorragias fueron múltiples, causaron anemia o requirieron transfusión de sangre.

20 Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el paquete de software estadístico NCSS. Los valores p de dos colas se calcularon mediante pruebas t pareadas para comparar las medias de los valores del paciente para eos/hpf, puntuaciones de endoscopia de EE y puntuaciones de síntomas antes y después de la terapia con budesonida. Se utilizaron pruebas t no pareadas de dos colas para comparar las variables agrupadas por los pacientes que respondieron a la terapia frente a los que no respondieron. Los coeficientes de correlación de Spearman se generaron utilizando el software GraphPad Prism. Los resultados con valores p <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Se generaron estadísticas tanto de la media como de la mediana, ambas fueron equivalentes y se presentan estadísticas de la media.

30 Resultados

Sujetos. Se llevaron a cabo revisiones de gráficos en veinte niños con una edad promedio de 5,5 años (intervalo 1,7 a 17,6 años). Quince eran caucásicos, 2 hispanos, 2 asiáticos y 1 afroamericano. Tres niños tenían retraso en el desarrollo (1 parálisis cerebral, 1 autismo, 1 síndrome de Rett) y uno tenía deficiencia leve de IgG (321 mg/dL, intervalo de referencia 423-1090 mg/dL). Ninguno tenía infección por *H. pylori*. Catorce niños tenían asma, eccema y/o rinitis alérgica, 16 tenían sensibilización a los alimentos con base en pruebas positivas de la piel y/o RAST (Tabla 1). Antes de OVB, 6 niños recibieron una dieta de restricción (3 con fórmula elemental concurrente), 5 recibieron propionato de fluticasona tópica y 5 niños recibieron terapia con inhibidor de la bomba de protones (IBP). Otros 5 niños adicionales recibieron terapia IBP con propionato de fluticasona o dieta. Todos estos niños previamente tratados tenían > 24 eos/hpf en una biopsia esofágica repetida antes de comenzar la terapia con OVB. [Tabla 1].

Los niveles medios de cortisol matutino medidos en 18 pacientes fueron de 9,5 µg/dL (intervalo de pacientes 6-17 µg/dL, intervalo normal 2-17 µg/dL). Diecisiete niños aumentaron de peso durante el tratamiento a una tasa media de 0,42 kg/mes. No se observaron efectos adversos atribuibles a OVB, excepto en un niño con baja IgG que desarrolló *Candida esofágica*.

Tratamiento. Los pacientes recibieron OVB durante una media de 3,6 meses antes de repetir la endoscopia. Quince pacientes recibieron OVB 1 mg/día, cuatro recibieron 2 mg/día y uno recibió involuntariamente 0,5 mg/día [Tabla 1]. En algunas realizaciones de la invención, se administran a un paciente 0-1 mg/día, 1-2 mg/día, 2-3 mg/día, 3-4 mg/día, 4-5 mg/día, o 5-6 mg/día de corticosteroide, por ejemplo, corticosteroides tópicos, por ejemplo, Budesonida.

Histología. Antes del tratamiento, el recuento medio más alto de eosinófilos para todos los pacientes, para todos los sitios, fue de 87 eos/hpf (95% de CI 72-103), con una media de 80 eos/hpf (95% de CI de 66-94) en el esófago distal, 53 eos/hpf 95% de CI 37-68) en el esófago medio y 43 eos/hpf (95% de CI 24-61) en el esófago proximal. El mayor recuento de eosinófilos se encontró en biopsias esofágicas distales en 14 pacientes, biopsias del esófago medio en 3 pacientes y biopsias del esófago proximal en 3 pacientes. Diez pacientes (50%) tenían BZH panesofágico. El recuento medio más alto de eosinófilos gástricos y duodenales fue de 1 eos/hpf (intervalo 0-5). Después del tratamiento, el recuento medio más alto de eosinófilos para todos los pacientes fue de 7 eos/hpf, 95% de CI 1-13, p <0,0001). Todos los pacientes tuvieron un recuento disminuido de eosinófilos con niveles medios de 9 (95% de CI 9-14) en el esófago distal, 5 (95% de CI 1-9) en el esófago medio y 2 eos/hpf (95% de CI 1-5) en el esófago proximal. Dieciséis pacientes respondieron histológicamente, 1 respondió parcialmente y 3 no respondieron (Tablas 1 y 2). No hubo diferencia en edad, altura, dosis o duración de la terapia entre los 16 que respondieron histológicamente y los 4 que respondieron parcialmente o no respondieron. Uno que respondió parcialmente había recibido 0,5 mg/día de OVB; su recuento más alto cayó de 100 a 16 eos/hpf. Los tres que no respondieron aún demostraron una mejora del 50-80% en sus recuentos más altos con el tratamiento (Tablas 1 y 2). De los 5 pacientes que no respondieron al propionato de fluticasona, 3

respondieron histológicamente, 1 respondió parcialmente y 1 no respondió al tratamiento con OVB; el que no respondió aún tuvo una caída > 70% en el recuento más alto de eosinófilos durante el tratamiento [Tabla 1].

5 La hiperplasia de la zona basal se resolvió completamente en 6 de los 10 niños con hallazgos panesofágicos. Todos estos pacientes respondieron histológicamente (Tabla 1).

10 Endoscopia gastrointestinal superior. Antes del tratamiento, la puntuación media de la endoscopia de EE para todos los pacientes fue de 3,6 (intervalo 1-6). Los hallazgos más comunes fueron palidez (90%), surco lineal (80%) y placas blancas (50%). Después del tratamiento, la puntuación media de la endoscopia de EE fue de 0,8 (intervalo 0-5). La puntuación de endoscopia de EE cayó a 0 en doce niños y mejoró en diecinueve. Once con normalización completa respondieron histológicamente y 1 no respondió (> 70% de disminución en el recuento de eosinófilos). Un niño con un puntaje de endoscopia de EE que no mejoró fue uno que no respondió histológicamente. (Tablas 1, 2, 3).

15 Puntuación de síntomas. Antes del tratamiento, la puntuación media de los síntomas para todos los pacientes fue de 4,4 y después del tratamiento cayó a 0,8 ($p < 0,0001$). Dieciocho niños tuvieron un mejor puntaje de síntomas y 11 tuvo un puntaje de 0. Ocho de estos 11 pacientes respondieron histológicamente con resolución endoscópica completa. Dos niños tuvieron puntajes de síntomas de 0 antes y después de la terapia con OVB. Aunque estos 2 niños tuvieron resolución de síntomas en la dieta de eliminación o fluticasona, la resolución histológica no ocurrió hasta después del tratamiento con OVB. Los 5 pacientes que tomaron solo terapia IBP antes de la budesonida no tuvieron una mejoría significativa de los síntomas con la terapia de supresión de ácido solamente (Tablas 1, 2, 4).

20 Hubo una correlación estadísticamente significativa entre el número de eosinófilos y las puntuaciones de endoscopia y síntomas (r de Spearman de 0,64 y 0,84 para el recuento máximo de eosinófilos y la puntuación de síntomas y endoscopia, respectivamente [$p < 0,0001$]).

25 Discusión

30 La esofagitis eosinofílica es un trastorno del esófago cada vez más reconocido (8, 14, 16, 17, 32-35). La incidencia anual de la afección se ha estimado en 1 de cada 10.000 niños (35), pero incluso este número puede subestimarse. La patogénesis de EE todavía es poco conocida; se han sugerido respuestas inmunológicas alérgicas y anormales del huésped. Las opciones de tratamiento terapéutico para EE han incluido restricción dietética/dieta elemental, corticosteroides sistémicos y tópicos (22-30). Sin embargo, actualmente no hay esteroides tópicos diseñados para la terapia farmacológica esofágica. El propionato de fluticasona ingerido dos veces al día administrado a través de un IDM es actualmente la terapia tópica más ampliamente aceptada para la EE. Sin embargo, esta terapia puede ser particularmente problemática para los niños más pequeños y aquellos con retraso en el desarrollo que es poco probable que utilicen la técnica de inhalación y deglución de manera efectiva (36). En este ejemplo, 10 de 13 niños menores de 5 años y/o con retraso en el desarrollo respondieron a la terapia con OVB. Los 3 que no respondieron aún demostraron una reducción del 50-80% en el recuento de eosinófilos esofágicos; todos tuvieron mejoría sintomática y 2 tuvieron mejoría endoscópica. Además de esto, de los 5 niños (edades 3 a 9 años) que no respondieron previamente al terapia con propionato de fluticasona ingerido, 3 tuvieron normalización histológica panesofágica con OVB y los otros 2 tuvieron una reducción > 75% en el recuento de eosinófilos esofágicos.

45 Estos datos sugieren que después de la terapia con OVB existe una fuerte correlación entre la caída en los niveles de eosinófilos esofágicos y la mejora en la puntuación de endoscopia y síntomas. Esto sugiere que estas herramientas de puntuación son medidas clínicas útiles en EE pediátrica, pero será necesario realizar más estudios prospectivos para validar estas herramientas. Dieciocho (90%) de los pacientes, incluidos los que respondieron parcialmente y uno que no respondió, habían mejorado las puntuaciones de endoscopia y todos los niños sintomáticos habían mejorado las puntuaciones de síntomas. Esto puede deberse a que el que respondió parcialmente e incluso los tres que no respondieron tuvieron una reducción del 50-80% en su mayor recuento de eosinófilos esofágicos después del tratamiento con OVB. La correlación entre la gravedad de los síntomas y la infiltración esofágica eosinofílica no siempre es tan clara. Dos niños inicialmente sintomáticos (# 7 y 13, Tabla 1) eran asintomáticos antes de la terapia con budesonida a pesar de haber continuado la infiltración eosinofílica esofágica (80-120 eos/hpf). Un niño que no respondió histológicamente a la dieta de eliminación y el otro al propionato de fluticasona tópico con terapia con IBP, ambos durante 3 meses. Estos dos niños permanecieron asintomáticos durante la terapia con budesonida. Esta disociación entre los síntomas y la enfermedad histológica no es exclusiva de estos dos pacientes del estudio. En nuestra práctica, hemos tratado a adolescentes que, habiendo respondido inicialmente sintomáticamente e histológicamente al propionato de fluticasona ingerido, no cumplieron con la terapia, afirmaron ser asintomáticos, pero en la evaluación de seguimiento de rutina tuvieron recurrencia endoscópica e histológica de la enfermedad. La razón exacta de esto sigue sin estar clara. Los niños pueden acostumbrarse a sus síntomas y no quejarse. Alternativamente, pueden ocultar sus síntomas debido a que no están dispuestos a continuar la terapia o al miedo de someterse a pruebas adicionales como la endoscopia. Otra posibilidad es que la infiltración eosinofílica no siempre cause síntomas, incluso dentro del mismo individuo. Esto podría explicar por qué algunos pacientes solo se quejan de los síntomas después de la estenosis esofágica.

65 Se cree que la mayoría de los pacientes con EE tienen una enfermedad mediada por alergia, desencadenada por alimentos y/o alérgenos aéreos (2-4). Sin embargo, el 20% de los pacientes del estudio no tenían evidencia de

sensibilización mediada por IgE a alimentos o alérgenos aéreos, y esto coincide con otras estimaciones reportadas de EE que ocurren en individuos no atópicos (17, 21, 35). Las pruebas cutáneas y de parches pueden sugerir alérgenos alimentarios causales en más de la mitad de los pacientes con EE, pero no todos responderán sintomáticamente o histológicamente a restricciones dietéticas (22). Se ha demostrado que las fórmulas a base de aminoácidos son efectivas (2, 24, 37), pero muchos niños encuentran que la fórmula no es sabrosa y a menudo requieren alimentación a través de un tubo naso-gástrico o de gastrostomía. Además, después de reintroducir nuevos alimentos a los niños en dietas elementales, los pacientes requieren repetir regularmente la endoscopia UGI para confirmar el control continuo de la inflamación. Este ejemplo muestra que los niños con EE, con y sin alergias identificables alimentarias/ alérgenos aéreos, responden bien a la terapia con OVB y la mayoría son capaces de tolerar dietas completamente normales. La dosificación de OVB se basó en las recomendaciones terapéuticas para niños asmáticos. La mayoría de los pacientes respondieron a 1 mg diariamente, pero dos pacientes necesitaron 2 mg al día antes de que se observara una respuesta. Todos los pacientes evaluados, incluidos los que tomaron OVB 2 mg al día, tenían niveles normales de cortisol por la mañana y, por lo tanto, era poco probable que tuvieran una supresión suprarrenal significativa. Esto puede deberse a que la budesonida absorbida intestinalmente sufre un rápido metabolismo hepático.

Aunque hay datos contradictorios de estudios pediátricos y con adultos, con informes de estudios negativos de pH de 24 horas en niños con EE, muchos pacientes tendrán una respuesta sintomática al menos parcial a la terapia de supresión de ácido (1, 7, 17, 30, 38). Sin embargo, la terapia de supresión de ácido por sí sola no alterará significativamente los hallazgos histológicos y la eosinofilia esofágica persistente puede conducir a un estrechamiento esofágico en el 10-30% de los casos (14, 18, 20, 21). Esta falta de respuesta histológica a la terapia con IBP en pacientes con EE se confirmó en 10 de los pacientes del estudio. Antes de iniciar a todos los pacientes con terapia con OVB, los eosinófilos eran más abundantes y la hiperplasia de la zona basal más prominente en biopsia esofágicas distales, en comparación con biopsias esofágicas medias y proximales (80, 53 y 43 eos/hpf, respectivamente para eosinófilos de tejido y 95%, 75% y 65% de biopsias para BZH, respectivamente). La razón de este predominio distal no está clara, pero lo más probable es que respalde el argumento de que GER coexiste con EE, particularmente porque BZH y la eosinofilia de tejido leve también ocurren en la esofagitis por reflujo. Por lo tanto, todos los pacientes tratados con OVB también recibieron terapia de supresión de ácido.

Estos datos sugieren que la budesonida viscosa oral sería un tratamiento efectivo y seguro para individuos, por ejemplo niños, por ejemplo, niños pequeños, con EE comprobada. Puede tener ventajas sobre otras terapias, ya que es apetecible, su volumen (8-12 mL) proporciona cobertura de la mucosa panesofágica y requiere solo una administración diaria. Un ensayo clínico más grande controlado con placebo proporcionaría más información sobre la dosificación, la eficacia y seguridad a largo plazo de este tratamiento.

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra la mayor interacción entre una composición viscosa descrita en el presente documento y el esófago en comparación con una composición oral radiomarcada preparada combinando Pulmicort Respules® (4 mL) con pertectenato de ^{99m}Tc, y diluyéndolo con solución salina a aproximadamente 7-8 mL (M0). Las composiciones M0 tienen una viscosidad de aproximadamente 1 cP a 13,2 s⁻¹. Se administró a una población de individuos sanos una composición de budesonida viscosa oral (M1) radiomarcada. La composición de budesonida viscosa oral (M1) radiomarcada se preparó en un volumen de aproximadamente 7-8 mL combinando Pulmicort Respules®, aproximadamente 10 paquetes de Splenda® y pertectenato de ^{99m}Tc, comprende aproximadamente 7% p/p de maltodextrina, y tiene una viscosidad de aproximadamente 200 cP a 13,2 s⁻¹. La composición de budesonida viscosa oral (M2) radiomarcada se preparó en un volumen de aproximadamente 7-8 mL combinando Pulmicort Respules®, 70% p/p de maltodextrina y pertectenato de ⁹⁹Tc, que tiene una viscosidad de aproximadamente 1450 cP a 13,2 s⁻¹. También se administró a una población de individuos sanos una composición de budesonida no viscosa oral no marcada. El aumento de la interacción de la composición de budesonida viscosa oral se determinó midiendo la cantidad de radiomarcador presente en el esófago después de la administración oral de la composición de budesonida viscosa oral. La Figura 4 ilustra la cantidad porcentual de composición presente en el esófago en función del tiempo después de la administración oral (midiendo la cantidad de radiomarcador presente en el esófago).

El área bajo la curva (AUCr) del porcentaje de la dosis administrada en función del tiempo (% dosis-tiempo (min)) se determinó a partir del tiempo de 50% de deglución (es decir, 50% de la dosis administrada había pasado de la boca), hasta que la actividad esofágica alcanzó su punto máximo y cayó al 10% del valor máximo. El área bajo la curva de t = 0 min a t = 1 min (AUC₀₋₁); y desde t = 0 min hasta t = 2 min (AUC₀₋₂) también se determinó. Estos resultados (incluida la relación de la muestra no viscosa a la muestra viscosa) se exponen a continuación:

Formulación	AUCr		AUC ₀₋₁		AUC ₀₋₂	
	Media geométrica	relación	Media geométrica	relación	Media geométrica	relación
M0	3,95		5,51		6,93	
M1	6,33	0,62	8,84	0,62	9,41	0,74

Formulación	AUCr		AUC ₀₋₁		AUC ₀₋₂	
	Media geométrica	relación	Media geométrica	relación	Media geométrica	relación
M2	17,67	0,22	18,91	0,29	21,94	0,32

Ejemplo 5

5 Este ejemplo ilustra el efecto sistémico reducido de la deglución de una composición oral descrita en el presente documento en comparación con la administración de una composición de corticosteroide inhalada. Se administró por vía oral (por deglución) (1) una composición que comprende 1 mg de budesonida (dos Pulmicort Respules® de 0,5 mg/2 mL) y aproximadamente 10 gramos de maltodextrina (y pequeñas cantidades de otros aditivos) (M4); y (2) una composición que comprende 1 mg de budesonida (dos Pulmicort Respules® de 0,5 mg/2 mL) diluida con agua hasta un volumen de aproximadamente 8-12 mL (M5). Se administró por inhalación (usando un nebulizador LC Plus®) 1 mg de budesonida (dos Pulmicort Respules® de 0,5 mg/2 mL) (M6). Como se ilustra en la Figura 5, la administración oral de budesonida proporcionó una disminución significativa en los valores de AUC y C_{máx}. en comparación con la administración inhalada de dosis de budesonida que tiene la misma cantidad nominal de budesonida.

Tabla 1

Características del paciente antes y después de la terapia con Budesonida (Budes.) viscosa. La respuesta del paciente se determinó mediante el recuento del conteo más alto de eosinófilos/hpf después de la budesonida viscosa y se categorizó en pacientes que responden al tratamiento (0-7 eos/hpf) pacientes que responden parcialmente al tratamiento (8-23 eos/hpf) y pacientes que no responden al tratamiento (≥ 24 eos/hpf).

Paciente	Edad meses	Resp. ***	Sexo	ΔPt ****	IGE*	Antes ** meses	IBP antes de Budes.	Dosis de Budes. meses	Recuento más alto de Eos/hpf		Hiperplasia de zona basal (sitio*)		Endoscopia Puntuación		Síntomas Puntuación	
									Budesonida	Pre/Post	Antes	Desp.	Antes	Desp.	Antes	Desp.
1	42	R	M	-0,1	F, A	ELIM (4)	No	1 mg (4)	M	70	1	Sí (P, M, D)	6	1	3	2
2	33	R	M	0,15	X		No	1 mg (3)	D	30	7	Sí (D)	1	0	7	3
3	71	R	M	0,73	F, A		Sí	1 mg (3)	D	74	0	Sí (P, D)	2	0	5	0
4	109	R	M	0,85	X	FLU (3)	Sí	1 mg (4)	M	100	2	Sí (M, D)	4	2	4	0
5	41	R	M	-0,07	F, A	ELIM (2)	Sí	1 mg (3)	D	50	0	Sí (M, D)	2	1	8	3
6	66		M		F, A	FLU (3)		1 mg (3)	P	60	50		6	1	4	3
7	88	R	M	0,5	F, A		Sí	2 mg (3)	P	50	0	Sí (M)	1	0	3	2
			M		F, A	FLU (12)	Sí	1 mg (3)	D	50	80		4	4	0	0
		R		0,375			Sí	2 mg (3)	D	80	1	Sí (P, M, D)	4	0	0	0
8	90	R	F	0,65	X		No	1 mg (4)	P	170	0	Sí (P, D)	6	1	9	0
9	41	R	M	0,18	A		Sí	1 mg (4)	P, D	70	0,0	Sí (P, M, D)	2	0	3	0
10	20	R	M	0,03	F		Sí	1 mg (4)	D	80	0	Sí (P, M, D)	4	0	3	0
11	201	R	F	0,1	A		No	2 mg (4)	D	130	0	Sí (P, M, D)	6	0	5	1
12	34	R	M	-0,15	X		No	1 mg (3)	D	100	0	Sí (P, M, D)	5	0	3	0
13	51	R	F	0,08	F	ELIM (5)	No	1 mg (6)	D	120	0	Sí (D)	2	0	0	0
14	48	R	M	1,5	F	ELIM (5)	No	1 mg (3)	D, M, P	30	0	Sí (P, M, D)	4	0	3	0

(continuación)

Paciente	Edad meses	Resp. ***	Sexo	ΔPt ****	IGE*	Antes ** meses	IBP antes de Budes. meses	Dosis de Budes. meses	Recuento más alto de Eos/hpf		Hiperplasia de zona basal (sitio*)		Endoscopia Puntuación		Síntomas Puntuación		
									Budesonida	Pre/Post	Antes	Desp.	Antes	Desp.	Antes	Desp.	Antes
15	31	R	M	0,2	F	ELIM (3)	Sí	1 mg (4)	D	100	5	Sí (P, D)	No	2	0	7	0
16	121	R	M	0,13	F, A	Sí	Sí	2 mg (3)	M	90	3	Sí (P, M, D)	Sí (P, M, D)	4	2	4	1
17	36	P	M	0,46	F, A	FLU (12)	No	0,5 mg (3)	D	100	16	Sí (M, D)	No	6	1	6	2
18	32	N	M	0,83	F	No	No	1 mg (3)	D	100	50	Sí (M, D)	Sí (P, D)	2	3	3	1
19	68	N	F	0,15	F	ELIM (2)	Sí	1 mg (4)	D	100	28	Sí (P, M, D)	Sí (P, M, D)	4	0	2	0
20	93	N	M	0,15	F, A	FLU	No	1 mg (4)	D	100	25	Sí (P, M, D)	Sí (P, M, D)	5	2	8	0

Los paciente 6 y 7 fallaron el tratamiento con 1 mg de budesonida viscosa, pero respondieron a una dosis mayor. El paciente 11 inició con 2 mg de budesonida viscosa debido a su edad y tamaño. El paciente 16 tuvo una dosis mayor de 1 mg a 2 mg de budesonida viscosa después de 1 mes porque los síntomas persistieron con una dosis menor.

*Ige específica. La sensibilización al alimento (F) o a los alérgenos aéreos (A) se determina mediante RAST o una prueba de pinchazo en la piel. X = ninguno.

**La terapia previa fue con dieta de eliminación (ELIM), propionato de fluticasona tópica y/o inhibidores de la bomba de protones (IBP).

→El sitio de afectación esofágica se divide en distal (D), media (M) y proximal (P).

***Categoría de respuesta R = Responden, N = No responden, P = Parcialmente responden

****Cambio de peso por mes

El recuento más alto de eosinófilos/hpf, presencia de hiperplasia de zona basal, los puntajes de endoscopia y síntomas se presentan como terapia con budesonida viscosa antes y después.

La puntuación máxima de endoscopia es 8 y la puntuación máxima de síntomas es 14.

Tabla 2
 Recuento de eosinófilos esofágicos antes y después de la budesonida viscosa para diferentes categorías de respuesta del paciente. Los valores medios y el error estándar de la media (SEM) en paréntesis se proporcionan para los recuentos más altos de eosinófilos esofágicos (eos/hpf) medidos en el esófago completo y en sitios diferentes

Categoría de respuesta	Esófago Eos/hpf Media (SEM)		Esófago Proximal Eos/hpf		Esófago Medio Eos/hpf		Esófago Distal Eos/hpf	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Responden N = 6	84 (9)	1,4** (0,6)	44 (11)	1* (0,5)	49 (8)	1** (0,5)	75** (8)	3 (1)
Responde parcialmente N = 1	100	20	50	20	60	ND	100	16
No responden N = 3	100 (0)	34* (8)	50 (25)	6 (2)	68 (17)	19 (4)	100 (0)	34* (8)

*p < 0,05

**p < 0,001

Las categorías sin asteriscos no alcanzan significancia estadística.

Tabla 3
Puntuaciones endoscópicas de esofagitis eosinofílica, antes y después de la terapia con budesonida viscosa, para diferentes categorías de respuesta

Categoría de respuesta	Puntuación total Media (SEM)		Palidez Media (SEM)		Arrugados Media (SEM)		Plaquetas Media (SEM)		Anillos esofágicos	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Responden N = 16	3,4 (0,4)	0,4** (0,2)	1,4 (0,2)	0,3** (0,2)	1,3 (0,2)	0,2** (0,1)	0,8 (0,2)	0* (0)	Ninguno	Ninguno
Responde parcialmente N = 1	6	1	2	0	2	1	2	0	Ninguno	Ninguno
No responden N = 3	3,7 (0,9)	1,7 (0,9)	1,7 (0,3)	0,7* (0,3)	1 (0,6)	0,3 (0,3)	1 (0,6)	0,3 (0,3)	Ninguno	Ninguno

La puntuación total máxima es 8 y la máxima para cada categoría es 2
El error estándar de la media se muestra entre paréntesis.

*p < 0,05

**p < 0,001

Las categorías sin asteriscos no alcanzan significancia estadística.

Tabla 4
Puntuación de síntomas, antes y después de la terapia con budesonida viscosa para diferentes categorías de respuesta

Categoría	Puntuación total		Acidez		Dolor		Nausea/vómito		Disfagia		Despertar nocturno		Anorexia		Sangrado del GI	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
R	4,2	0,75**	1	0,1**	0,8	0,2*	1,4	0,1**	0,2	0,1	0,2	0	0,6	0,3	Ninguno	Ninguno
N = 16	(0,6)	(0,3)	(0,2)	(0,1)	(0,2)	(0,1)	(0,2)	(0,1)	(0,1)	(1)	(0,2)	(0)	(0,2)	(0,2)	Ninguno	Ninguno
P	6	2	2	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	Ninguno	Ninguno
N = 1																
N	5,5*	0,5*	1,5	0,5	1,5	0	1,5	0	1	0	0	0	0	0	Ninguno	Ninguno
N = 3	(0,5)	(0,5)	(0,5)	(0,5)	(0,5)	(0)	(0,5)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	Ninguno	Ninguno

La puntuación total máxima es 14 y la máxima para cada categoría es 2

El error estándar de la media se muestra entre paréntesis.

*p < 0,05

**p < 0,001

Las categorías sin asteriscos no alcanzan significancia estadística.

Cat.: categoría de respuesta:

R = Responden

P = Parcialmente responden

N = No responden

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.
- 5 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.
- 10 5. Spergel J M, Beausoleil J L, Mascarenhas M, Liacouras C A. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 363-8.
6. Ruchelli E, Wenner W, Voytek T, et al. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr. Dev. Pathol.* 1999; 2: 15-8.
- 15 7. Steiner S J, Gupta S K, Croffie J M, Fitzgerald J F. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 801 -5.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 15. Straumann A, Simon H U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 418-9.
- 45 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.
- 50 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.
- 55 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.
- 60 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.
- 65 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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 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.
- 40 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.
- 45 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.
- 50 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.
- 55 42. Furuta, GT, Liacouras, CA, Collins, MH, Sandeep, KG, Justinich, C, Putnam, PE, Bonis, P, Hassall, E, Straumann, A, Rothenberg, ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-1363.
- 60 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.

5 Las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen una referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un subconjunto" incluye una pluralidad de tales subconjuntos, la referencia a "un ácido nucleico" incluye uno o más ácidos nucleicos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. El término "o" no pretende ser exclusivo de uno o los términos que designa. Por ejemplo, como se usa en una frase de la estructura "A o B" puede denotar A solo, B solo o A y B.

10 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen los mismos significados que los entendidos comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y sistema similar o equivalente a los descritos en este documento se puede usar en la práctica o prueba de la presente invención, se describen ahora los métodos, dispositivos y materiales. Todas las publicaciones mencionadas en este documento tienen el propósito de describir y divulgar los procesos, sistemas y metodologías que se informan en las publicaciones que podrían usarse en relación con la invención. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a anteceder dicha divulgación en virtud de una invención anterior.

15 Se pueden hacer modificaciones a lo anterior sin apartarse de los aspectos básicos de la invención. La invención descrita de manera ilustrativa en el presente documento puede practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos no divulgados específicamente en el presente documento. Así, por ejemplo, en cada caso en el presente documento cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede reemplazarse por cualquiera de los otros dos términos. Por lo tanto, los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, no se excluyen equivalentes de las características mostradas y descritas, o partes de las mismas, y se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención. Las realizaciones de la invención se exponen en las siguientes reivindicaciones.

20
25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de la inflamación esofágica en un niño o bebé humano mediante la administración tópica de un corticosteroide al esófago; comprendiendo la composición farmacéutica oral un corticosteroide, un vehículo líquido y maltodextrina.
2. La composición para uso de la reivindicación 1 en la que la inflamación esofágica es un trastorno inflamatorio alérgico o cáustico del esófago.
3. La composición para el uso de la reivindicación 1, en la que la inflamación esofágica se selecciona de: esofagitis eosinofílica, inflamación esofágica secundaria a ingestión cáustica/irritante, estenosis esofágica persistente/recurrente de cualquier causa e incluyendo ingestión cáustica/irritante, esofagitis inducida por píldoras y sus combinaciones.
4. La composición para uso de la reivindicación 3, en la que la inflamación esofágica es esofagitis eosinofílica.
5. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el niño humano es un individuo al que se le ha diagnosticado una enfermedad o afección seleccionada de enfermedades sistémicas, enfermedades congénitas, inflamación posquirúrgica y combinaciones de las mismas.
6. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el corticosteroide se selecciona de: aclometasona, amcinomida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida desoximetasona, dexametasona, diflurasona, diflucortolona, difluprednato, flucorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluticasona, propionato de fluticasona, fuprednido, formocortal, halcinonida, halometasona, aceponato de hidrocortisona, buteptrato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisona, prednisolona, prednilideno, remexolona, tixocortol, triamcinolona y ulobetazol, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.
7. La composición para uso de la reivindicación 6, en la que el corticosteroide es budesonida.
8. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que además comprende un edulcorante, un antioxidante, un tensioactivo, un agente tamponador o una combinación de los mismos.
9. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que tiene un volumen total de aproximadamente 2 mL a aproximadamente 20 mL.
10. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende de aproximadamente 250 µg a aproximadamente 10 mg de corticosteroide.
11. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el que:
- se administran aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 10 mg de corticosteroide por día;
 - la composición farmacéutica se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día;
 - la composición farmacéutica se administra no más de una vez al día; o
 - el corticosteroide se administra a lo largo de todo el esófago.
12. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende un excipiente potenciador de la viscosidad;
- opcionalmente en la que el excipiente que potencia la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en poli(ácido acrílico) entrecruzado, un homopolímero de carbómero, glicerina, un copolímero de carbómero, acacia (goma arábiga), agar, silicato de aluminio y magnesio, alginato de sodio, estearato de sodio, sargazo vejigoso, bentonita, carbómero, carragenano, carbopol, una celulosa, ceratonia, condro, dextrosa, furcellarano, gelatina, goma de Ghatti, goma guar, hectorita, lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de esterculia, goma de xantano, polietilenglicol, goma de tragacanto, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(metacrilato de hidroxietilo), oxipoligelatina, pectina, poligelina, povidona, carbonato de propileno, copolímero de metil vinil éter/anhidrido maleico (PVM/MA), poli(metacrilato de metoxietilo), poli(metacrilato de metoxietoxietilo), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, una carboximetilcelulosa (CMC), dióxido de silicio, polivinilpirrolidona (PVP: povidona), Splenda® y combinaciones de los mismos.
13. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la composición se formula como una suspensión, un jarabe, una dispersión, una emulsión, una solución, un líquido o una disolución.
14. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el corticosteroide está en forma de partículas.

15. La composición para uso de la reivindicación 14, en la que al menos el 95% de las partículas tienen un diámetro de menos de 10 μm .
- 5 16. La composición para uso de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en la que las partículas de corticosteroide se suspenden o dispersan en un medio acuoso.
17. La composición para uso de la reivindicación 1 que comprende entre aproximadamente 0,1 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido hasta aproximadamente 0,6 g de maltodextrina por mL de vehículo líquido.
- 10 18. La composición para uso de la reivindicación 17, en la que la composición es tixotrópica.
19. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la viscosidad de la composición es al menos 50 cP a 25 grados Celsius y una velocidad de cizallamiento de aproximadamente $13,2 \text{ s}^{-1}$.

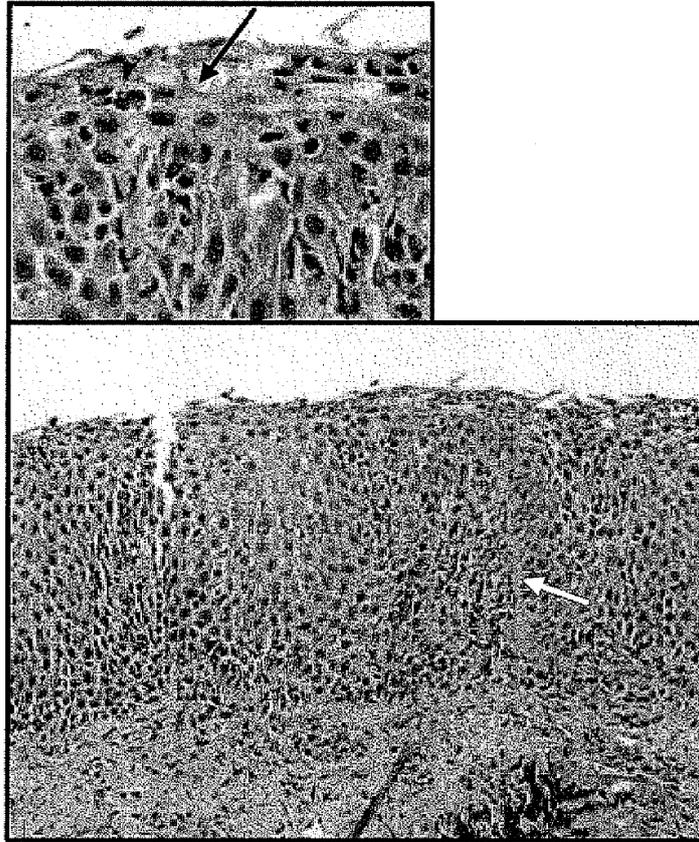


FIG. 1

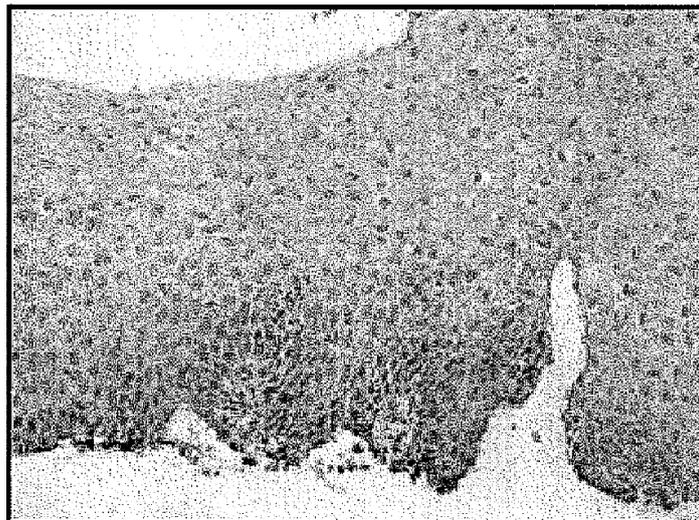


FIG. 2

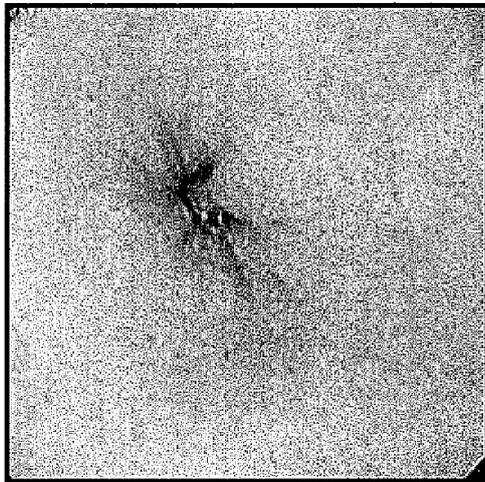
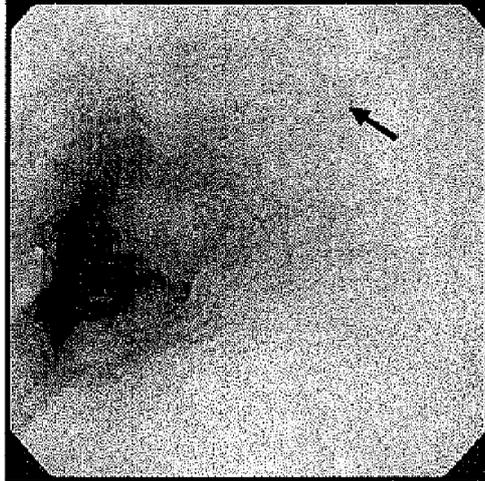


FIG. 3

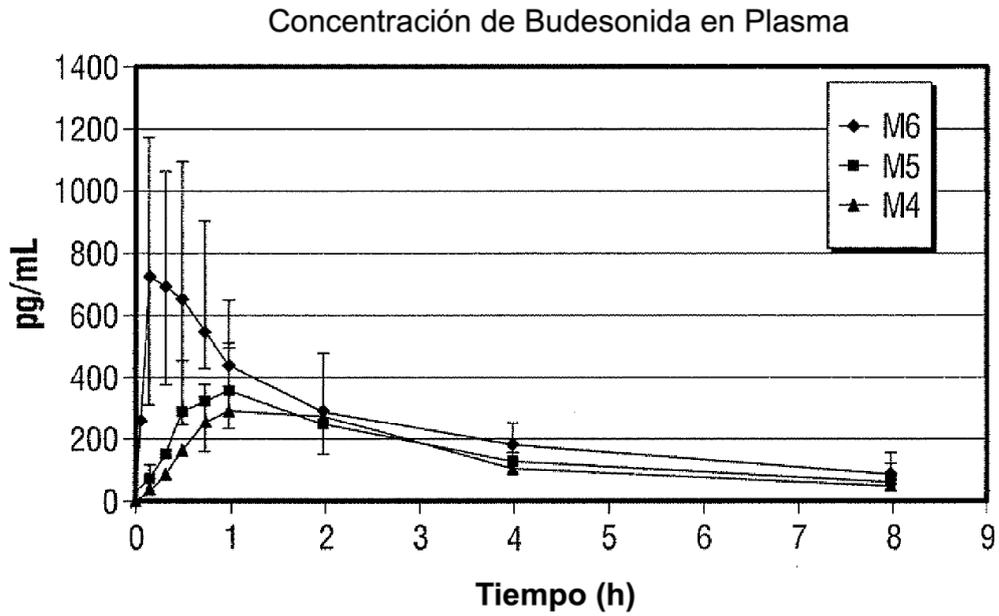


FIG. 4

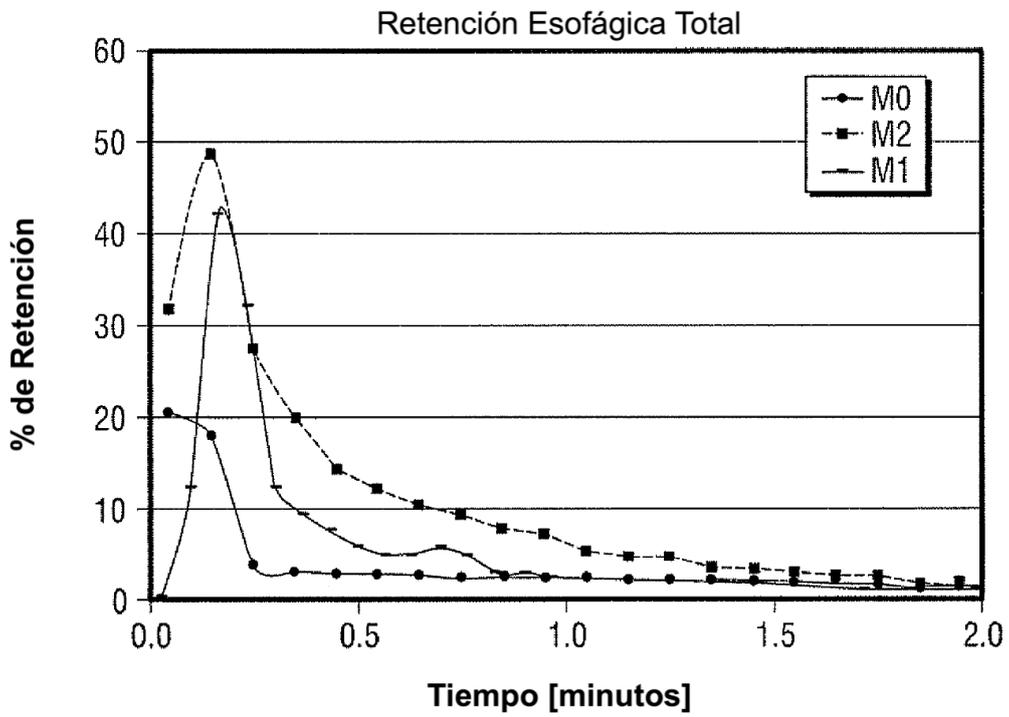


FIG. 5