



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0820081-5 A2



(22) Data do Depósito: 12/11/2008

(43) Data da Publicação Nacional: 20/04/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES CORTICOESTERÓIDES.

(51) Int. Cl.: A61K 31/573; A61P 29/00; A61K 47/38.

(30) Prioridade Unionista: 06/12/2007 US 61/012,012; 08/01/2008 US 61/015,998; 13/11/2007 US 60/987,720; 21/12/2007 US 61/015,998.

(71) Depositante(es): MERITAGE PHARMA, INC..

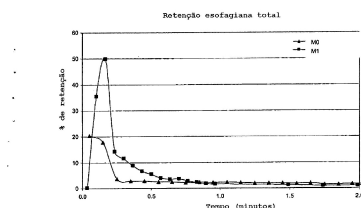
(72) Inventor(es): ELAINE PHILLIPS; MALCOLM HILL; HERMANT DESHMUKH; KEITH JOHNSON; CYNTHIA LICALSI.

(86) Pedido PCT: PCT US2008012780 de 12/11/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/064457 de 22/05/2009

(85) Data da Fase Nacional: 13/05/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES CORTICOESTERÓIDES. São aqui fornecidos métodos para o tratamento, prevenção ou alívio dos sintomas e inflamação associados às doenças inflamatórias e condições do trato gastrointestinal, por exemplo, aquelas que envolvem o esôfago. Também são aqui fornecidas composições farmacêuticas úteis para os métodos da presente invenção.



COMPOSIÇÕES CORTICOESTERÓIDES**REFERÊNCIA CRUZADA**

Este pedido reivindica o benefício do Pedido U.S. Provisório N° 60/987.720, depositado em 13 de novembro de 2007; Pedido U.S. Provisório N° 61/012.012, depositado em 06 de dezembro de 2007; Pedido U.S. Provisório N° 61/015.998, depositado em 21 de dezembro de 2007; Pedido U.S. Provisório N° 61/019.818, depositado em 08 de janeiro de 2008; Pedido U.S. Provisório N° 61/034.941, depositado em 07 de março de 2008; Pedido U.S. Provisório N° 61/035.348, depositado em 10 de março de 2008; Pedido U.S. Provisório N° 61/054.103, depositado em 16 de maio de 2008; Pedido U.S. Provisório N° 61/054.104, depositado em 16 de maio de 2008; Pedido U.S. Provisório N° 61/054.105, depositado em 16 de maio de 2008; Pedido U.S. Provisório N° 61/054.106, depositado em 16 de maio de 2008; Pedido U.S. Provisório N° 61/054.107, depositado em 16 de maio de 2008; e Pedido U.S. Provisório N° 61/090.658, depositado em 20 de agosto de 2008, cujos pedidos são aqui incorporados por referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Distúrbios inflamatórios esofagianos estão obtendo reconhecimento aumentado tanto em adultos quanto em crianças. Um exemplo é a esofagite eosinofílica (EE ou EoE), que é um distúrbio emergente, e que cresce rapidamente, caracterizado por níveis elevados de eosinófilos no esôfago, bem como por hiperplasia da zona basal. Acredita-se que a EE (ou EoE) seja provocada, pelo menos em um subconjunto de pacientes, por alergias alimentares ou exposição a alérgenos do ar (1-5, 44). O

diagnóstico de EE (ou EoE) está freqüentemente associado a outros distúrbios de hipersensibilidade, incluindo asma, rinite e outras sensibilidades alimentares e a alérgenos do ar inalados (39-40). O diagnóstico é feito freqüentemente, por exemplo, em crianças jovens e depende do achado de 15 a 20 ou mais a 24 ou mais eosinófilos por campo de grande aumento (eos/hpf) dentro de biópsias da mucosa esofagiana (6-12).

Em paralelo com outros distúrbios atópicos, a incidência de EE (ou EoE) parece estar crescendo (15, 35). O distúrbio pode se apresentar com sintomas do tipo refluxo, dor e disfagia, sintomas clínicos similares à apresentação da doença do refluxo gastresofagiano ("GERD") (42). Os sintomas de EE (ou EoE) incluem, por exemplo, dor abdominal, dor no peito, engasgo, dificuldade de deglutição, déficit de crescimento, náuseas, refluxo que não é aliviado por terapia anti-fluxo padrão, erupção cutânea ou urticária, vômitos e perda de peso. Em uma série, 15% dos pacientes com EE (ou EoE) tinham retardo do crescimento concomitante (45).

Embora a EE (ou EoE) esteja se tornando mais freqüentemente diagnosticada em todos os países em desenvolvimento (7, 8, 13-16), muitos aspectos da doença permanecem incertos, incluindo sua etiologia, história natural e terapia ideal. Os sintomas da EE (ou EoE) freqüentemente mimetizam aqueles da GERD, e incluem vômitos, disfagia, dor e impactação de alimentos (8, 14, 17-20). No entanto, os tratamentos da EE (ou EoE) e da GERD diferem, e é importante distinguir entre eles, particularmente na medida em que a EE (ou EoE) não tratada

pode estar associada ao estreitamento esofágico em 10-30% dos casos (14, 18, 20, 21). A superposição dos sintomas de GERD e EE (ou EoE) é comum; a ausência de resposta ao tratamento da GERD com PPI em alta dose pode ser um
5 indicador diagnóstico para EE (ou EoE) (42). A ocorrência comum em relação ao diagnóstico errôneo de EE (ou EoE) para GERD frequentemente resulta em tratamento retardado para pacientes com EE (ou EoE) (42).

A terapia sistêmica com esteróides de longo prazo pode
10 resultar em efeitos colaterais secundários significativos sobre o crescimento e desenvolvimento ósseo. Embora o tratamento com anticorpo monoclonal anti-IL-5 tenha sido relatado como bem sucedido na EE (ou EoE), essa terapia atualmente não é aprovada para uso em crianças (36).

15 Os tratamentos atuais incluem dietas de eliminação (22, 23) e fórmulas elementares (2, 24). A identificação dos reais alérgenos alimentares desencadeadores pode ser difícil, e as fórmulas elementares são frequentemente desagradáveis ao paladar, o que faz com que as intervenções
20 dietéticas sejam complicadas (1, 22). Técnicas improvisadas de soprar e deglutir podem ser difíceis para que os pacientes, especialmente crianças menores, e especialmente crianças com retardos do desenvolvimento, as realizem eficientemente. Isso pode fazer com que seja liberada ao
25 esôfago uma dose abaixo da eficaz um esteróide tópico.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Certas modalidades aqui apresentadas fornecem uma composição farmacêutica que compreende uma composição física e quimicamente estável que compreende:

30 a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de

corticoesteróide,

b. edetato,

c. citrato,

d. polissorbato 80,

5 e. um conservante opcional,

f. um agente flavorizante opcional,

g. um adoçante opcional,

h. pelo menos um excipiente adicional, e

i. um veículo líquido.

10 Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui fornecida é adequada para administração em dose única ou em doses múltiplas. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita está em um recipiente de múltiplas unidades e que compreende diversas doses
15 unitárias. Em algumas modalidades, uma composição aqui descrita permanece substancialmente uniforme após armazenamento. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita permanece substancialmente uniforme após armazenamento pela validade da formulação. Em
20 algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita possui uma consistência fluida, líquida, de solução, de suspensão, sólida, semi-sólida, em gel, creme, pomada, dispersível, emulsionável ou do tipo pasta. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui
25 descrita obtém ou readquire uniformidade substancial mediante agitação leve ou moderada, turbilhonamento, turbilhonamento ou agitação suave. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita obtém ou readquire uniformidade substancial mediante agitação leve
30 ou moderada, turbilhonamento, turbilhonamento ou agitação

suave. Em certas modalidades, após agitação leve ou moderada, turbilhonamento, turbilhonamento ou agitação suave, a composição farmacêutica aqui descrita permanece substancialmente uniforme por um período de tempo conveniente, incluindo, apenas como exemplo não limitante, por pelo menos 1, 2, 4, 6, 12, 18 ou 24 horas, ou 2, 3, 4, 5 ou mais dias.

Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é uma formulação de doses múltiplas. Em certas modalidades, cada dose (por exemplo, de um recipiente de múltiplas unidades contendo diversas doses da composição farmacêutica) da formulação é substancialmente uniforme entre elas. Em algumas modalidades, a primeira dose e a dose final (por exemplo, de um recipiente de múltiplas unidades contendo diversas doses da composição farmacêutica) são substancialmente uniformes.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação (por exemplo, leve ou moderada). Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente ressuspenso na composição mediante agitação leve ou moderada. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente ressuspenso na composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento. Em

algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação leve ou moderada. Em certas modalidades, uma composição

5 farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento. Em certas modalidades, é mantida a habilidade das composições aqui descritas de serem facilmente ressuspensa e/ou facilmente

10 re-dispersas após armazenamento sob condições ambientes. Em outras modalidades, o armazenamento é sob uma atmosfera inerte, temperatura aumentada e/ou umidade relativa aumentada. Em certas modalidades, é mantida a habilidade das composições aqui descritas de serem facilmente

15 ressuspensa e/ou facilmente re-dispersas após armazenamento for, apenas como exemplo não limitante, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, ou pelo tempo da validade.

Em certas modalidades, uma composição farmacêutica

20 aqui descrita não sedimenta ou se agrega durante ou após armazenamento (por exemplo, o corticoesteróide não se sedimenta e forma uma massa ou bolo sólido).

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é uma dispersão, suspensão ou solução. Em

25 certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é uma solução, exceto que substancialmente todo o corticoesteróide está disperso ou suspenso como partículas na solução (por exemplo, menos de cerca de 36 µg de budesonida estão em solução). Em algumas modalidades, o

30 (pelo menos um) excipiente não aumenta a solubilidade do

corticoesteróide no veículo líquido.

Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é um fluido não Newtoniano. Em algumas modalidades, o fluido não Newtoniano é selecionado, apenas
5 como exemplo não limitante, de um plástico, um pseudoplástico e um dilatante. Em certas modalidades, o fluido não Newtoniano é pseudoplástico. Em algumas modalidades, o fluido não Newtoniano é tixotrópico.

Em certas modalidades, o corticoesteróide é
10 topicamente ativo (por exemplo, topicamente ativo em uma superfície gastrointestinal, por exemplo, a superfície esofagiana). Em algumas modalidades, o corticoesteróide é budesonida. Em outras modalidades, o corticoesteróide é propionato de fluticasona. Em algumas modalidades, o
15 corticoesteróide é uma partícula (por exemplo, uma micropartícula ou uma nanopartícula).

Em certas modalidades, o excipiente adicional é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de celulose (incluindo derivados desta), uma ou mais maltodextrinas,
20 dextrose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetil-celulose (CMC), celulose microcristalina (MCC), carbômero e combinações destes. Em modalidades mais específicas, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende hidroxietilcelulose (HEC),
25 hidroxipropilmetil-celulose (HPMC), carboximetil-celulose (CMC), celulose microcristalina (MCC), carbômero e combinações destes, e o (pelo menos um) excipiente adicional está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 100 mg/ml. Em
30 algumas modalidades específicas, o (pelo menos um)

excipiente adicional compreende, apenas como exemplo não limitante, maltodextrina, dextrose e combinações destas, e o (pelo menos um) excipiente adicional está presente em uma quantidade de cerca de 1 mg/ml a cerca de 1,5 g/ml.

5 Em certas modalidades, o veículo líquido compreende um meio aquoso.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende partículas de corticoesteróide suspensas no meio aquoso. Em certas modalidades, as
10 partículas de corticoesteróide são micropartículas que possuem um diâmetro médio de, apenas como exemplo não limitante, cerca de 0,1 micron a cerca de 50 microns. Em algumas modalidades, pelo menos 95%, pelo menos 97%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% das partículas de
15 corticoesteróide são micropartículas que possuem um diâmetro de menos de cerca de 10 microns.

Em certas modalidades, é aqui fornecida uma composição farmacêutica em que corticoesteróide está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 1 mg/ml. Em
20 certas modalidades, a composição farmacêutica possui um volume total de cerca de 1 ml a cerca de 20 ml, cerca de 1 ml a cerca de 10 ml, cerca de 1 ml a cerca de 15 ml ou cerca de 3 ml a cerca de 7 ml, cerca de 5 ml, cerca de 10 ml, cerca de 15 ml ou cerca de 20 ml. Em modalidades
25 específicas, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende cerca de 0,1 mg a cerca de 5 mg, cerca de 0,25 mg a cerca de 5 mg, cerca de 0,3 a cerca de 2 mg ou cerca de 0,5 mg a cerca de 5 mg.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente
30 adicional compreende CMC, e o CMC está presente na

composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 30 mg/ml. Em certas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende carbômero, e o carbômero está presente na composição farmacêutica em uma
5 quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 100 mg/ml. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende HPMC, e o HPMC está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 30 mg/ml. Em certas modalidades, o (pelo menos um)
10 excipiente adicional compreende MCC, e a MCC está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 30 mg/ml. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende uma combinação de CMC e MCC, e a combinação de CMC-MCC está presente em uma
15 quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 40 mg/ml, e em que a proporção de peso misto de CMC/MCC é de cerca de 11/89. Em certas modalidades, o (pelo menos um) agente adicional compreende dextrose, e a dextrose está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 10
20 mg/ml a cerca de 1 g/ml. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) agente adicional compreende maltodextrina, e a maltodextrina está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 10 mg/ml a cerca de 1 g/ml.

Em certas modalidades, edetato está presente na
25 composição farmacêutica uma quantidade de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 25 mg/ml. Em algumas modalidades, citrato está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 30 mg/ml. Em certas modalidades, polissorbato 80 está presente na composição
30 farmacêutica em uma quantidade de 0,05 mg/ml a cerca de 1

mg/ml.

Em modalidades adicionais ou alternativas, é aqui fornecida uma composição farmacêutica que compreende:

- a. budesonida em uma quantidade de cerca de 0,02 mg/ml
- 5 a cerca de 0,75 mg/ml,
- b. edetato em uma quantidade de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 25 mg/ml,
- c. citrato em uma quantidade de cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 30 mg/ml,
- 10 d. polissorbato 80 em uma quantidade de 0,05 mg/ml a cerca de 1 mg/ml,
- e. um conservante,
- f. um agente flavorizante, um adoçante, ou uma combinação destes,
- 15 g. pelo menos um excipiente adicional, e
- h. um veículo líquido aquoso.

Em modalidades adicionais ou alternativas, é aqui fornecida uma composição farmacêutica que compreende:

- a. budesonida em uma quantidade de cerca de 0,05 mg/ml
- 20 a cerca de 0,75 mg/ml,
- b. edetato em uma quantidade de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 25 mg/ml,
- c. citrato em uma quantidade de cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 30 mg/ml,
- 25 d. polissorbato 80 em uma quantidade de 0,05 mg/ml a cerca de 1 mg/ml,
- e. um conservante,
- f. um agente flavorizante, um adoçante, ou uma combinação destes,
- 30 g. pelo menos um excipiente adicional, e

h. um veículo líquido aquoso.

Em modalidades adicionais ou alternativas, é aqui fornecida uma composição farmacêutica que compreende:

- a. budesonida em uma quantidade de cerca de 0,1 mg/ml
 - 5 a cerca de 0,75 mg/ml,
 - b. edetato em uma quantidade de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 25 mg/ml,
 - c. citrato em uma quantidade de cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 30 mg/ml,
 - 10 d. polissorbato 80 em uma quantidade de 0,05 mg/ml a cerca de 1 mg/ml,
 - e. um conservante,
 - f. um agente flavorizante, um adoçante, ou uma combinação destes,
 - 15 g. pelo menos um excipiente adicional, e
 - h. um veículo líquido aquoso.
- Em modalidades específicas, uma composição farmacêutica aqui fornecida possui um volume total de cerca de 1 ml a cerca de 20 ml.
- 20 Certas modalidades aqui apresentadas fornecem uma composição farmacêutica que compreende uma composição física e quimicamente estável que compreende:
 - a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de corticoesteróide,
 - 25 b. um conservante,
 - c. a buffer,
 - d. um agente tensoativo ou um surfactante,
 - e. um conservante opcional,
 - f. um agente flavorizante opcional,
 - 30 g. um adoçante opcional,

- h. pelo menos um excipiente adicional, e
- i. um veículo líquido.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui fornecida é adequada para administração em dose única ou em doses múltiplas. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita está em um recipiente de múltiplas unidades e que compreende diversas doses unitárias. Em algumas modalidades, uma composição aqui descrita permanece substancialmente uniforme após armazenamento. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita permanece substancialmente uniforme após armazenamento pela validade da formulação. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita possui uma consistência sólida, semi-sólida, de gel, de creme, de pomada, dispersível, emulsionável ou do tipo pasta. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita obtém ou readquire uniformidade substancial mediante agitação leve ou moderada, turbilhonamento, turbilhonamento ou agitação suave. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita obtém ou readquire uniformidade substancial mediante agitação leve ou moderada, turbilhonamento, turbilhonamento ou agitação suave. Em certas modalidades, após agitação leve ou moderada, turbilhonamento, turbilhonamento ou agitação suave, a composição farmacêutica aqui descrita permanece substancialmente uniforme por um período de tempo conveniente, incluindo, apenas como exemplo não limitante, por pelo menos 1, 2, 4, 6, 12, 18 ou 24 horas, ou 2, 3, 4, 5 ou mais dias.

Em certas modalidades, uma composição farmacêutica

aqui descrita é uma formulação de doses múltiplas. Em certas modalidades, cada dose (por exemplo, de um recipiente de múltiplas unidades contendo diversas doses da composição farmacêutica) da formulação é substancialmente
5 uniforme entre elas. Em algumas modalidades, a primeira dose e a dose final (por exemplo, de um recipiente de múltiplas unidades contendo diversas doses da composição farmacêutica) são substancialmente uniformes.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica
10 aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação (por exemplo, leve ou moderada). Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a
15 composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente ressuspenso na composição mediante agitação leve ou moderada. Em certas modalidades, uma
20 composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente ressuspenso na composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente
25 disperso por toda a composição mediante agitação leve ou moderada. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento. Em certas
30 modalidades, é mantida a habilidade das composições aqui

descritas de serem facilmente ressuspensa e/ou facilmente re-dispersas após armazenamento sob condições ambientes. Em outras modalidades, o armazenamento é sob uma atmosfera inerte, temperatura aumentada e/ou umidade relativa aumentada. Em certas modalidades, é mantida a habilidade das composições aqui descritas de serem facilmente ressuspensa e/ou facilmente re-dispersas após armazenamento for, apenas como exemplo não limitante, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, ou pelo tempo da validade.

Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita não sedimenta ou se agrega durante ou após armazenamento (por exemplo, o corticoesteróide não se sedimenta e forma uma massa ou bolo sólido).

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é uma dispersão, suspensão ou solução. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é uma solução, exceto que substancialmente todo o corticoesteróide está disperso ou suspenso como partículas na solução (por exemplo, menos de cerca de 36 µg de budesonida estão em solução). Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente não aumenta a solubilidade do corticoesteróide no veículo líquido.

Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é um fluido não Newtoniano. Em algumas modalidades, o fluido não Newtoniano é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de um plástico, um pseudoplástico e um dilatante. Em certas modalidades, o fluido não Newtoniano é pseudoplástico. Em algumas modalidades, o fluido não Newtoniano é tixotrópico.

Em certas modalidades, o corticoesteróide é topicamente ativo (por exemplo, topicamente ativo na superfície esofagiana). Em algumas modalidades, o corticoesteróide é budesonida. Em outras modalidades, o corticoesteróide é propionato de fluticasona. Em algumas modalidades, o corticoesteróide é uma partícula (por exemplo, uma micropartícula ou uma nanopartícula).

Em certas modalidades, o excipiente adicional é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de maltodextrina, dextrose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilmetil-celulose (HPMC), carboximetil-celulose (CMC), celulose microcristalina (MCC), carbômero e combinações destes. Em modalidades mais específicas, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilmetil-celulose (HPMC), carboximetil-celulose (CMC), celulose microcristalina (MCC), carbômero e combinações destes, e o (pelo menos um) excipiente adicional está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 100 mg/ml. Em algumas modalidades específicas, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende, apenas como exemplo não limitante, maltodextrina, dextrose e combinações destas, e o (pelo menos um) excipiente adicional está presente em uma quantidade de cerca de 1 mg/ml a cerca de 1,5 g/ml.

Em certas modalidades, o veículo líquido compreende um meio aquoso.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende partículas de corticoesteróide suspensas no meio aquoso. Em certas modalidades, as

partículas de corticoesteróide são micropartículas que possuem um diâmetro médio de, apenas como exemplo não limitante, cerca de 0,1 micron a cerca de 50 microns. Em algumas modalidades, pelo menos 95%, pelo menos 97%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% das partículas de corticoesteróide são micropartículas que possuem um diâmetro de menos de cerca de 10 microns.

Em certas modalidades, é aqui fornecida uma composição farmacêutica em que corticoesteróide está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 1 mg/ml. Em certas modalidades, a composição farmacêutica possui um volume total de cerca de 1 ml a cerca de 20 ml, cerca de 1 ml a cerca de 10 ml ou cerca de 3 ml a cerca de 7 ml, cerca de 5 ml ou cerca de 10 ml. Em modalidades específicas, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende cerca de 0,25 mg a cerca de 5 mg, cerca de 0,3 a cerca de 2 mg ou cerca de 0,5 mg a cerca de 5 mg.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende CMC, e o CMC está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 30 mg/ml. Em certas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende carbômero, e o carbômero está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 100 mg/ml. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende HPMC, e o HPMC está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 30 mg/ml. Em certas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende MCC, e a MCC está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 5

mg/ml a cerca de 30 mg/ml. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende uma combinação de CMC e MCC, e a combinação de CMC-MCC está presente em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 40 mg/ml, e em 5 que a proporção de peso misto de CMC/MCC é de cerca de 11/89. Em certas modalidades, o (pelo menos um) agente adicional compreende dextrose, e a dextrose está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 10 mg/ml a cerca de 1 g/ml. Em algumas modalidades, o (pelo 10 menos um) agente adicional compreende maltodextrina, e a maltodextrina está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 10 mg/ml a cerca de 1 g/ml.

Em certas modalidades, qualquer composição farmacêutica aqui descrita possui uma viscosidade tal que, 15 quando uma dose única da composição farmacêutica é administrada oralmente a um indivíduo, a composição farmacêutica reveste pelo menos parcialmente o esôfago e libera topicamente uma quantidade terapeuticamente eficaz de corticoesteróide ao esôfago. Em algumas modalidades, 20 qualquer composição farmacêutica aqui descrita possui uma característica mucoadesiva tal que, quando uma dose única da composição farmacêutica é administrada oralmente a um indivíduo, a composição farmacêutica adere à superfície do trato gastrintestinal (por exemplo, a mucosa e/ou epitélio 25 do trato gastrintestinal ou de um local específico do trato gastrintestinal, por exemplo, do esôfago) do indivíduo por um tempo suficiente para permitir a liberação tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz do corticoesteróide ao esôfago.

30 Em certas modalidades, é aqui fornecido um método de

tratamento, prevenção ou alívio de inflamação ou sintomas associados à inflamação do trato gastrointestinal que compreende a administração oral a um indivíduo de qualquer composição farmacêutica aqui descrita.

5 Em certas modalidades, é aqui fornecido um método que compreende a administração de cerca de 0,1 mg a cerca de 20 mg ou cerca de 0,3 mg a cerca de 4 mg ou cerca de 0,25 mg a cerca de 5 mg de corticoesteróide por dia.

10 Em certas modalidades, a inflamação do trato gastrointestinal é inflamação do esôfago. Em certas modalidades, a administração de uma composição farmacêutica aqui descrita é a um indivíduo que foi diagnosticado com esofagite eosinofílica, uma doença inflamatória do intestino que envolve o esôfago, doença de Crohn, doença
15 celíaca, patologia gastrointestinal proximal (por exemplo, em indivíduos que sofrem de hipofunção da vesícula biliar), inflamação gastrointestinal eosinofílica, duodenite eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagite intermediária, inflamação esofagiana secundária à
20 ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, estenoses esofagianas persistentes/recorrentes de qualquer causa e que incluem a ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, esofagite induzida por pílulas, doenças sistêmicas, doenças congênitas, inflamação pós-cirurgia, esofagite
25 intermediária, hiperplasia epitelial, hiperplasia de célula basal, papilas alongadas, vasos dilatados nas papilas, esofagite fúngica (por exemplo, *Candida*, criptococose, histoplasma *Aspergillus* etc.), esofagite viral (por exemplo, HSV, CMV, V2V), esofagite bacteriana (por exemplo,
30 tuberculose, actinomicose, sífilis), esofagite corrosiva,

esofagite por radiação, esofagite por quimioterapia, doença enxerto vs. hospedeiro, uma doença cutânea com envolvimento esofagiano (por exemplo, penfigóide bolhoso, pênfigo vulgar, epidermólise bolhosa, síndrome de Stevens-Johnson),
5 doença de Behçet, sarcoidose, esofagite idiopática, gastrite eosinofílica, doença de Menetrier, gastrite parasitária, esofagite linfocítica, esofagite associada à doença inflamatória do intestino, gastrite parasitária ou gastrenterite. Em modalidades específicas, o indivíduo
10 possui esofagite eosinofílica. Em algumas modalidades específicas, o indivíduo foi diagnosticado com doença do refluxo gastresofagiano (GERD), doença de refluxo não erosivo (NERD) ou esofagite erosiva. Em algumas modalidades, a inflamação do trato gastrintestinal é
15 inflamação do estômago e/ou do intestino delgado, por exemplo, gastrenterite.

Em certas modalidades, o indivíduo que recebe a administração de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção ou alívio de inflamação ou sintomas
20 associados à inflamação do trato gastrintestinal é uma criança ou um bebê. Em várias modalidades, a criança ou bebê tem menos de 16 anos de idade, menos de 12 anos de idade, menos de 8 anos de idade, menos de 6 anos de idade, menos de 4 anos de idade ou menos de 2 anos de idade.

25 Em algumas modalidades, é aqui fornecido um kit que compreende um recipiente de múltiplas unidades e diversas doses unitárias de uma composição farmacêutica (por exemplo, qualquer composição farmacêutica aqui descrita). Em certas modalidades, cada dose unitária da composição
30 farmacêutica compreende:

- a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de corticoesteróide,
- b. edetato,
- c. citrato,
- 5 d. polissorbato 80,
- e. um conservante opcional,
- f. um agente flavorizante opcional,
- g. um adoçante opcional,
- h. pelo menos um excipiente adicional, e
- 10 i. um veículo líquido.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende maltodextrina, dextrose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilmetil-celulose (HPMC), carboximetil-celulose (CMC), celulose

15 microcristalina (MCC), carbômero ou combinações destes.

Em certas modalidades, um kit aqui fornecido compreende uma composição farmacêutica estável que é física e quimicamente estável. Em algumas modalidades, um kit aqui fornecido compreende, apenas como exemplo não limitante,

20 cerca de 10 a cerca de 60, cerca de 14 ou cerca de 30 doses da composição farmacêutica. Em certas modalidades, um kit aqui fornecido compreende, apenas como exemplo não limitante, cerca de 50 ml a cerca de 500 ml, cerca de 150 ml, cerca de 330 ml ou cerca de 55 ml da composição

25 farmacêutica estável. Em algumas modalidades, qualquer kit aqui fornecido ainda compreende um dispositivo de medida (por exemplo, uma colher, copo, bomba, ou semelhantes) para administração da composição a um indivíduo. Em várias modalidades, o dispositivo de medida é incorporado ou

30 separado do recipiente de múltiplas unidades.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

Todas as publicações e pedidos de patente mencionados nessa especificação são aqui incorporados por referência na mesma medida como se cada publicação ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicado para ser incorporado por referência.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As novas características da invenção são apresentadas com particularidade nas reivindicações em anexo. Uma melhor compreensão das características e vantagens da presente invenção será obtida por referência à descrição detalhada a seguir que apresenta modalidades ilustrativas, nas quais os princípios da invenção são utilizados, e os desenhos que acompanham, nos quais:

A Figura 1 ilustra a quantidade percentual de composição presente no esôfago em função do tempo após administração oral (por medida da quantidade de marcador radioativo presente no esôfago).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em certas modalidades, são aqui fornecidas composições e métodos de tratamento, prevenção ou alívio de inflamação ou sintomas associados à inflamação do trato gastrointestinal, incluindo do esôfago, estômago e/ou trato digestivo. São aqui fornecidos métodos de tratamento, prevenção ou alívio, por exemplo, de inflamação esofagiana em um indivíduo. Em certas modalidades, esses métodos compreendem a administração oral ao referido indivíduo de um corticoesteróide em associação com pelo menos um excipiente.

Em algumas modalidades, é aqui fornecida uma

composição que compreende um corticoesteróide, dextrose, maltodextrina, edetato, citrato, polissorbato 80, um conservante opcional, um agente flavorizante opcional, pelo menos um excipiente adicional e um veículo líquido. Em 5 modalidades específicas, a composição compreende um conservante. Em modalidades adicionais ou alternativas, a composição compreende um agente flavorizante. Em modalidades adicionais ou alternativas, o veículo líquido é um veículo líquido aquoso (por exemplo, água) ou compreende 10 um meio aquoso. Em outras modalidades, é aqui fornecido um método para tratamento, prevenção ou alívio de inflamação ou sintomas associados à inflamação do trato gastrointestinal com uma composição. Em certas modalidades, os métodos aqui fornecidos compreendem a administração por 15 via oral a um indivíduo que dela necessita de uma composição que compreende um corticoesteróide, dextrose, maltodextrina, edetato, citrato, polissorbato 80, um conservante opcional, um agente flavorizante opcional, pelo menos um excipiente adicional e um veículo líquido. Em 20 modalidades específicas, a composição compreende um conservante. Em modalidades adicionais ou alternativas, a composição compreende um agente flavorizante. Em modalidades adicionais ou alternativas, o veículo líquido é um meio aquoso (por exemplo, água). Em certas modalidades, 25 a composição farmacêutica aqui fornecida é estável. Em modalidades específicas, a composição farmacêutica é química e/ou fisicamente estável.

Um indivíduo adequado ao tratamento com as composições aqui reveladas pode, por exemplo, ter sido diagnosticado 30 com uma doença ou condição que inclui, sem limitação,

esofagite eosinofílica, doenças inflamatórias do intestino que envolvem o esôfago, doença de Crohn, doença celíaca, patologia gastrintestinal proximal (por exemplo, em indivíduos que sofrem de hipofunção da vesícula biliar),
5 inflamação gastrintestinal eosinofílica, doença celíaca, duodenite eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagite intermediária, hiperplasia epitelial, hiperplasia de célula basal, papilas alongadas, vasos dilatados nas papilas, esofagite fúngica (por exemplo,
10 *Candida*, criptococose, histoplasma *Aspergillus* etc.), esofagite viral (por exemplo, HSV, CMV, V2V), esofagite bacteriana (por exemplo, tuberculose, actinomicose, sífilis), esofagite corrosiva, esofagite por radiação, esofagite por quimioterapia, doença enxerto vs. hospedeiro,
15 uma doença cutânea com envolvimento esofagiano (por exemplo, penfigóide bolhoso, pênfigo vulgar, epidermólise bolhosa, síndrome de Stevens-Johnson), doença de Behçet, sarcoidose, esofagite idiopática, gastrite eosinofílica, doença de Menetrier, gastrite parasitária, esofagite
20 linfocítica, esofagite associada à doença inflamatória do intestino, gastrite parasitária, inflamação esofagiana secundária à ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, estenoses esofagianas persistentes/recorrentes de qualquer causa e que incluem a ingestão de substâncias
25 cáusticas/irritantes, esofagite induzida por pílulas, doenças sistêmicas, doenças congênitas, inflamação pós-cirurgia ou gastrenterite. A composição também pode ser usada no tratamento de indivíduos diagnosticados com outros distúrbios gastrintestinais, incluindo úlceras do estômago
30 e duodenais, distúrbios de descarga ácida hiperativa, por

exemplo, síndrome de Zollinger-Ellison, e distúrbios laringeos. Em algumas modalidades, as composições ou métodos aqui revelados são usados em métodos de tratamento de indivíduos diagnosticados com outros distúrbios 5 gastrintestinais, incluindo, apenas como exemplo não limitante, esôfago de Barrett, doença do refluxo gastresofagiano (GERD), doença de refluxo não erosivo (NERD) ou esofagite erosiva. Em algumas modalidades, os métodos de tratamento, prevenção ou alívio inflamação ou 10 sintomas de inflamação incluem métodos de tratamento de qualquer um dos distúrbios gastrintestinais aqui descritos. Em certas modalidades, esses métodos compreendem a administração oral ao referido indivíduo das composições que contêm corticoesteróide aqui descritas.

15 São aqui fornecidos métodos para tratamento, prevenção e alívio de qualquer estado inflamatório crônico ou maligno que envolva o trato gastrintestinal, por exemplo, o esôfago, e resposta à terapia com esteróides. Os métodos e composições da presente invenção são úteis, por exemplo, 20 para o tratamento, prevenção e alívio de inflamação e/ou sintomas associados à esofagite eosinofílica, doenças inflamatórias do intestino que envolvem o esôfago, doença de Crohn, doença celíaca, patologia gastrintestinal proximal (por exemplo, em indivíduos que sofrem de 25 hipofunção da vesícula biliar), inflamação gastrintestinal eosinofílica, doença celíaca, duodenite eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagite intermediária, hiperplasia epitelial, hiperplasia de célula basal, papilas alongadas, vasos dilatados nas papilas, 30 esofagite fúngica (por exemplo, *Candida*, criptococose,

histoplasma *Aspergillus* etc.), esofagite viral (por exemplo, HSV, CMV, V2V), esofagite bacteriana (por exemplo, tuberculose, actinomicose, sífilis), esofagite corrosiva, esofagite por radiação, esofagite por quimioterapia, 5 obstrução eosinofílica da saída gástrica e inflamação relacionada, doença enxerto vs. hospedeiro, uma doença cutânea com envolvimento esofagiano (por exemplo, penfigóide bolhoso, pênfigo vulgar, epidermólise bolhosa, síndrome de Stevens-Johnson), doença de Behçet, sarcoidose, 10 esofagite idiopática, gastrite eosinofílica, doença de Menetrier, gastrite parasitária, esofagite linfocítica, esofagite associada à doença inflamatória do intestino, gastrite parasitária, inflamação esofagiana secundária à ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, estenoses 15 esofagianas persistentes/recorrentes de qualquer causa e que incluem a ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, esofagite induzida por pílulas, doenças sistêmicas, doenças congênitas, epidermólise bolhosa, inflamação pós-cirurgia, e gastrenterite. Os presentes métodos também são úteis para 20 o tratamento, prevenção ou alívio de sintomas e/ou inflamação associados a outras doenças ou condições do trato gastrintestinal, por exemplo, do trato gastrintestinal superior, em que é benéfico ter como alvo um local-alvo em particular, em vez de fornecer terapia 25 sistêmica. Também são aqui fornecidas composições farmacêuticas úteis nos métodos do presente pedido. Como aqui usado, inflamação e/ou sintomas associados a um distúrbio ou doença aqui revelada inclui inflamação e/ou sintomas associados, causados e/ou resultantes do distúrbio 30 ou da doença. Em algumas modalidades, é aqui fornecido um

método de redução da liberação de citocina e/ou quimiocina no trato gastrointestinal, por exemplo, no esôfago (por exemplo, na mucosa ou epitélio deste) pela administração de uma composição aqui descrita ao trato gastrointestinal (por exemplo, ao esôfago). Em certas modalidades, é fornecido um método de diminuição da migração de eosinófilos para o trato gastrointestinal (por exemplo, para o esôfago) pela administração de uma composição aqui descrita ao trato gastrointestinal (por exemplo, ao esôfago).

10 Em modalidades específicas, é aqui fornecida uma composição farmacêutica que compreende uma composição física e quimicamente estável que compreende: (a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de corticoesteróide; (b) edetato; (c) citrato; (d) polissorbato 80; (e) um conservante, um agente flavorizante, um adoçante, ou uma combinação destes; (f) pelo menos um excipiente adicional; e (g) um veículo líquido. Em modalidades específicas, essas composições são adequadas à administração em dose única ou em doses múltiplas. Em algumas modalidades específicas, é 20 aqui fornecida uma composição farmacêutica que compreende uma composição física e quimicamente estável que compreende: (a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de corticoesteróide; (b) um antioxidante; (c) um tampão; (d) um surfactante; (e) um conservante, um agente flavorizante, um adoçante, ou uma combinação destes; (f) pelo menos um excipiente adicional, e (g) um veículo líquido. Em modalidades específicas, essas formulações são adequadas à administração em dose única ou em doses múltiplas. Em modalidades mais específicas, essas composições compreendem 25 um agente flavorizante e/ou um adoçante. Em certas 30

modalidades específicas, é aqui fornecida uma composição farmacêutica que compreende uma composição física e quimicamente estável que compreende: (a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de corticoesteróide; (b) um
5 antioxidante opcional; (c) um tampão opcional; (d) um surfactante opcional; (e) um conservante opcional; (f) um agente flavorizante opcional; (g) um adoçante opcional; (h) pelo menos um excipiente adicional, e (g) um veículo opcional (por exemplo, um veículo aquoso). Em modalidades
10 específicas, essas formulações são adequadas à administração em dose única ou em doses múltiplas. Em modalidades mais específicas, essas composições compreendem um agente flavorizante e/ou um adoçante.

Como aqui usado, a menos que estabelecido de forma
15 diferente, o uso dos termos "um", "uma", "o" e "a" incluem modalidades tanto no singular quanto múltiplas. Como aqui usado, o termo "indivíduo" inclui qualquer animal. Em algumas modalidades, o animal é um mamífero. Em certas modalidades, o mamífero é um ser humano. Em modalidades
20 específicas, o ser humano é um adulto. Em outras modalidades, o ser humano é uma criança (por exemplo, uma criança com menos de 12 anos ou uma criança com menos de 6 anos). Em certas modalidades, o ser humano é um bebê. Como aqui usada, a frase "método de tratamento" ou "método para
25 tratamento" pode, em algumas modalidades, englobar métodos de prevenção, redução das incidências, fornecimento de tratamento profilático, tratamento e alívio. Como aqui usada, as frases "uma quantidade eficaz" e "uma quantidade terapeuticamente eficaz" significam uma quantidade
30 suficiente para despertar uma alteração nos sintomas de ou

inflamação associada aos distúrbios gastrintestinais, incluindo, sem limitação, inflamação esofagiana, esofagite eosinofílica, GERD, NERD ou esofagite erosiva. Como aqui usado, o termo "ou" inclui "e" e "ou".

5 Como aqui usada, a frase "tratamento de doenças inflamatórias que envolvem o esôfago" inclui o tratamento de sintomas dessas doenças e tratamento de inflamação associada às doenças.

10 Deve-se subentender que qualquer composição aqui revelada ou método que compreende a administração de uma composição aqui revelada que compreende um sal ou um ácido inclui a revelação da forma dissociada do sal ou ácido. Por exemplo, se dissolvida, carboximetilcelulose sódica pode se dissociar em sua parte ou partes catiônicas de sódio e a
15 parte aniônica de carboximetilcelulose correspondente.

Métodos e composições

Em certas modalidades, os corticoesteróides usados na presente invenção incluem esteróides tópicos que incluem, por exemplo, budesonida ou propionato de fluticasona. Em
20 algumas modalidades, os corticoesteróides são selecionados, apenas como exemplo não limitante, de aclometasona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona,
25 desonida desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolid, fluocinolona acetona, fluocinonida, fluocortin, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluticasona,
30 flupredniden, formocortal, halcinonida, halometasona,

aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona,
 butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona,
 meprednisona, metilprednisolona, aceponato de
 metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona,
 5 prednicarbato, prednisona, prednisolona, prednilideno,
 remexolona, tixocortol, triamcinolona e ulobetasol, e
 combinações, sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres
 destes. Em uma modalidade específica, o corticoesteróide é
 budesonida. Em outra modalidade, o corticoesteróide é um
 10 éster de fluticasona, por exemplo, propionato de
 fluticasona.

São aqui fornecidos métodos e composições
 farmacêuticas para o tratamento, prevenção ou alívio dos
 sintomas de, e inflamação associada com, doenças
 15 inflamatórias do trato gastrintestinal, incluindo, sem
 limitação, do trato gastrintestinal superior (por exemplo,
 do esôfago).

Em certas modalidades, um corticoesteróide (por
 exemplo, budesonida ou propionato de fluticasona) que
 20 administrado em forma oral, é liberado ao esôfago em uma
 dose eficaz para reduzir a inflamação do esôfago.

Em um aspecto, um corticoesteróide exemplar é
 budesonida, 16,17-(butilidenobis(oxi))-11,21-diidróxi-,
 (11- β ,16- α)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, ou propionato de
 25 fluticasona, S-(fluormetil)6 α ,9-diflúor-11 β -17-diidróxi-
 16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioato, 17
 propionato ou S-(fluormetil) éster de ácido
 (6 α ,11 β ,16 α ,17 β)-6,9-diflúor-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-17-
 (1-oxopropoxi)androsta-1,4-dieno-17-carbotiólico.

30 Em certas modalidades, os corticoesteróides aqui

utilizados são utilizados como partículas (por exemplo, partículas de corticoesteróide suspensas ou dispersas em um meio aquoso). Em modalidades específicas, as partículas são micropartículas. Em algumas modalidades, as micropartículas possuem um diâmetro médio de cerca de 0,1 micron a cerca de 50 microns. Em modalidades específicas, as micropartículas possuem um diâmetro médio de cerca de 1 micron a cerca de 20 microns. Em certas modalidades, pelo menos 95%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% das micropartículas possuem um diâmetro de menos de 10 microns.

Em algumas modalidades, uma composição ou formulação aqui descrita compreende menos de 50% p/p, menos de 40% p/p, menos de 30% p/p, menos de 20% p/p, menos de 10% p/p, menos de 8% p/p, menos de 6% p/p, menos de 5% p/p, menos de 4% p/p, menos de 3% p/p, menos de 2% p/p ou cerca de 2% p/p, menos de 1% p/p, menos de 0,5% p/p, menos de 0,3% p/p, menos de 0,2% p/p ou cerca de 0,2% p/p de partículas não dissolvidas. Em certas modalidades, uma composição ou formulação aqui descrita é substancialmente livre de partículas não corticoesteróide.

Em algumas modalidades, o corticoesteróide ativo aqui descrito é substituído com outro agente ativo. Em certas modalidades, o agente ativo é um agente terapêutico que visa o esôfago, por exemplo, para o tratamento de inflamação do esôfago, mucusite, câncer do esôfago, infecções (por exemplo, infecções bacterianas ou fúngicas) do esôfago, feridas e/ou contusões esofagianas, ou semelhantes. Em algumas modalidades, o agente ativo é um agente terapêutico que é absorvido sistemicamente através do esôfago. Em modalidades específicas, o agente

terapêutico que é absorvido sistemicamente através do esôfago é um agente que é degradado ou perde sua um pouco eficácia quando no estômago, por exemplo, um peptídeo terapêutico.

5 Em certas modalidades, as composições farmacêuticas aqui reveladas e aqui usadas compreendem um ou mais excipientes e/ou um ou mais agentes ativos adicionais. Excipientes úteis nesse pedido incluem, apenas como exemplo não limitante, agentes mucoadesivos, agentes de aumento da
10 viscosidade, ligantes, enchimentos (por exemplo, amido de milho), lubrificantes, solventes, agentes de suspensão, agentes flavorizantes, agentes corantes, adoçantes, conservantes, antioxidantes, agentes de tamponamento, umectantes, agentes quelantes, surfactantes, e semelhantes.
15 Como aqui usado, um agente mucoadesivo é um agente que adere a uma superfície gastrintestinal (por exemplo, aos epitélios ou à mucosa gastrintestinal).p

Excipientes adicionais são aqui descritos e são usados em quaisquer quantidades adequadas, por exemplo, como aqui
20 descrito. Antioxidantes, agentes de tamponamento e surfactantes são usados em quantidades adequadas. Em certas modalidades, a composição farmacêutica aqui fornecida é estável. Em modalidades específicas, a composição farmacêutica é química e/ou fisicamente estável.

25 São aqui descritas, em certas modalidades, composições ou formulações que compreendem um corticoesteróide (por exemplo, budesonida ou propionato de fluticasona), um ou mais excipientes que aumentam a interação da composição com uma superfície do trato gastrintestinal (por exemplo, um
30 agente que aumenta a viscosidade, o caráter mucoadesivo, a

adsorção a uma camada mucosa e/ou absorção de um agente ativo através da camada da superfície), opcionalmente um ou mais ligantes, opcionalmente um ou mais enchimentos, opcionalmente um ou mais lubrificantes, opcionalmente um ou mais solventes, opcionalmente um ou mais agentes de suspensão, opcionalmente um ou mais agentes flavorizante, opcionalmente um ou mais agentes corantes, opcionalmente um ou mais adoçantes, opcionalmente um ou mais conservantes, opcionalmente um ou mais antioxidantes, opcionalmente um ou mais agentes de tamponamento, opcionalmente um ou mais umectantes, opcionalmente um ou mais agentes quelantes e, opcionalmente, um ou mais surfactantes. Em certos casos, a superfície do trato gastrintestinal é uma mucosa e/ou epitélio do trato gastrintestinal ou de um local específico do trato gastrintestinal, por exemplo, do esôfago. Em algumas modalidades, a composição aqui descrita é uma composição farmacêutica que compreende um corticoesteróide, um antioxidante, um agente de tamponamento, um surfactante, um conservante opcional, um agente flavorizante opcional, pelo menos um excipiente adicional e, opcionalmente, água.

Conservantes incluem, apenas como exemplo não limitante, cloreto de benzalcônio, cetrimida (brometo de cetiltrimetilamônio), ácido benzóico, álcool benzílico, metil-, etil-, propil- e butil-ésteres de ácido para-hidroxibenzóico, clorexidina, clorobutanol, acetato fenilmercúrico, borato e nitrato, sorbato de potássio, benzoato de sódio, ácido sórbico, timerosal (mercuritiossalicilato), combinações destes, ou semelhantes. As composições e formulações aqui descritas opcionalmente incluem cerca de 0,1% p/p a cerca de 5% p/p,

cerca de 0,1% p/p a cerca de 3% p/p, cerca de 0,1% p/p a cerca de 1% p/p, cerca de 0,1% p/p a cerca de 0,5% p/p, cerca de 0,2% p/p de um ou mais conservantes.

Antioxidantes incluem, apenas como exemplo não
5 limitante, ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, ascorbato de sódio, sódio formaldeído sulfoxilato, sódio metabissulfito, BHT, BHA, bissulfito de sódio, vitamina E ou um derivado desta, galato de propila, edetato (EDTA) (por exemplo,
10 edetato dissódico), ácido dietilenotriaminapentaacético (DTPA), triglicolamato (NT), combinações destes, ou semelhantes. As composições e formulações aqui descritas opcionalmente incluem de cerca de 0,01% p/p a cerca de 1% p/p, cerca de 0,01% p/p a cerca de 0,5% p/p, cerca de 0,01%
15 p/p a cerca de 0,3% p/p ou cerca de 0,01% p/p a cerca de 0,1% p/p de um ou mais antioxidantes.

Agentes de tamponamento incluem, apenas como exemplo não limitante, citrato tampões (ou seja, ácido cítrico e citrato), carbonatos (por exemplo, carbonato de cálcio),
20 hidróxidos (por exemplo, hidróxido de magnésio), tampões de fosfato, tampões de acetato, combinações destes, ou semelhantes.

Umectantes incluem, apenas como exemplo não limitante, glicerina, propileno glicol, etileno glicol, gliceril
25 triacetato, polióis (por exemplo, sorbitol, xilitol, maltitol, polidextrose), e semelhantes. As composições e formulações aqui descritas opcionalmente incluem cerca de 0,1% p/p a cerca de 10% p/p, cerca de 1% p/p a cerca de 10% p/p, cerca de 1% a cerca de 8% p/p ou cerca de 5% p/p de um
30 umectante. Em certas modalidades, os umectantes inibem ou

reduzem a precipitação e/ou cristalização de um ou mais componente de uma composição ou formulação aqui descrita (por exemplo, um adoçante, agente mucoadesivo ou um agente de aumento da viscosidade).

5 Agentes quelantes incluem, apenas como exemplo não limitante, edetato (EDTA) (por exemplo, edetato dissódico), ácido dietilenotriaminapentaacético (DTPA), triglicolamato (NT), ou semelhantes. As composições e formulações aqui descritas opcionalmente incluem cerca de 0,01% p/p a cerca
10 de 0,5% p/p, cerca de 0,01% p/p a cerca de 0,3% p/p, cerca de 0,01% p/p a cerca de 0,1% p/p ou cerca de 0,05% p/p de um ou mais agentes quelantes. Em algumas modalidades, antioxidantes ou agentes quelantes (por exemplo, EDTA) estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,05 mg/ml a
15 cerca de 25 mg/ml.

Em certas modalidades, adoçantes incluem, apenas como exemplo não limitante, açúcar, glicerina, acessulfame de potássio (AceK), mono-amônio glicirrizinato (por exemplo, Magnasweet®), sacarose, lactose, glicose, frutose,
20 arabinose, xilose, ribose, manose, galactose, dextrose, sorbose, sorbitol, manitol, maltose, celobiose, xilitol e semelhantes. Em modalidades específicas, o adoçante inclui glicerina, acessulfame de potássio e mono-amônio glicirrizinato. Adoçantes são opcionalmente incluídos em
25 qualquer quantidade adequada incluindo, apenas como exemplo não limitante, cerca de 0,01% p/p a cerca de 30% p/p, cerca de 0,1% p/p a cerca de 5% p/p, cerca de 5% p/p a cerca de 20% p/p, cerca de 0,5% p/p, cerca de 0,8% p/p, cerca de 1% p/p, cerca de 6% p/p, cerca de 7% p/p, cerca de 8% p/p,
30 cerca de 9% p/p, cerca de 10% p/p, cerca de 11% p/p, cerca

de 12% p/p, cerca de 13% p/p, cerca de 14% p/p, cerca de 15% p/p, cerca de 16% p/p, cerca de 17% p/p, cerca de 18% p/p ou cerca de 19% p/p. Em algumas modalidades, agentes flavorizantes incluem, apenas como exemplo não limitante, menta, laranja, goma de mascar, hortelã, uva e cereja. Qualquer quantidade adequada de agente flavorizante é opcionalmente utilizada, incluindo, por exemplo, cerca de 0,01% p/p, cerca de 0,1% p/p, cerca de 0,2% p/p, cerca de 0,3% p/p, cerca de 0,4% p/p, cerca de 0,5% p/p, cerca de 0,6% p/p, cerca de 0,7% p/p, cerca de 0,8% p/p, cerca de 0,9% p/p, cerca de 1% p/p, até 5% p/p, até 10% p/p ou até 50% p/p. Em certas modalidades, uma composição aqui descrita possui uma quantidade reduzida de adoçante de açúcar (por exemplo, menos de 20% p/p, menos de 15% p/p, menos de 10% p/p, menos de 9% p/p, menos de 8% p/p, menos de 7% p/p, menos de 6% p/p, menos de 5% p/p, menos de 4% p/p, menos de 3% p/p, ou menos de 2% p/p) e/ou um conservante para assegurar a estabilidade da composição (por exemplo, para reduzir a proliferação microbiana). Em modalidades específicas, glicirrizinato como, por exemplo, mono-amônio glicirrizinato (por exemplo, Magnasweet®) está presente em uma quantidade de cerca de 0,01% p/p a cerca de 2,95% p/p. Em certas modalidades, agentes corantes incluem agentes amarelos (por exemplo, FD&C 5 e/ou 6), agentes vermelhos (por exemplo, FD&C Red 40, Red No. 3), azuis, ou semelhantes.

Surfactantes incluem, por exemplo, surfactantes aniônicos, catiônicos, não iônicos ou zwitteriônicos como, apenas como exemplo não limitante, polissorbato (por exemplo, polissorbato 20, polissorbato 60, polissorbato 40,

polissorbato 80, polissorbato 81, polissorbato 85, polissorbato 120), ácidos biliares ou seus sais (por exemplo, taurocolatos de sódio, desoxitaurocolatos de sódio, ácido quenodesoxicólico e ácido ursodesoxicólico),
5 ésteres de ácido graxo de nonoxinol ou polioxietileno glicol, plurônico ou poloxâmeros como, por exemplo, Pluronic F68, Pluronic L44, Pluronic LI01, combinações destes, ou semelhantes. Em modalidades específicas, o surfactante é polissorbato 80. As composições e formulações
10 aqui descritas opcionalmente incluem qualquer quantidade adequada de surfactante, por exemplo, cerca de 0,001% p/p a cerca de 0,5% p/p, cerca de 0,001% p/p a cerca de 0,3% p/p, cerca de 0,001% p/p a cerca de 0,1% p/p ou cerca de 0,01% p/p de um ou mais surfactantes.

15 Em certas modalidades, a composição aqui descrita é uma composição farmacêutica que compreende um corticoesteróide, edetato, citrato, polissorbato 80, um conservante opcional, um agente flavorizante opcional, pelo menos um excipiente adicional e, opcionalmente, água. Em
20 modalidades mais específicas, a composição compreende água. Em modalidades adicionais ou alternativas, o (pelo menos um) excipiente adicional é selecionado de celulose (incluindo derivados de celulose) dextrose, uma ou mais maltodextrinas, hidroxipropilmetil-celulose (HPMC),
25 carboximetil-celulose (CMC) (incluindo, por exemplo, carboximetil-celulose sódica (NaCMC)), celulose microcristalina (MCC), carbômero, hidroxietil celulose (HEC) e combinações destes. Em uma modalidade específica, o corticoesteróide é selecionado de budesonida, propionato de
30 fluticasona e combinações destes. Em uma modalidade mais

específica, o corticoesteróide é budesonida. Em outra modalidade específica, o corticoesteróide é propionato de fluticasona. Ainda em uma modalidade adicional, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende ou é

5 hidroxipropilmetil-celulose (HPMC). Em uma modalidade específica, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende ou é carboximetilcelulose (CMC) (incluindo, por exemplo, carboximetil-celulose sódica (NaCMC)). Em uma modalidade específica, o (pelo menos um) excipiente

10 adicional compreende ou é celulose microcristalina (MCC). Em uma modalidade específica, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende ou é carbômero (ou seja, um ácido poliacrílico entrecruzado de alto peso molecular). Em uma modalidade específica, o (pelo menos um) excipiente

15 adicional compreende ou é uma combinação de CMC e MCC.

Em modalidades específicas, um excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrointestinal ou de um local específico do trato

20 gastrointestinal, por exemplo, do esôfago) utilizado em qualquer composição ou formulação aqui descrita compreende pelo menos uma maltodextrina. Em certas modalidades, o excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo,

25 maltodextrina) está substancialmente ou pelo menos parcialmente dissolvido em um veículo líquido. Em algumas modalidades, qualquer composição ou formulação aqui descrita compreende um primeiro excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato

30 gastrointestinal (por exemplo, maltodextrina) que está

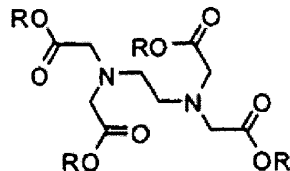
substancialmente ou pelo menos parcialmente dissolvido em um veículo líquido (ou substancialmente solúvel em saliva quando administrado oralmente) e um segundo excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal que é substancialmente insolúvel em um veículo líquido (ou na saliva quando administrado oralmente). Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica oral aqui descrita compreende menos de cerca de 0,1 g ou menos de cerca de 1 g de maltodextrina para cada ml de veículo líquido na composição farmacêutica oral. Em certos casos, uma composição ou formulação aqui descrita compreende menos de 2 g de maltodextrina/ml de composição, menos de 1,5 g de maltodextrina/ml de composição, menos de 1 g de maltodextrina/ml de composição, menos de 0,5 g de maltodextrina/ml de composição, menos de 0,25 g/ml de maltodextrina/ml de composição, cerca de 0,05 g de maltodextrina/ml de composição a cerca de 0,5 g de maltodextrina/ml de composição, cerca de 0,05 g de maltodextrina/ml de composição a cerca de 0,4 g de maltodextrina/ml de composição, cerca de 0,05 g de maltodextrina/ml de composição a cerca de 0,3 g de maltodextrina/ml de composição, cerca de 0,1 g de maltodextrina/ml de composição a cerca de 0,5 g de maltodextrina/ml de composição, cerca de 0,1 g de maltodextrina/ml de composição a cerca de 0,4 g de maltodextrina/ml de composição, cerca de 0,1 g de maltodextrina/ml de composição a cerca de 0,3 g de maltodextrina/ml de composição, cerca de 0,2 g de maltodextrina/ml de composição a cerca de 0,5 g de maltodextrina/ml de composição, cerca de 0,2 g de

maltodextrina/ml de composição a cerca de 0,4 g de maltodextrina/ml de composição ou cerca de 0,2 g de maltodextrina/ml de composição a cerca de 0,3 g de maltodextrina/ml de composição. Em algumas modalidades, 5 qualquer composição ou formulação aqui descrita compreende mais do que cerca de 7% p/p, mais do que cerca de 8% p/p, mais do que cerca de 9% p/p, mais do que cerca de 10% p/p, mais do que cerca de 11% p/p, mais do que cerca de 12% p/p, mais do que cerca de 13% p/p, mais do que cerca de 14% p/p, 10 mais do que cerca de 15% p/p, mais do que cerca de 16% p/p, mais do que cerca de 17% p/p, mais do que cerca de 18% p/p, mais do que cerca de 19% p/p, mais do que cerca de 20% p/p, mais do que cerca de 21% p/p, mais do que cerca de 22% p/p, mais do que cerca de 23% p/p, mais do que cerca de 24% p/p, 15 mais do que cerca de 25% p/p, mais do que cerca de 26% p/p, mais do que cerca de 27% p/p, mais do que cerca de 28% p/p, mais do que cerca de 29% p/p ou mais do que cerca de 30% p/p de maltodextrina. Em algumas modalidades, a maltodextrina está substancialmente dissolvida no veículo 20 líquido. Em certas modalidades, a maltodextrina possui um nível de equivalentes de dextrose (DE) maior do que 4, maior do que 5, maior do que 10, maior do que 11, maior do que 12, maior do que 13, maior do que 14, maior do que 15, cerca de 15, cerca de 4 a cerca de 10, cerca de 4 a cerca 25 de 9, cerca de 4 a cerca de 8, cerca de 4 a cerca de 7 (por exemplo, M150), cerca de 11 a cerca de 20, cerca de 12 a cerca de 19, cerca de 13 a cerca de 18, cerca de 13 a cerca de 17 (por exemplo, M440) ou cerca de 14 a cerca de 16. Em algumas modalidades, uma composição aqui descrita 30 compreende uma primeira maltodextrina e uma segunda

maltodextrina. Em modalidades específicas, a primeira maltodextrina possui um DE de cerca de 4 a cerca de 10, cerca de 4 a cerca de 9 ou cerca de 4 a cerca de 8, e a segunda maltodextrina possui um DE de cerca de 10 a cerca de 20, cerca de 12 a cerca de 19 ou cerca de 13 a cerca de 18. Em algumas modalidades, pelo menos uma maltodextrina utilizada em uma composição aqui descrita possui um peso molecular suficientemente elevado para aumentar a solubilidade de um corticoesteróide, ou para aumentar a capacidade de suspensão de uma partícula de corticoesteróide.

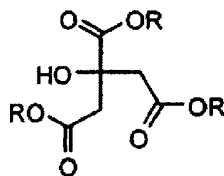
Como aqui usado, "edetato" inclui todos os compostos de Fórmula I, em que cada R é selecionado independentemente de um H e uma carga negativa (por exemplo, como um sal ou como um sal ou ácido não associado). Em certas modalidades, edetato é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de edetato dissódico, cálcio edetato, ácido etilenodiaminatetraacético, e semelhantes.

20



Fórmula I

Como aqui usado, "citrato" inclui todos os compostos de Fórmula II, em que cada R é selecionado independentemente de um H e uma carga negativa (por exemplo, como um sal ou como um sal ou ácido não associado). Em certas modalidades, citrato é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de citrato de sódio, ácido cítrico, e semelhantes.



5

Fórmula II

Em certas modalidades, adoçantes incluem, apenas como exemplo não limitante, sacarose, lactose, glicose, frutose, arabinose, xilose, ribose, manose, galactose, dextrose, sorbose, sorbitol, manitol, maltose, celobiose, xilitol e
 10 semelhantes. Em algumas modalidades, agentes flavorizantes incluem, apenas como exemplo não limitante, menta, laranja, goma de mascar, hortelã, uva e cereja.

Conservantes incluem, apenas como exemplo não limitante, cloreto de benzalcônio, metilparabeno (por
 15 exemplo, metilparabeno de sódio), propilparabeno, sorbato de potássio e benzoato de sódio. Em modalidades específicas, o conservante é sorbato de potássio.

Em certas modalidades, uma composição aqui fornecida compreende ou é preparada por combinação dos componentes
 20 apresentados em qualquer uma das Tabelas 1-13. Em várias modalidades, um ou mais de maltodextrina, dextrose, HEC, CMC, MCC, Carbômero e HPMC são aqui utilizados. As composições opcionalmente são preparadas em qualquer volume (por exemplo, qualquer volume aqui descrito) que compreenda
 25 os componentes em uma proporção como descrita em uma das Tabelas 1-13.

Tabela 1: Composição de budesonida #1

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	1 mg a 150 mg
CMC, MCC, Carbômero, HPMC	0,5 g a 10 g

e/ou HEC	
Dextrose	0 g a 100 g
Maltodextrina	0 g a 100 g
EDTA (por exemplo, edetato dissódico)	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato (por exemplo, citrato de sódio)	10 mg a 2 g
Polissorbato 80 (por exemplo, Tween 80)	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

Tabela 2: Composição de budesonida #2

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	1 mg a 150 mg
CMC, MCC, Carbômero, HPMC e/ou HEC	0 g a 10 g
Dextrose	1 g a 100 g
Maltodextrina	0 g a 100 g
EDTA (por exemplo, edetato dissódico)	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato (por exemplo, citrato de sódio)	10 mg a 2 g
Polissorbato 80 (por exemplo, Tween 80)	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional

Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

Tabela 3: Composição de budesonida #3

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	1 mg a 150 mg
CMC, MCC, Carbômero, HPMC e/ou HEC	0 g a 10 g
Dextrose	0 g a 100 g
Maltodextrina	1 g a 100 g
EDTA (por exemplo, edetato dissódico)	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato (por exemplo, citrato de sódio)	10 mg a 2 g
Polissorbato 80 (por exemplo, Tween 80)	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

Tabela 4: Composição de budesonida #4

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	0,5 mg a 2 mg
CMC e MCC (por exemplo, Avicel RC-591)	0.01 g a 0,3 g
Dextrose	0,1 g a 1 g
Maltodextrina	0,5 g a 2 g
EDTA (por exemplo, edetato	1 mg a 10 mg

dissódico)	
Ácido cítrico	0,1 mg a 100 mg
Citrato (por exemplo, citrato de sódio)	0,1 mg a 200 mg
Polissorbato 80 (por exemplo, Tween 80)	0,1 mg a 10 mg
Sabor de cereja	1 mg a 100 mg
Adoçante	100 mg a 1 g
Benzoato de sódio	1 mg a 50 mg
Sorbato de potássio	1 mg a 50 mg
Água	q.s. até 5 ml

Tabela 5: Composição de budesonida #5

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	0,5 mg a 2 mg
CMC e MCC (por exemplo, Avicel RC-591)	0,02 g a 0,6 g
Dextrose	0,2 g a 2 g
Maltodextrina	1 g a 4 g
EDTA (por exemplo, edetato dissódico)	2 mg a 20 mg
Ácido cítrico	0,2 mg a 200 mg
Citrato (por exemplo, citrato de sódio)	0,2 mg a 400 mg
Polissorbato 80 (por exemplo, Tween 80)	0,2 mg a 20 mg
Sabor de cereja	2 mg a 200 mg
Adoçante	200 mg a 2 g
Benzoato de sódio	2 mg a 100 mg
Sorbato de potássio	2 mg a 100 mg

Água	q.s. até 10 ml
------	----------------

Tabela 6: Composição de budesonida #6

Ingrediente	Quantidade (mg/ml)
Budesonida	0,01 a 0,5
CMC e MCC (por exemplo, Avicel RC-591)	2 a 100
Dextrose	10 a 500
Maltodextrina (M150)	10 a 500
EDTA (por exemplo, edetato dissódico)	0,01 a 10
Ácido cítrico	0,1 a 10
Citrato (por exemplo, citrato de sódio)	0,1 a 10
Polissorbato 80 (por exemplo, Tween 80)	0,01 a 1
Agente flavorizante (por exemplo, sabor de cereja)	0,1 a 100
Glicerina	10 a 100
Acessulfame de potássio	0,1 a 40
Magnasweet 110	0,1 a 40
Benzoato de sódio	0,1 a 10
Sorbato de potássio	0,1 a 10
Água	q.s. até 1-15 ml

Tabela 7: Composição de budesonida #7

Ingrediente	Quantidade (mg/ml)
Budesonida	cerca de 0,05 a cerca de 0,2
CMC e MCC (por exemplo, Avicel RC-591)	5 a 50
Dextrose	50 a 250

Maltodextrina (M150)	200 a 500
EDTA (por exemplo, edetato dissódico)	0,1 a 1
Ácido cítrico	0,5 a 5
Citrato (por exemplo, citrato de sódio)	0,2 a 2
Polissorbato 80 (por exemplo, Tween 80)	0,01 a 0,4
Agente flavorizante (por exemplo, sabor de cereja)	1 a 10
Glicerina	30 a 80
Acessulfame de potássio	1 a 10
Magnasweet 110	1 a 10
Benzoato de sódio	0,5 a 4
Sorbato de potássio	0,5 a 4
Água	q.s. até 1-15 ml

Tabela 8: Composição de budesonida #8

Ingrediente	Quantidade (mg/ml)	Quantidade % p/p
Budesonida	0,05	0,004
Avicel RC-591	23,6	2
Dextrose	118,0	10
Maltodextrina (M150)	306,8	26
Edetato dissódico	0,59	0,05
Ácido cítrico	1,77	0,15
Citrato de sódio	0,59	0,05
Polissorbato 80	0,12	0,01
Sabor de cereja	5,9	0,5
Glicerina	59,0	5

Acessulfame de potássio	5,9	0,5
Magnasweet 110	5,9	0,5
Benzoato de sódio	2,36	0,2
Sorbato de potássio	2,36	0,2
Água	q.s. até 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 ml	q.s. até 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 ml

Tabela 9: Composição de budesonida #9

Ingrediente	Quantidade (mg/ml)	Quantidade % p/p
Budesonida	0,2	0,17
Avicel RC-591	23,6	2
Dextrose	118	10
Maltodextrina (M150)	306,8	26
Edetato dissódico	0,59	0,05
Ácido cítrico	1,77	0,15
Citrato de sódio	0,59	0,05
Polissorbato 80	0,12	0,01
Sabor de cereja	5,9	0,5
Glicerina	59	5
Acessulfame de potássio	5,9	0,5
Magnasweet 110	5,9	0,5
Benzoato de sódio	2,36	0,2
Sorbato de potássio	2,36	0,2
Água	q.s. até 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,	q.s. até 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

	10,11, 12, 13, 14 ou 15 ml	10, 11, 12, 13, 14 ou 15 ml
--	-------------------------------	--------------------------------

Tabela 10: Composição de propionato de fluticasona #1

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	0,5 mg a 150 mg
CMC, MCC, Carbômero, HPMC e/ou HEC	0,5 g a 10 g
Dextrose	0 g a 100 g
Maltodextrina	0 g a 100 g
EDTA (por exemplo, edetato dissódico)	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato (por exemplo, citrato de sódio)	10 mg a 2 g
Polissorbato 80 (por exemplo, Tween 80)	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

Tabela 11: Composição de propionato de fluticasona #2

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	0,5 mg a 150 mg
CMC, MCC, Carbômero, HPMC e/ou HEC	0 g a 10 g
Dextrose	1 g a 100 g
Maltodextrina	0 g a 100 g
EDTA (por exemplo, edetato dissódico)	5 mg a 200 mg

Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato (por exemplo, citrato de sódio)	10 mg a 2 g
Polissorbato 80 (por exemplo, Tween 80)	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

Tabela 12: Composição de propionato de fluticasona #3

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	0,5 mg a 150 mg
CMC, MCC, Carbômero, HPMC e/ou HEC	0 g a 10 g
Dextrose	0 g a 100 g
Maltodextrina	1 g a 100 g
EDTA (por exemplo, edetato dissódico)	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato (por exemplo, citrato de sódio)	10 mg a 2 g
Polissorbato 80 (por exemplo, Tween 80)	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

Tabela 13: Composição de corticoesteróide

Ingrediente	Quantidade % p/p
-------------	------------------

Corticoesteróide	0,001 a 1
Metilparabeno de sódio	0,0001 a 0.1
Sorbitol	5 a 30
Sacarose	1 a 40
Amido de milho	1 a 10
MCC	0,1 a 5
CMC (NaCMC)	0,1 a 5
Xantana	0,001 a 1
Glicerina	0,1 a 10
Carbonato de cálcio	0 a 30
Hidróxido de magnésio	0 a 5
Cor (por exemplo, FD&C Red No. 3)	opcional
Água	q.s. até 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 ml

Em algumas modalidades, qualquer composição farmacêutica aqui descrita é estável. Em modalidades específicas, a composição farmacêutica é química e fisicamente estável. Em certas modalidades, a estabilidade química é evidenciada por uma composição farmacêutica que compreende pelo menos 80%, 90%, 95%, 98%, ou 99% da quantidade inicial ou da quantidade do rótulo de corticoesteróide contida por, apenas como exemplo não limitante, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, ou pela duração da validade. Em algumas modalidades, a estabilidade física é evidenciada por uma composição farmacêutica que é capaz de substancialmente obter uniformidade, permanecer substancialmente uniforme (por exemplo, por pelo menos 1

dia, 3 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos etc.), ou substancialmente readquirir uniformidade (por exemplo, por meio de agitação leve ou moderada após ficar intocada por 1 dia, 3 dias, 1
5 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos etc.). Em certas modalidades, a estabilidade física é evidenciada por uma composição que compreende pelo menos 80%, 90%, 95%, 98%, ou 99% da quantidade inicial ou da quantidade do rótulo de corticoesteróide e/ou agente
10 ativo adicional opcional contido por, apenas como exemplo não limitante, 2 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, ou pela duração da validade. Em certas modalidades, a uniformidade, como aqui descrita, é evidenciada pela uniformidade da dispersão das
15 partículas de corticoesteróide por toda a composição farmacêutica, a uniformidade da massa dispersa de corticoesteróide por toda a composição farmacêutica, pela uniformidade da concentração de um ou mais dos componentes na composição por toda a composição farmacêutica, e
20 semelhantes. Em certas modalidades, agitação leve ou moderada inclui, apenas como exemplo não limitante, agitação, agitação vigorosa, turbilhonamento, turbilhonamento suave, e semelhantes. Em algumas modalidades, agitação leve ou moderada inclui agitação sem
25 um aparelho especial. Em algumas modalidades, a uniformidade da composição farmacêutica refere-se à uniformidade da dose (por exemplo, cada dose liberada ou retirada da composição compreende uma quantidade substancialmente similar de corticoesteróide), ou a
30 concentração de corticoesteróide em pelo menos algumas ou

todas as doses das formulações de doses múltiplas são substancialmente similares. Em certas modalidades, substancialmente similar inclui, por exemplo, em até 20%, 15%, 10%, 7%, 5%, 3%, 2% ou 1%.

5 Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação (por exemplo, leve ou moderada). Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um
10 corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente ressuspense na composição mediante
15 agitação leve ou moderada. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente ressuspense na composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui
20 descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação leve ou moderada. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um corticoesteróide que é facilmente disperso por toda a composição mediante
25 agitação leve ou moderada após armazenamento. Em certas modalidades, é mantida a habilidade das composições aqui descritas de serem facilmente ressuspensa e/ou facilmente re-dispersas após armazenamento sob condições ambientes. Em outras modalidades, o armazenamento é sob uma atmosfera
30 inerte, temperatura aumentada e/ou umidade relativa

aumentada. Em certas modalidades, é mantida a habilidade das composições aqui descritas de serem facilmente ressuspensa e/ou facilmente re-dispersas após armazenamento for, apenas como exemplo não limitante, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, ou pelo tempo da validade.

Em algumas modalidades, qualquer composição farmacêutica aqui descrita opcionalmente compreende uma pequena quantidade de glicina, por exemplo, uma quantidade que não resulta em uma alteração substancial na viscosidade da composição.

Em algumas modalidades, uma composição aqui descrita é retida no esôfago, ou alguma porção deste, após administração oral por pelo menos 6 segundos, por pelo menos 12 segundos, por pelo menos 15 segundos, por pelo menos 30 segundos, por pelo menos 60 segundos, por pelo menos 90 segundos, por pelo menos 120 segundos, por pelo menos 3 minutos, por pelo menos 4 minutos, por pelo menos 5 minutos, por pelo menos 15 minutos ou por pelo menos 30 minutos. Em certas modalidades, a composição é retida no esôfago após administração oral por cerca de 15 segundos a cerca de 120 segundos ou por cerca de 30 a cerca de 90 segundos.

Em certas modalidades, uma composição descrita possui uma viscosidade suficiente para liberar uma quantidade eficaz da composição ao local de inflamação gastrointestinal, por exemplo, ao esôfago. Em algumas modalidades, a quantidade eficaz da composição liberada ao esôfago é uma quantidade suficiente para revestir, ou revestir parcialmente, o esôfago, e liberar a composição às

áreas afetadas, incluindo, apenas como exemplo, o esôfago inferior, a junção esôfago-estômago, o estômago e/ou o duodeno. Em certas modalidades, a viscosidade da forma de dosagem oral é tal que, quando administrada oralmente, ela
5 não é tão espessa a ponto de causar dificuldade em sua deglutição, causar engasgo ou ter paladar desagradável. Em certas modalidades, a viscosidade da forma de dosagem oral é uma viscosidade que é suficiente para fornecer exposição do corticoesteróide ao esôfago por um período de tempo
10 suficiente, de tal forma que os sintomas e/ou a inflamação associados às doenças inflamatórias que envolvem o trato gastrintestinal, incluindo o esôfago, sejam reduzidos após a administração da forma de dosagem oral que contém corticoesteróide.

15 A viscosidade, por exemplo, pode ser medida em temperatura ambiente, em torno de 20-25 graus Celsius ou em torno de 37 graus Celsius para simular a temperatura corporal. Em várias modalidades da presente invenção, a viscosidade da composição aqui descrita é qualquer
20 viscosidade adequada à liberação do corticoesteróide à porção visada e/ou inflamada do trato gastrintestinal. Em algumas modalidades, a viscosidade da composição é de pelo menos cerca de 2 centipoise (cP), pelo menos cerca de 3 cP, pelo menos cerca de 5 cP, pelo menos cerca de 10 cP, pelo
25 menos cerca de 15 cP, pelo menos cerca de 20 cP, pelo menos cerca de 25 cP, pelo menos cerca de 30 cP, pelo menos cerca de 35 cP, pelo menos cerca de 40 cP, pelo menos cerca de 50 cP, pelo menos cerca de 200 cP, ou pelo menos cerca de 225 cP. Em algumas modalidades, a viscosidade da composição é
30 de pelo menos cerca de 100 cP. Em certas modalidades, a

viscosidade da composição, medida a 25 graus Celsius, é de cerca de 50 cP a cerca de 250.000 cP, cerca de 50 cP a cerca de 70.000 cP, cerca de 50 cP a cerca de 25.000 cP, cerca de 50 cP a cerca de 10.000 cP, cerca de 50 cP a cerca de 3.000 cP ou cerca de 50 cP a cerca de 2.000 cP. Em um aspecto, a viscosidade da composição, medida a 25 graus Celsius, é de cerca de 25 centipoise (cP) a cerca de 800 cP, cerca de 50 cP a cerca de 800 ou cerca de 300 cP a cerca de 800 cP (por exemplo, medida por um viscosímetro de Brookfield). Em outro aspecto, a viscosidade da composição pode variar de cerca de 100 cP a cerca de 200 cP, cerca de 200 cP a cerca de 300 cP, cerca de 250 cP a cerca de 600 cP ou cerca de 400 cP a cerca de 600 cP. Em modalidades específicas, a viscosidade da formulação é de cerca de 30 cP, cerca de 100 cP, cerca de 200 cP, cerca de 300 cP, cerca de 400 cP, cerca de 500 cP ou cerca de 250.000 cP (por exemplo, como medida com um viscosímetro de Brookfield a 25 graus Celsius equipado com um adaptador ultra baixo).

Em algumas modalidades, a viscosidade da composição é medida em temperatura ambiente (em torno de 25 graus C) com uma taxa de cisalhamento de cerca de $13,2 \text{ s}^{-1}$. Em certas modalidades, é aqui fornecida uma composição que possui uma viscosidade sob tais condições que é de pelo menos cerca de 2 centipoise (cP), pelo menos cerca de 3 cP, pelo menos cerca de 5 cP, pelo menos cerca de 10 cP, pelo menos cerca de 15 cP, pelo menos cerca de 20 cP, pelo menos cerca de 25 cP, pelo menos cerca de 30 cP, pelo menos cerca de 35 cP, pelo menos cerca de 40 cP, pelo menos cerca de 50 cP, pelo menos cerca de 200 cP, pelo menos cerca de 225 cP, pelo menos cerca de 250 cP, pelo menos cerca de 300 cP, ou pelo

menos cerca de 400 cP. Em algumas modalidades, a viscosidade da composição sob tais condições é de cerca de 50 cP a cerca de 250.000 cP, cerca de 50 cP a cerca de 70.000 cP, cerca de 50 cP a cerca de 25.000 cP, cerca de 50 cP a cerca de 10.000 cP, cerca de 50 cP a cerca de 3.000 cP, cerca de 50 cP a cerca de 2.000 cP, cerca de 250 cP a cerca de 250.000 cP, cerca de 250 cP a cerca de 70.000 cP, cerca de 250 cP a cerca de 25.000 cP, cerca de 250 cP a cerca de 10.000 cP, cerca de 250 cP a cerca de 3.000 cP ou cerca de 250 cP a cerca de 2.000 cP. Em um aspecto, a viscosidade da composição, medida a 25 graus Celsius, é de cerca de 25 centipoise (cP) a cerca de 800 cP, cerca de 50 cP a cerca de 800 ou cerca de 300 cP a cerca de 800 cP (por exemplo, medida por um viscosímetro de Brookfield). Em outro aspecto, a viscosidade da composição sob tais condições pode variar de cerca de 100 cP a cerca de 200 cP, cerca de 200 cP a cerca de 300 cP, cerca de 250 cP a cerca de 600 cP ou cerca de 400 cP a cerca de 600 cP. Em modalidades específicas, a viscosidade da formulação medida sob tais condições é de cerca de 30 cP, cerca de 40 cP, cerca de 100 cP, cerca de 200 cP, cerca de 300 cP, cerca de 400 cP, cerca de 500 cP ou cerca de 250.000 cP.

Em algumas modalidades, a viscosidade da composição é medida em temperatura ambiente (em torno de 25 graus C) com uma taxa de cisalhamento de cerca de 15 s^{-1} (por exemplo, com uma lacuna entre o eixo e a parede da câmara de amostra de cerca de 6 mm ou maior). Em certas modalidades, é aqui fornecida uma composição que possui uma viscosidade sob tais condições que é de pelo menos cerca de 2 centipoise (cP), pelo menos cerca de 3 cP, pelo menos cerca de 5 cP,

pelo menos cerca de 10 cP, pelo menos cerca de 15 cP, pelo menos cerca de 20 cP, pelo menos cerca de 25 cP, pelo menos cerca de 30 cP, pelo menos cerca de 50 cP, pelo menos cerca de 100 cP, pelo menos cerca de 150 centipoise (cP), pelo
5 menos cerca de 160 cP, pelo menos cerca de 170 cP, pelo menos cerca de 180 cP, pelo menos cerca de 190 cP, ou pelo menos cerca de 200 cP. Em algumas modalidades, a viscosidade da composição sob tais condições é de cerca de 150 cP a cerca de 250.000 cP, 160 cP a cerca de 250.000 cP,
10 170 cP a cerca de 250.000 cP, 180 cP a cerca de 250.000 cP, ou 190 cP a cerca de 250.000 cP.

A viscosidade também pode ser determinada por qualquer método que meça a resistência ao cisalhamento oferecida pela substância ou preparação. Muitos viscosímetros estão
15 disponíveis para aqueles habilitados na técnica farmacêutica, e incluem aqueles construídos, por exemplo, por Brookfield.

Em algumas modalidades, uma composição ou formulação aqui descrita compreende um agente de aumento da
20 viscosidade que transmite à composição uma viscosidade suficiente para fornecer permanência aumentada no esôfago, enquanto também permite a migração do(s) agente(s) ativo(s) (soluto ou partículas) quando a composição é administrada oralmente a um indivíduo. Em outras palavras, em algumas
25 modalidades, a viscosidade é suficientemente alta para aumentar o tempo de permanência da composição em uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrointestinal ou de um local específico do trato gastrointestinal, por exemplo, do
30 esôfago), mas não suficientemente alta a ponto de impedir a

migração do(s) agente(s) ativo(s) dentro da composição, por exemplo, em direção à superfície do trato gastrointestinal.

Um aumento na interação da composição com a superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, esôfago) pode ser medido medindo-se o tempo de retenção do material ao longo de um comprimento de uma superfície gastrointestinal, em que o tempo de retenção é aumentado na presença dos excipientes, quando comparado em sua ausência. Como aqui usada, em certas modalidades, uma superfície gastrointestinal inclui uma mucosa gastrointestinal e/ou um epitélio gastrointestinal, todos esses termos sendo aqui usados de forma intercambiável. Em outra modalidade, uma interação aumentada pode ser medida pela diminuição de manifestações fisiológicas ou de sintomas da doença ou enfermidade a ser tratada, incluindo uma diminuição na contagem total de eosinófilos em uma amostra-alvo.

Em algumas modalidades, pelo menos 50%, pelo menos 30%, pelo menos 25%, pelo menos 20%, pelo menos 15%, pelo menos 10%, pelo menos 9%, pelo menos 8%, pelo menos 7%, pelo menos 6%, pelo menos 5%, pelo menos 4%, pelo menos 3%, pelo menos 2% ou pelo menos 1% do corticoesteróide ou da composição aqui descrita adere ou reside sobre uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago), ou alguma porção desta, por pelo menos 5 segundos, pelo menos 6 segundos, pelo menos 10 segundos, pelo menos 12 segundos, pelo menos 15 segundos, pelo menos 30 segundos, pelo menos 60 segundos, pelo menos 90 segundos, pelo menos 120 segundos, pelo menos 3 minutos, pelo menos 4 minutos, pelo menos 5 minutos, pelo menos 15 minutos, ou pelo menos 30 minutos após administração oral

(por exemplo, por bebida ou deglutição). Em certas modalidades, pelo menos 50%, pelo menos 30%, pelo menos 25%, pelo menos 20%, pelo menos 15%, pelo menos 10%, pelo menos 9%, pelo menos 8%, pelo menos 7%, pelo menos 6%, pelo menos 5%, pelo menos 4%, pelo menos 3%, pelo menos 2% ou pelo menos 1% do corticoesteróide ou da composição adere, reside ou é retido no esôfago após administração oral por cerca de 15 segundos a cerca de 120 segundos ou por cerca de 30 a cerca de 90 segundos. Em algumas modalidades, a porção da composição compreende cerca de 90% ou mais, cerca de 80% ou mais, cerca de 70% ou mais, cerca de 60% ou mais, cerca de 50% ou mais, cerca de 40% ou mais, cerca de 30% ou mais, cerca de 20% ou mais, cerca de 10% ou mais ou cerca de 5% ou mais.

Em certas modalidades, a aderência e/ou absorção de uma composição farmacêutica ou corticoesteróide aqui descrito a um local da mucosa gastrintestinal (por exemplo, esôfago) pode ser determinada por qualquer meio adequado, por exemplo, por cintilografia ou por um ensaio. Em algumas modalidades, essas determinações são realizadas *in vivo* ou *in vitro*. Em certas modalidades, a cintilografia *in vivo* pode incluir a combinação de uma composição farmacêutica aqui descrita com um radioisótopo detectável, por administração da composição marcada a um indivíduo e detecção e/ou medida da aderência ou permanência da composição farmacêutica ou corticoesteróide na superfície gastrintestinal (por exemplo, esôfago) com um dispositivo (por exemplo, uma câmera) que detecta e/ou mede a radioatividade. Em algumas modalidades, a cintilografia *in vivo* pode incluir a ligação de um corticoesteróide aqui

descrito com um radioisótopo detectável, a formulação do corticoesteróide marcado em uma composição aqui descrita, administração da composição a um indivíduo e detecção e/ou medida da aderência ou permanência da composição farmacêutica ou corticoesteróide na superfície gastrointestinal (por exemplo, esôfago) com um dispositivo (por exemplo, uma câmera) que detecta e/ou mede a radioatividade. Em certas modalidades, um ensaio *in vitro* para detecção da aderência de uma composição farmacêutica ou corticoesteróide aqui descrito a um local da mucosa gastrointestinal (por exemplo, esôfago) pode incluir a aplicação de uma composição aqui descrita a uma porção distal de uma fita de tecido da mucosa gastrointestinal (por exemplo, tecido esofagiano suíno) e submetendo-se a composição a um fluxo de saliva artificial na direção da porção distal oposta da fita. A determinação da aderência ou permanência da composição e/ou corticoesteróide pode ser feita em certo momento por detecção da quantidade de composição e/ou corticoesteróide eluída ou da quantidade de composição e/ou corticoesteróide que permanece na superfície gastrointestinal (por exemplo, esôfago).

Em certas modalidades, uma composição descrita possui uma viscosidade suficiente para liberar uma quantidade eficaz da composição ao local de sofrimento gastrointestinal, por exemplo, o esôfago. Em algumas modalidades, a quantidade eficaz da composição liberada ao esôfago é uma quantidade suficiente para revestir, ou revestir parcialmente, uma superfície do trato gastrointestinal, e liberar a composição às áreas afetadas, incluindo, apenas como exemplo, o esôfago, o esôfago

inferior, a junção esôfago-estômago, o estômago e/ou o duodeno. Em certas modalidades, a viscosidade da forma de dosagem oral é tal que, quando administrada oralmente, ela não é tão espessa a ponto de causar dificuldade em sua 5 deglutição, causar engasgo e/ou ter paladar desagradável. Em certas modalidades, a viscosidade da forma de dosagem oral é uma viscosidade que é suficiente para fornecer exposição do agente terapêutico ao esôfago por um período de tempo suficiente, de tal forma que o distúrbio ou 10 sintomas do distúrbio que envolve o trato gastrintestinal, incluindo o esôfago, são reduzidos após a administração de uma composição farmacêutica aqui descrita formulada ou como uma forma de dosagem oral. Em alguns casos em que a composição farmacêutica está em forma sólida ou semi- 15 sólida, a composição descrita possui uma viscosidade, quando misturada com saliva ou água (por exemplo, em certos casos em que a composição é formulada como um comprimido efervescente, sachê ou bebida caseira), a composição resultante possui uma viscosidade suficiente para liberar 20 uma quantidade eficaz de uma composição aqui descrita ao local de inflamação gastrintestinal, por exemplo, ao esôfago.

Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é um fluido não Newtoniano ou um fluido 25 Newtoniano. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é um fluido não Newtoniano. Em modalidades específicas, o fluido não Newtoniano é um fluido não Newtoniano plástico, pseudoplástico ou dilatante. Em algumas modalidades específicas, o fluido não 30 Newtoniano é tixotrópico. Em certas modalidades, a

composição de fluido não Newtoniano se afina com cisalhamento, e se espessa com a ausência de cisalhamento. Dessa forma, em algumas modalidades, é aqui fornecida uma composição farmacêutica fluida que é adequada para facilitar o derramamento após agitação leve ou moderada. Além disso, em algumas modalidades, é aqui fornecida uma composição farmacêutica fluida que, embora seja adequada para facilitar o derramamento após agitação leve ou moderada, se torna suficientemente viscosa mediante administração oral para permitir que a composição farmacêutica cubra pelo menos parcialmente o esôfago e libere topicamente uma quantidade terapeuticamente eficaz de corticoesteróide ao esôfago. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional é selecionado de um agente de aumento da viscosidade não Newtoniano (ou seja, um agente que fornece uma composição aqui apresentada com um caráter não Newtoniano). Agentes de aumento da viscosidade não Newtonianos incluem, apenas como exemplo não limitante, acácia (por exemplo, usada em torno de 5-10% p/p de uma composição farmacêutica aqui descrita), ácido algínico (por exemplo, cerca de 0,5-20% p/p), carbômero, CaCMC, NaCMC, carragenana (por exemplo, cerca de 0,3-12% p/p), ceratônia (por exemplo, cerca de 0,1-1% p/p), quitosina (por exemplo, cerca de 0,5-2% p/p), dióxido de silício coloidal (por exemplo, cerca de 2-10% p/p), etilcelulose (por exemplo, cerca de 5-25% p/p), gelatina, goma guar (por exemplo, cerca de 1-2,5% p/p), HEC, hidroxietilmetil celulose (por exemplo, cerca de 1-5% p/p), hidroxipropil celulose (por exemplo, cerca de 1-10% p/p), HPMC, silicato de magnésio alumínio (por exemplo, cerca de

2-10% p/p), uma ou mais maltodextrinas, metilcelulose (por exemplo, cerca de 1-2% p/p), polietileno glicol (por exemplo, cerca de 45-60% p/p), povidona (por exemplo, cerca de 10-15% p/p), saponita, alginato de sódio (por exemplo, cerca de 1-5% p/p), sacarose (por exemplo, cerca de 50-70% p/p), tragacanto (por exemplo, cerca de 0,1-2% p/p), goma xantana (por exemplo, cerca de 0,1-1% p/p), e combinações destes.

Um fluido Newtoniano pode ser descrito como um fluido cuja viscosidade é igual ao estresse de cisalhamento exercido pelo fluido dividido pelo gradiente de velocidade perpendicular à direção do cisalhamento. Em certas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional é selecionado de um agente de aumento da viscosidade Newtoniano (ou seja, um agente que fornece uma composição aqui descrita com um caráter Newtoniano). Agentes de aumento da viscosidade Newtonianos incluem, apenas como exemplo não limitante, glicerina (por exemplo, cerca de 50-80% p/p), polidextrose (por exemplo, cerca de 50-70% p/p), e combinações destes.

Em certas modalidades, após a administração de uma composição aqui descrita a uma superfície gastrointestinal (por exemplo, de uma superfície do trato gastrointestinal superior, ou do esôfago), pelo menos 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 95% por peso do corticoesteróide ou da composição administrada aderem e/ou são absorvidos a uma superfície gastrointestinal (por exemplo, de uma superfície do trato gastrointestinal superior, ou do esôfago) após pelo menos 0,08, 0,17, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ou 60 minutos após aplicação da composição à superfície gastrointestinal (por exemplo, de uma superfície do trato gastrointestinal superior, ou do esôfago). Em modalidades específicas, a superfície gastrointestinal é o local de inflamação gastrointestinal. Em modalidades específicas, após administração oral de uma composição aqui descrita ao esôfago (por exemplo, após deglutição ou ingestão na forma líquida inicial da composição), pelo menos 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 95% por peso do corticoesteróide ou da composição administrada estão presentes no esôfago (por exemplo, como medido por cintilografia gama) após pelo menos 5 segundos, 10 segundos, 15 segundos, 20 segundos, 25 segundos, 30 segundos, 40 segundos, 45 segundos, 50 segundos, ou 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ou 60 minutos após aplicação da composição ao esôfago. Em certos casos, diferenças até menores (por exemplo, aumentos) nos tempos de aderência (por exemplo, tempos de permanência) entre formulações podem resultar em resultados ou melhoras terapeuticamente significativas ou clinicamente significativas.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é suficientemente dispersível e/ou possui uma característica de fluxo apropriada em uma superfície gastrointestinal (por exemplo, em uma superfície do trato gastrointestinal superior, por exemplo, o esôfago). Em certas modalidades, a espalhabilidade e/ou característica de fluxo da composição é adequada de modo a permitir que uma composição farmacêutica ou uma dose unitária de uma

composição farmacêutica aqui descrita se espalhe através e/ou flua sobre a superfície gastrointestinal e cubra pelo menos parcialmente a superfície gastrointestinal. Em algumas modalidades, ao se cobrir pelo menos parcialmente a
5 superfície gastrointestinal, é obtida a liberação tópica do corticoesteróide ao local gastrointestinal site.

Em certas modalidades, as composições farmacêuticas aqui fornecidas são usadas para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas associados à inflamação que envolve
10 o trato gastrointestinal, incluindo o esôfago, estômago e/ou trato digestivo. Em modalidades específicas, a composição farmacêutica está em forma líquida. Formas líquidas incluem, apenas como exemplo não limitante, soluções, suspensões, xaropes, caldos, dispersões, colóides e
15 semelhantes. Em modalidades específicas, o líquido é uma suspensão. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita está em forma líquida, semi-sólida ou sólida. Em modalidades específicas, uma composição farmacêutica aqui descrita está em forma semi-sólida, por exemplo, um gel, uma matriz de gel, um creme,
20 uma pasta, ou semelhantes. Em algumas modalidades, formas semi-sólidas compreendem um veículo líquido.

Os métodos e as composições da presente invenção são usadas por indivíduos de qualquer idade. O termo
25 "indivíduo" significa qualquer animal, por exemplo, um mamífero ou, por exemplo, um ser humano, incluindo, por exemplo, pacientes que necessitam de tratamento. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano adulto. Em outras modalidades, o indivíduo é um ser humano criança ou bebê.
30 Em certas modalidades, o ser humano criança ou bebê tem

menos de 16 anos de idade, menos de 12 anos de idade, menos de 8 anos de idade, menos de 6 anos de idade, menos de 4 anos de idade ou menos de 2 anos de idade.

Formulações

5 Embora qualquer uma das composições farmacêuticas, métodos e kits aqui descritos sejam tipicamente usados em terapia para pacientes humanos, em certas modalidades, eles são usados em medicina veterinária para tratar doenças similares ou idênticas. Em algumas modalidades, as
10 composições são usadas, por exemplo, para tratar mamíferos, incluindo, sem limitação, primatas e mamíferos domesticados. Em algumas modalidades, as composições, métodos e kits são usados, por exemplo, para tratar herbívoros. As composições da presente invenção incluem
15 isômeros geométricos e ópticos.

As composições farmacêuticas adequadas para uso na presente invenção incluem composições nas quais o ingrediente ativo ou ingredientes ativos estão contidos em uma quantidade eficaz para obter seu objetivo desejado. Em
20 certas modalidades, as composições farmacêuticas aqui reveladas compreendem corticoesteróide em uma quantidade suficiente para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas associados à inflamação que envolve o trato gastrointestinal, incluindo o esôfago.

25 Em certas modalidades, a dosagem exata de corticoesteróide depende, apenas como exemplo não limitante, da forma na qual a composição é administrada, do indivíduo a ser tratado, da idade, do peso corporal e/ou da altura do indivíduo a ser tratado e/ou da preferência e
30 experiência do médico assistente. Dessa forma, em algumas

modalidades, a dosagem de corticoesteróide administrada pode variar entre aquelas aqui reveladas. Em certas modalidades, a concentração ótima do corticoesteróide na composição depende, apenas como exemplo não limitante, do corticoesteróide específico usado, das características do paciente e/ou da natureza da inflamação para a qual o tratamento é buscado. Em várias modalidades, esses fatores são determinados por aqueles habilitados na técnica médica e farmacêutica à luz da presente revelação.

10 Geralmente, uma dose terapeuticamente eficaz é desejada. Uma dose terapeuticamente eficaz refere-se à quantidade do corticoesteróide que resulta em um grau de melhora dos sintomas e/ou inflamação em relação ao estado desses sintomas e/ou inflamação antes do tratamento. As
15 formas de dosagem e os métodos de aplicação das formas de dosagem que contêm quantidades eficazes estão dentro do escopo da presente invenção. Em várias modalidades, a quantidade de corticoesteróide (por exemplo, budesonida ou propionato de fluticasona) usada em um método ou em uma
20 composição aqui descrita é de cerca de 2,5 a 400 µg/kg de peso corporal por dia ou, por exemplo, na faixa de 5 a 300 µg/kg por dia ou, por exemplo, na faixa de 5 a 200 µg/kg por dia ou, por exemplo, na faixa de 5 a 100 µg/kg por dia ou, por exemplo, na faixa de 10 a 100 µg/kg por dia ou, por
25 exemplo, na faixa de 10-50 µg/kg por dia ou, por exemplo, na faixa de 10-100 µg/kg/dia ou, por exemplo, na faixa de 5-50 µg/kg/dia ou, em uma modalidade ilustrativa na faixa de 10-60 µg/kg/dia.

Em uma modalidade ilustrativa, uma dosagem ou
30 quantidade (incluindo uma dose dividida) de

corticoesteróide é fornecida em uma composição de volume suficiente para permitir que qualquer uma das composições aqui reveladas alcance a porção do trato gastrintestinal visada e/ou inflamada, incluindo, por exemplo, o esôfago, em uma quantidade eficaz. Em algumas modalidades, a quantidade eficaz da composição liberada ao esôfago é uma quantidade suficiente para revestir ou pelo menos revestir parcialmente o esôfago, e liberar a composição às áreas afetadas, incluindo, apenas como exemplo, o esôfago inferior, a junção esôfago-estômago, o estômago e/ou o duodeno. Em certas modalidades, uma composição aqui descrita como um volume de, por exemplo, cerca de 1-20 ml ou, por exemplo, cerca de 1-50 ml ou, por exemplo, cerca de 1-40 ml ou, por exemplo, cerca de 1-30 ml ou, por exemplo, cerca de 1-25 ml ou, por exemplo, cerca de 5-25 ml ou, por exemplo, cerca de 10-20 ml ou, por exemplo, cerca de 10 ml ou, por exemplo, cerca de 15 ml ou, por exemplo, cerca de 20 ml ou, por exemplo, cerca de 1-15 ml ou, por exemplo, cerca de 1-10 ml ou, por exemplo, cerca de 2-8 ml ou, por exemplo, cerca de 3-7 ml ou, por exemplo, cerca de 4-6 ml ou, por exemplo, cerca de 5 ml ou, por exemplo, cerca de 6-14 ml ou, por exemplo, cerca de 8-12 ml ou, por exemplo, cerca de 9-11 ml ou, por exemplo, cerca de 10 ml. Em modalidades mais específicas, cerca de 0,05 mg a cerca de 20 mg, cerca de 0,05 mg a cerca de 10 mg, cerca de 0,1 mg a cerca de 10 mg, 0,25 mg a cerca de 6 mg, cerca de 0,25 mg, cerca de 0,375 mg, cerca de 0,5 mg, cerca de 0,75 mg, cerca de 1 mg, cerca de 1,25 mg, cerca de 1,5 mg ou cerca de 2 mg de corticoesteróide (por exemplo, budesonida) são formulados em uma dose única ou unitária de uma composição

farmacêutica aqui descrita, a dose única ou unitária tendo um volume total de cerca de 10-20 ml ou, por exemplo, cerca de 10 ml ou, por exemplo, cerca de 15 ml ou, por exemplo, cerca de 20 ml ou, por exemplo, cerca de 1-15 ml ou, por exemplo, cerca de 1-10 ml ou, por exemplo, cerca de 2-8 ml ou, por exemplo, cerca de 3-7 ml ou, por exemplo, cerca de 4-6 ml ou, por exemplo, cerca de 5 ml ou, por exemplo, cerca de 6-14 ml ou, por exemplo, cerca de 8-12 ml ou, por exemplo, cerca de 9-11 ml ou, por exemplo, cerca de 10 ml.

10 Como aqui discutido, "líquido" engloba caldos, soluções, suspensões, dispersões ou qualquer combinação destes, dependendo das solubilidades e quantidades dos componentes individuais e dos veículos e solventes usados. Em algumas modalidades, uma dosagem palatável apropriada está em um

15 volume suficiente para revestir ou pelo menos revestir parcialmente o esôfago e, em uma modalidade ilustrativa, o volume é suficiente para revestir ou pelo menos revestir parcialmente o esôfago e liberar o corticoesteróide às áreas afetadas, incluindo, apenas como exemplo, o esôfago inferior, a junção esôfago-estômago, o estômago e/ou o

20 duodeno. A composição pode ser liberada, por exemplo, quatro vezes ao dia, três vezes ao dia, duas vezes ao dia, uma vez ao dia, em dias alternados, três vezes por semana, duas vezes por semana ou uma vez por semana. A dosagem

25 pode, por exemplo, ser dividida em múltiplas doses ao longo do dia, ou ser fornecida, por exemplo, em quatro, três, duas ou uma dose ao dia. Em certos casos, a administração mais freqüente (por exemplo, duas vezes ao dia versus uma vez ao dia) permite uma terapia global mais curta ou um

30 início mais rápido da resolução de sintomas. Em um exemplo

ilustrativo, a dose é fornecida uma vez ao dia.

Em certas modalidades, uma dose ou composição aqui descrita é administrada com alimentos. Em algumas modalidades, uma dose ou composição aqui descrita é administrada sem alimentos. Em certas modalidades, uma dose ou composição aqui descrita é administrada em uma ração ou em jejum. Em algumas modalidades, uma dose ou composição aqui descrita é administrada pela manhã, à tarde, à noite, ou uma combinação destes. Em algumas modalidades, a dose é administrada à noite. Em outro aspecto, a dose é administrada cerca de 30 minutos antes de dormir, sem a ingestão de alimentos ou água após a administração das composições aqui apresentadas. Ainda em outra modalidade da presente invenção, a dose é administrada antes da hora de dormir, em que após a administração da composição, o paciente ou indivíduo está em uma posição substancialmente supina por pelo menos 30 minutos, pelo menos 1 hora, pelo menos 2 horas, pelo menos 4 horas ou pelo menos 8 horas.

Em algumas modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento, prevenção ou alívio de inflamação ou sintomas associados à inflamação do trato gastrintestinal, por exemplo, do esôfago, que compreende a administração a um indivíduo que dela necessita de uma dose única unitária de uma composição farmacêutica aqui descrita de um recipiente multidoses. Em modalidades específicas, a administração de uma dose única unitária de um recipiente multidoses compreende (1) agitação de um recipiente multidoses, o recipiente multidoses compreendendo pelo menos uma dose unitária de uma composição farmacêutica aqui descrita; (2) derramamento (ou de algum outro modo, dispensa) de uma dose

única unitária do recipiente multidoses em um dispositivo de administração (por exemplo, um dispositivo adequado à administração a um indivíduo humano como, por exemplo, uma colher, copo ou seringa); e (3) administração da dose única unitária ao indivíduo que dela necessita. Em modalidades mais específicas, a agitação do recipiente multidoses ocorre até que o fluido nele contido possua uma viscosidade adequada ao derramamento (por exemplo, derramamento fácil). Em algumas modalidades específicas, o processo ainda compreende a espera após o derramamento da dose única unitária e antes da administração da dose única unitária ao indivíduo que dela necessita. Em modalidades específicas, o tempo de espera é um tempo suficiente para permitir que a viscosidade da composição obtenha um nível desejado, por exemplo, uma viscosidade para aumentar as capacidades de revestimento da composição. Em algumas modalidades, o tempo de espera é de, por exemplo, cerca de 3 segundos, ou mais; cerca de 5 segundos, ou mais; cerca de 10 segundos, ou mais; cerca de 15 segundos, ou mais; cerca de 20 segundos, ou mais; cerca de 25 segundos, ou mais; cerca de 30 segundos, ou mais; cerca de 40 segundos, ou mais; cerca de 45 segundos, ou mais; cerca de 50 segundos, ou mais; ou cerca de 60 segundos, ou mais. Em outras modalidades específicas, a composição é administrada imediatamente após o derramamento da composição no dispositivo de administração. Em algumas modalidades, o processo compreende a agitação vigorosa do recipiente multidoses.

Em algumas modalidades, o tratamento inicial continua, por exemplo, por cerca de 3 dias a 2 semanas para uma condição aguda, ou cerca de 4 semanas a cerca de 16 semanas

para uma condição crônica, ou cerca de 8 semanas a cerca de 12 semanas para uma condição crônica. Em várias modalidades, é necessária uma terapia mais longa como, por exemplo, terapia similar à terapia crônica para asma persistente. Em alguns aspectos da presente invenção, os pacientes devem ser tratados, por exemplo, por até 6 meses ou até um ano. Em certos aspectos, tratamentos de manutenção duram até um ano ou mais. Em algumas modalidades, os pacientes são tratados em um esquema de manutenção ou em um esquema de acordo com a necessidade durante um episódio problemático, dependendo da gravidade da condição. Em certas modalidades, os pacientes são tratados em um esquema de tratamento rotatório, em que o tratamento é fornecido por um período de tempo, depois o paciente não faz uso do fármaco por um período antes que o tratamento reinicie. Quando sem usar o fármaco, o paciente pode não receber tratamento nenhum, pode receber tratamento com outra medicação, terapia dietética ou tratamento com uma dosagem reduzida. Em certas modalidades, os pacientes recebem tratamento com uma dose maior da composição até que seja obtido um estado de doença reduzido desejado, e depois continua com uma dose menor da composição. Em certas modalidades, um paciente combina tratamento com uma composição aqui descrita com um tratamento com outra medicação e/ou terapia dietética. Em certas modalidades, os pacientes recebem tratamento com uma dose maior da composição até que um estado de doença reduzido desejado seja obtido, e depois continua com uma dose menor da composição.

Em algumas modalidades, os métodos de tratamento aqui

descritos incluem tratamentos intermitentes ou contínuos. Em certas modalidades, um método de tratamento de inflamação gastrointestinal aqui descrito inclui o tratamento profilático de inflamação gastrointestinal (por exemplo, um tratamento que evita a ocorrência de sintomas e/ou da inflamação). Em algumas modalidades, um método de tratamento de inflamação gastrointestinal aqui descrito inclui um método de prolongamento e/ou manutenção da remissão da inflamação gastrointestinal por administração ou
10 continuação da administração de uma composição farmacêutica como aqui descrita após a inflamação e/ou os sintomas de inflamação estar em remissão. Em modalidades específicas, as terapias profiláticas e/ou remissivas opcionalmente compreendem a administração de uma composição aqui descrita
15 que compreende uma quantidade reduzida de corticoesteróide, comparada com a quantidade de corticoesteróide utilizada quando a inflamação e/ou os sintomas de inflamação não estão em remissão.

Em algumas modalidades, é aqui fornecido um método de
20 diagnóstico de um indivíduo com inflamação gastrointestinal (por exemplo, EoE) pela administração de uma composição farmacêutica aqui descrita; e determinação da eficácia deste tratamento. Em certos casos, o indivíduo é um paciente que possui inflamação gastrointestinal e/ou
25 sintomas desta que são refratários a pelo menos um inibidor de ácidos (por exemplo, PPI e/ou H2A). Em algumas modalidades, o tratamento eficaz da inflamação gastrointestinal com uma composição aqui descrita é uma indicação positiva de EoE. Em certas modalidades, esse
30 método de diagnóstico é usado no lugar de uma biópsia

esofagiana.

Em algumas modalidades, o corticoesteróide está presente em uma composição farmacêutica aqui descrita em qualquer quantidade eficaz. Em algumas modalidades, uma
5 quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para reduzir inflamação ou sintomas de inflamação associada a uma doença ou condição inflamatória do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago), comparado com o nível de inflamação ou sintomas de inflamação associada a uma doença
10 inflamatória antes da administração da quantidade eficaz. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para manter uma redução na inflamação ou nos sintomas de inflamação obtida por qualquer forma, incluindo, sem limitação, pela administração de uma
15 quantidade eficaz suficiente para obter esta redução. Em algumas modalidades, a quantidade eficaz é cerca de 50 µg a cerca de 500 mg, cerca de 50 µg a cerca de 200 mg, cerca de 50 µg a cerca de 100 mg, cerca de 50 µg a cerca de 50 mg, cerca de 250 µg a cerca de 20 mg, cerca de 250 pg a cerca
20 de 15 mg, cerca de 250 µg a cerca de 10 mg, cerca de 0,05 mg a cerca de 20 mg, cerca de 0,1 mg a cerca de 20 mg, cerca de 0,05 mg a cerca de 15 mg, cerca de 0,05 mg a cerca de 10 mg, cerca de 0,05 mg a cerca de 7,5 mg, cerca de 0,05 mg a cerca de 5 mg, cerca de 0,3 mg a cerca de 4 mg, cerca
25 de 0,3 mg a cerca de 2 mg, cerca de 0,25 mg a cerca de 3 mg, cerca de 0,25 mg a cerca de 2,5 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 3 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 2 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 0,1 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 5 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 4 mg, cerca de 1 mg a cerca de 4
30 mg, cerca de 1 mg a cerca de 3 mg, cerca de 2 mg a cerca de

3 mg ou cerca de 2 mg a cerca de 4 mg. Em modalidades específicas, a quantidade eficaz de corticoesteróide é cerca de 0,05 mg, cerca de 0,1 mg, cerca de 0,15 mg, cerca de 0,25 mg, cerca de 0,3 mg, cerca de 0,35 mg, cerca de 0,4 mg, cerca de 0,37 mg, cerca de 0,375 mg, cerca de 0,7 mg, cerca de 0,8 mg, cerca de 0,75 mg, cerca de 1 mg, cerca de 1,2 mg, cerca de 1,25 mg, cerca de 1,3 mg, cerca de 1,5 mg, cerca de 2 mg, cerca de 2,5 mg, cerca de 3 mg, cerca de 3,5 mg, cerca de 4 mg, cerca de 4,5 mg, cerca de 5 mg, cerca de 5,5 mg, cerca de 6 mg, cerca de 6,5 mg, cerca de 7 mg ou cerca de 7,5 mg ou mais. Em certas modalidades, o corticoesteróide está presente em uma composição farmacêutica em uma concentração de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 2 mg/ml de composição. Em modalidades específicas, o corticoesteróide está presente em uma composição farmacêutica em uma concentração de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml, cerca de 0,02 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml, cerca de 0,04 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml, cerca de 0,03 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml, cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml ou cerca de 0,07 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml. Em modalidades mais específicas, o corticoesteróide está presente em uma composição farmacêutica em uma concentração de cerca de 0,07 mg/ml a cerca de 1 mg/ml.

Em algumas modalidades, uma composição aqui descrita compreende um corticoesteróide (por exemplo, budesonida ou propionato de fluticasona), um ou mais excipientes que aumentam a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, um agente que aumenta a viscosidade, o caráter mucoadesivo, adsorção a uma superfície do trato gastrointestinal e/ou absorção de um

agente ativo através de uma superfície do trato
gastrintestinal), opcionalmente um ou mais ligantes,
opcionalmente um ou mais enchimentos, opcionalmente um ou
mais lubrificantes, opcionalmente um ou mais solventes (ou
5 veículos), opcionalmente um ou mais agentes de suspensão,
opcionalmente um ou mais agentes flavorizante,
opcionalmente um ou mais agentes corantes, opcionalmente um
ou mais adoçantes, opcionalmente um ou mais conservantes,
opcionalmente um ou mais antioxidantes, opcionalmente um ou
10 mais agentes de tamponamento, opcionalmente um ou mais
umectantes, opcionalmente um ou mais agentes quelantes e,
opcionalmente, um ou mais surfactantes. Em modalidades
específicas, a composição aqui descrita é uma composição
que compreende um corticoesteróide, dextrose,
15 maltodextrina, edetato, citrato, polissorbato 80, um
conservante opcional, um agente flavorizante opcional, um
adoçante opcional, pelo menos um excipiente adicional e um
veículo líquido. Em modalidades específicas, a composição
compreende um conservante. Em modalidades adicionais ou
20 alternativas, a composição compreende um agente
flavorizante. Em modalidades adicionais ou alternativas, o
veículo líquido é um meio aquoso (por exemplo, água). Em
modalidades específicas, partículas de corticoesteróide
(por exemplo, micropartículas) estão suspensas no meio
25 aquoso.

Em algumas modalidades, o corticoesteróide é
selecionado, apenas como exemplo não limitante, de
budesonida, propionato de fluticasona e combinações destes.
Em modalidades específicas, o corticoesteróide está
30 presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,01

mg/ml a cerca de 3 mg/ml, cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 2 mg/ml, cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml, cerca de 0,07 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml ou cerca de 0,07 mg/ml a cerca de 1 mg/ml. Em modalidades mais específicas, budesonida está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 3 mg/ml, cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml ou cerca de 0,07 mg/ml a cerca de 1 mg/ml. Em outras modalidades específicas, propionato de fluticasona está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml ou cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 1 mg/ml.

Em algumas modalidades, o volume de uma composição ou dose de uma composição aqui descrita é uma quantidade suficiente para revestir substancialmente (por exemplo, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 98% ou pelo menos 99%) do comprimento do esôfago de um indivíduo ao qual a composição é administrada. Em certas modalidades, o volume de uma composição ou uma dose de uma composição aqui descrita é de cerca de 0,05 ml/cm do comprimento esofagiano a cerca de 1 ml/cm do comprimento esofagiano, cerca de 0,1 ml/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,8 ml/cm do comprimento esofagiano, cerca de 0,2 ml/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,6 ml/cm do comprimento esofagiano ou cerca de 0,3 ml/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,5 ml/cm do comprimento esofagiano, em que o comprimento esofagiano é o comprimento esofagiano do indivíduo ao qual a composição é administrada. Em algumas modalidades, o volume de uma composição ou dose de uma composição aqui descrita se baseia no comprimento esofagiano de um

indivíduo (por exemplo, homem, mulher ou ambos) que está no
 50° percentil de altura para sua idade. Portanto, em
 algumas modalidades, o volume de uma composição ou dose de
 uma composição aqui descrita é de cerca de 0,05 ml/cm do
 5 comprimento esofagiano a cerca de 1 ml/cm do comprimento
 esofagiano, cerca de 0,1 ml/cm do comprimento esofagiano a
 cerca de 0,8 ml/cm do comprimento esofagiano, cerca de 0,2
 ml/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,6 ml/cm do
 comprimento esofagiano, cerca de 0,3 ml/cm do comprimento
 10 esofagiano a cerca de 0,5 ml/cm do comprimento esofagiano,
 cerca de 0,32 ml/cm do comprimento esofagiano a cerca de
 0,41 ml/cm do comprimento esofagiano ou cerca de 0,3 ml/cm
 do comprimento esofagiano a cerca de 0,46 ml/cm do
 comprimento esofagiano, em que o comprimento esofagiano é o
 15 comprimento esofagiano de um indivíduo que possui uma
 altura no 50° percentil para a idade do indivíduo ao qual a
 composição é administrada. Em certos casos, o comprimento
 esofagiano é o comprimento esofagiano real do indivíduo, ou
 é calculado com base na equação: comprimento esofagiano =
 20 $1,048 \text{ (cm)} + (0,167 * \text{altura (cm)})$. Em certos casos, por
 exemplo, o 50° percentil de altura (CDC 2000) para crianças
 do sexo masculino com 2 anos de idade é 87 cm, com 3 anos
 de idade é 95 cm, com 4 anos de idade é 102 cm, com 5 anos
 de idade é 109 cm, com 6 anos de idade é 115 cm, com 7 anos
 25 de idade é 122 cm, com 8 anos de idade é 128 cm, com 9 anos
 de idade é 134 cm, com 10 anos de idade é 139 cm, com 11
 anos de idade é 144 cm, com 12 anos de idade é 149 cm, com
 13 anos de idade é 156 cm, com 14 anos de idade é 164 cm,
 com 15 anos de idade é 170 cm, com 16 anos de idade é 174
 30 cm, com 17 anos de idade é 175 cm e com 18 anos de idade é

176 cm.

Além disso, em certas modalidades, a quantidade de um agente terapêutico (por exemplo, um corticoesteróide como, por exemplo, budesonida) em uma composição ou uma dose de uma composição aqui descrita é de cerca de 0,005 mg/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,3 mg/cm do comprimento esofagiano, cerca de 0,008 mg/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,2 mg/cm do comprimento esofagiano, cerca de 0,01 mg/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,15 mg/cm do comprimento esofagiano ou cerca de 0,015 mg/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,1 mg/cm do comprimento esofagiano, em que o comprimento esofagiano é o comprimento esofagiano do indivíduo ao qual a composição é administrada. Em algumas modalidades, o volume de uma composição ou dose de uma composição aqui descrita se baseia no comprimento esofagiano de um indivíduo (por exemplo, homem, mulher ou ambos) que está no 50° percentil de altura para sua idade. Portanto, em algumas modalidades, a quantidade de um agente terapêutico (por exemplo, um corticoesteróide como, por exemplo, budesonida) em uma composição ou dose de uma composição aqui descrita é de cerca de 0,005 mg/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,3 mg/cm do comprimento esofagiano, cerca de 0,008 mg/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,2 mg/cm do comprimento esofagiano, cerca de 0,01 mg/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,15 mg/cm do comprimento esofagiano ou cerca de 0,015 mg/cm do comprimento esofagiano a cerca de 0,1 mg/cm do comprimento esofagiano, em que o comprimento esofagiano é o comprimento esofagiano de um indivíduo que possui uma altura no 50° percentil para a

idade do indivíduo ao qual a composição é administrada.

Em algumas modalidades, qualquer composição farmacêutica ou dose de uma composição farmacêutica aqui descrita é fornecida ou administrada em um volume
5 suficiente para fornecer um bolo quando administrada oralmente a um indivíduo. Em certas modalidades, a composição possui um volume que não libera sistemicamente quantidades excessivas do agente ativo. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou dose é fornecida
10 em um volume suficiente para fornecer um bolo quando administrada a um indivíduo, em que o tamanho do bolo na extremidade distal do esôfago (por exemplo, o tamanho do bolo antes, por exemplo, imediatamente antes, de entrar ou passar pelo esfíncter esofagiano inferior) é menos de 90%,
15 menos de 85%, menos de 80%, menos de 75%, menos de 70%, menos de 65%, menos de 60%, menos de 55%, menos de 50%, menos de 45%, menos de 40%, menos de 35%, menos de 30%, menos de 25%, menos de 20%, menos de 15%, menos de 10% ou menos de 5% do tamanho do bolo que entrou no esôfago (por
20 exemplo, o tamanho do bolo após, por exemplo, imediatamente após, passar pelo esfíncter esofagiano superior). Em algumas modalidades, o tamanho do bolo é determinado como uma medida do diâmetro ou do volume. Em certas modalidades, o diâmetro do esfíncter pode ser determinado com o uso de
25 técnicas de cintilografia gama. Em modalidades específicas, o volume da composição ou dose é ajustado considerando-se o comprimento e/ou diâmetro do esôfago do indivíduo ao qual a composição ou dose é administrada.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente
30 adicional compreende ou é HPMC. Em modalidades específicas,

HPMC está presente na composição em uma quantidade de cerca de 1 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, cerca de 30 mg/ml a cerca de 70 mg/ml ou cerca de 5 mg/ml a cerca de 50 mg/ml. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional

5 compreende ou é CMC. Em modalidades específicas, CMC está presente na composição em uma quantidade de cerca de 1 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, cerca de 30 mg/ml a cerca de 70 mg/ml ou cerca de 5 mg/ml a cerca de 50 mg/ml. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional

10 compreende ou é MCC. Em modalidades específicas, MCC está presente na composição em uma quantidade de cerca de 1 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, cerca de 30 mg/ml a cerca de 70 mg/ml ou cerca de 5 mg/ml a cerca de 50 mg/ml. Em certas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional

15 compreende ou é carbômero. Em modalidades específicas, carbômero está presente na composição em uma quantidade de cerca de 2 mg/ml a cerca de 250 mg/ml ou cerca de 5 mg/ml a cerca de 100 mg/ml. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende ou é HEC. Em

20 modalidades específicas, HEC está presente na composição em uma quantidade de cerca de 1 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, cerca de 30 mg/ml a cerca de 70 mg/ml ou cerca de 5 mg/ml a cerca de 50 mg/ml. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) excipiente adicional compreende ou é uma combinação de

25 CMC e MCC (por exemplo, Avicel® RC-591). Em modalidades específicas, a combinação de CMC/MCC (por exemplo, Avicel® RC-591) está presente na composição em uma quantidade de cerca de 1 mg/ml a cerca de 150 mg/ml, 1 mg/ml a cerca de 75 mg/ml ou cerca de 5 mg/ml a cerca de 40 mg/ml. Em certas

30 modalidades, a proporção de peso misto de CMC/MCC está

entre cerca de 1/99 e cerca de 99/1, cerca de 20/80 e cerca de 5/95 ou cerca de 15/85 e cerca de 10/90. Em uma modalidade específica, o CMC é NaCMC e a proporção de peso misto de CMC/MCC é de cerca de 11/89.

5 Em certas modalidades, a dextrose está presente na composição em uma quantidade de cerca de 10 mg/ml a cerca de 1 g/ml. Em algumas modalidades, maltodextrina está presente na composição em uma quantidade de cerca de 10 mg/ml a cerca de 1,5 g/ml. Em certas modalidades, edetato
10 está presente em uma composição em uma quantidade de cerca de, 0,02 mg/ml a cerca de 5 mg/ml, cerca de 0,02 mg/ml a cerca de 2 mg/ml ou cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 2 mg/ml. Em algumas modalidades, citrato está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 50 mg/ml
15 ou cerca de 0,2 mg/ml a cerca de 30 mg/ml. Em certas modalidades, polissorbato 80 está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 10 mg/ml, cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 1 mg/ml ou cerca de 0,05 a cerca de 0,5 mg/ml.

20 Em certas modalidades, as quantidades de componente por ml refere-se à quantidade de componente em relação à quantidade de volume total (ou q.s.) da composição como um todo, ao invés do volume de qualquer componente líquido, por exemplo, água, isoladamente. Em modalidades
25 específicas, são aqui fornecidas composições que compreendem os ingredientes aproximadamente nas quantidades apresentadas em qualquer um dos Exemplos 1-22, por exemplo, no Exemplo 19, Exemplo 20, Exemplo 21 ou Exemplo 22.

 Em certas modalidades, as composições aqui descritas
30 ainda compreendem excipientes e/ou auxiliares adequados

para permitir que as composições sejam formuladas como comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, gomas de mascar macias, cremes, pastas, comprimidos mastigáveis, géis ou matrizes de gel, xaropes, caldos, suspensões, 5 gomas, losangos, e semelhantes, para ingestão oral por um paciente a ser tratado. Em certos casos, formulações orais (por exemplo, suspensões, cremes ou matrizes de gel) são formuladas de tal forma que, mediante administração oral, seja formada uma camada de interface entre a formulação 10 oral (por exemplo, suspensão, creme ou matriz de gel) e uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, uma mucosa ou epitélio do trato gastrointestinal). Em alguns casos, uma formulação oral (por exemplo, uma suspensão, creme ou matriz de gel) em contato com uma superfície do 15 trato gastrointestinal libera um corticoesteróide ao local do trato gastrointestinal contatado com a formulação por meio da camada de interface e, como as formulações orais (por exemplo, suspensões, cremes ou matrizes de gel) próximas da camada de interface é depletada de 20 corticoesteróide, conseqüentemente forma-se um gradiente de concentração. Em certos casos, porções das formulações orais (por exemplo, suspensões, cremes ou matrizes de gel) com altas concentrações de corticoesteróide em relação às porções das formulações orais (por exemplo, suspensões, 25 cremes ou matrizes de gel) próximas da camada de interface se reabastece corticoesteróide na porção das formulações orais (por exemplo, suspensões, cremes ou matrizes de gel) próximas da camada de interface. Em certos casos, mediante administração oral de uma formulação oral aqui descrita a 30 um indivíduo, é formada uma camada de interface entre uma

membrana mucosa e uma mistura da formulação oral (por exemplo, comprimido mastigável) e a saliva do indivíduo.

Em certas modalidades, as composições farmacêuticas aqui descritas opcionalmente compreendem água. Em certas modalidades, as composições farmacêuticas aqui descritas compreendem água como veículo. Em algumas modalidades, o veículo é uma combinação de água e álcool. Em outras modalidades, o veículo é um veículo líquido não aquoso.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica ou forma de dosagem aqui descrita é uma suspensão que compreende um corticoesteróide (por exemplo, budesonida). Em algumas modalidades, as composições (por exemplo, suspensões) compreendem certa concentração de corticoesteróide (por exemplo, budesonida) que é dissolvida no meio líquido (por exemplo, o solvente ou veículo líquido usado, por exemplo, água, álcool, álcool aquoso, ou semelhantes). Em certas modalidades, a quantidade de corticoesteróide (por exemplo, budesonida) dissolvida no meio líquido (por exemplo, em uma amostra equilibrada) é maior do que 4 µg/ml, maior do que 5 µg/ml, maior do que 10 µg/ml, maior do que 15 µg/ml, maior do que 20 µg/ml, maior do que 21 µg/ml, maior do que 22 µg/ml, maior do que 23 µg/ml, maior do que 24 µg/ml, maior do que 25 µg/ml, cerca de 25 µg/ml, maior do que 30 µg/ml, cerca de 25 µg/ml a cerca de 80 µg/ml, cerca de 30 µg/ml a cerca de 80 µg/ml, cerca de 30 µg/ml, cerca de 35 µg/ml, cerca de 40 µg/ml, cerca de 45 µg/ml, cerca de 50 µg/ml, cerca de 55 µg/ml, cerca de 60 µg/ml, cerca de 65 µg/ml ou cerca de 70 µg/ml. Em algumas modalidades, o corticoesteróide (por exemplo, budesonida) está presente na composição em combinação com

maltodextrina. Em modalidades mais específicas, a maltodextrina possui um DE de cerca de 4-7 ou cerca de 13-17. Em algumas modalidades, um oligossacarídeo acíclico (por exemplo, maltodextrina) fornecido em uma composição aqui descrita é usado como um agente para aumento da solubilidade do corticoesteróide (por exemplo, budesonida). Como aqui usado, o termo "oligossacarídeo acíclico" refere-se a um oligossacarídeo ou polissacarídeo que não forma um macrociclo (por exemplo, um produto da conversão de amido como, por exemplo, maltodextrina ou um xarope de milho aquoso solúvel, ou um glicano, por exemplo, ácido hialurônico); as unidades monoméricas individuais de sacarídeo do oligossacarídeo podem ser cíclicas. Em algumas modalidades, as composições aqui descritas compreendem um corticoesteróide (por exemplo, budesonida), um carboximetil celulose e/ou uma celulose microcristalina (por exemplo, Avicel® RC-591), e um meio líquido (por exemplo, água). Em modalidades específicas, as composições aqui descritas compreendem um corticoesteróide (por exemplo, budesonida), um carboximetil celulose e/ou uma celulose microcristalina (por exemplo, Avicel® RC-591), maltodextrina, e um meio líquido (por exemplo, água). Em modalidades mais específicas, a composição compreende mais do que 4 µg/ml, mais do que 5 µg/ml, mais do que 10 µg/ml, mais do que 15 µg/ml, mais do que 20 µg/ml, ou semelhantes, de budesonida dissolvida no meio líquido (por exemplo, água).

Em certas modalidades, um inibidor da solubilidade é opcionalmente utilizado em uma formulação aqui apresentada a fim de inibir a solvatação ou dissolução do corticoesteróide. Em alguns casos, a inibição da solvatação

ou dissolução do corticoesteróide permite que o corticoesteróide retenha a estabilidade química na composição por um período de tempo prolongado (comparada com uma composição similar que possui uma concentração maior de corticoesteróide dissolvido). Em algumas modalidades, inibidores da solubilidade incluem, apenas como exemplo não limitante, dissacarídeos e monossacarídeos (por exemplo, dextrose). Em certas modalidades, em que um excipiente que aumenta a interação da composição ou do corticoesteróide com uma superfície do trato gastrointestinal também aumenta a solubilidade do corticoesteróide no veículo da composição (por exemplo, um meio aquoso), um inibidor da solubilidade é utilizado para reduzir ou inibir a dissolução ou solvatação do corticoesteróide (por exemplo, essa solvatação ou dissolução que é auxiliada pelo uso do excipiente que aumenta a interação da composição ou corticoesteróide com a superfície do trato gastrointestinal).

Em algumas modalidades, as composições (por exemplo, suspensões) compreendem certa concentração de budesonida que é dissolvida no meio líquido (por exemplo, o solvente ou veículo líquido usado, por exemplo, água, álcool, álcool aquoso, ou semelhantes). Em modalidades específicas, a quantidade de epímero R da budesonida dissolvida (comparado com o peso global da budesonida) é maior do que 28% p/p, maior do que 30% p/p, maior do que 39% p/p, maior do que 40%, cerca de 39-50%, cerca de 40-50%, menor do que 38% p/p, cerca de 29%-37% p/p, menor do que 27% p/p, ou semelhantes. Em alguns casos, o % de epímeros é obtido em uma composição que possui um % global de epímero R

(comparado com budesonida global) de cerca de 50-55% p/p ou cerca de 53-54% p/p. Em algumas modalidades, maltodextrina (por exemplo, maltodextrina que compreende um DE de cerca de 4-7 ou cerca de 13-17) é aqui utilizada como um intensificador da solubilidade. Em modalidades adicionais, a maltodextrina é um agente para aumento da solubilidade que aumenta seletivamente a solubilidade do epímero R em relação ao epímero S (por exemplo, aumenta a solubilidade do epímero R em um grau maior do que do epímero S) da budesonida. Em outras modalidades, a maltodextrina é um agente para aumento da solubilidade que aumenta seletivamente a solubilidade do epímero S em relação ao epímero R (por exemplo, aumenta a solubilidade do epímero R em um grau maior do que do epímero S) da budesonida. Em certos casos, o epímero R da budesonida é menos estável do que o epímero S. Em certas modalidades, as composições aqui descritas são formuladas para ajustar a quantidade de epímero R e/ou S da budesonida dissolvida no meio aquoso de modo a aumentar ou maximizar a estabilidade (por exemplo, estabilidade química) da composição. Em alguns casos, a concentração de corticoesteróide é a concentração medida de uma amostra equilibrada. Em certos casos, o equilíbrio da amostra é obtido após a concentração do corticoesteróide (por exemplo, budesonida) dissolvido no líquido ser substancialmente estável, por exemplo, após 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, uma semana, um mês, ou semelhantes. Em casos específicos, o equilíbrio da amostra é obtido após 2 dias.

Em certas modalidades, as composições aqui fornecidas são preparadas com a utilização de qualquer fonte adequada

de agentes ativos. Em algumas modalidades, o corticoesteróide (por exemplo, budesonida) usado nas composições aqui descritas são corticoesteróides puros (por exemplo, budesonida). Em algumas modalidades, o corticoesteróide puro (por exemplo, budesonida) é corticoesteróide a granel puro. Em certas modalidades, o corticoesteróide puro (por exemplo, budesonida) é corticoesteróide em pó (por exemplo, budesonida). Em modalidades específicas, o corticoesteróide puro (por exemplo, budesonida) é corticoesteróide micronizado (por exemplo, budesonida).

Em algumas modalidades, o corticoesteróide é administrado em uma formulação comercialmente disponível. Em outras modalidades, o corticoesteróide é administrado em uma composição que compreende uma formulação comercialmente disponível de um corticoesteróide e formulada como aqui descrito. Por exemplo, em algumas modalidades, a composição que contém corticoesteróide aqui fornecida compreende uma formulação comercialmente disponível e um excipiente, por exemplo, um diluente, um agente flavorizante, um agente mucoadesivo, um agente de aumento da viscosidade, um ligante, um enchimento, um lubrificante, um solvente, um agente de suspensão, um agente corante, um adoçante, um conservante, um antioxidante, um agente de tamponamento, um umectante, um agente quelante, um surfactante, combinações destes, ou semelhantes. Em algumas modalidades, nas quais o corticoesteróide é budesonida, a formulação comercialmente disponível é Pulmicort Respules® (distribuída por AstraZeneca, por exemplo, como apresentado em NDA 20-929, que é aqui incorporado por referência em sua totalidade).

Em outras modalidades, nas quais o corticoesteróide é budesonida, a formulação comercialmente disponível é Rhinocort Aqua® (distribuída por AstraZeneca LP, Wilmington, DE 19850, por exemplo, como apresentado em NDA 20-746, que é, incluindo todos os suplementos, aqui incorporado por referência em sua totalidade). Ainda em outras modalidades, nas quais o corticoesteróide é budesonida, a formulação comercialmente disponível é Symbicort® (fabricada por AstraZeneca Dunkerque Production, Dunkerque, França, por exemplo, como apresentado em NDA 21-929, que é, incluindo todos os suplementos, aqui incorporado por referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, nas quais o corticoesteróide é fluticasona, a formulação comercialmente disponível é Flonase®. Em algumas modalidades, a proporção da formulação comercialmente disponível para o diluente opcional está entre cerca de 1:0,5 e cerca de 1:100. Diluentes incluem qualquer diluente oral farmacêuticamente aceitável que inclui, por exemplo, diluentes em pó (por exemplo, talco) e diluentes líquidos (por exemplo, água, etanol e combinações destes). Em certas modalidades, a formulação comercialmente disponível é Entocort® (fabricada por AstraZeneca AB, S-151 85 Sodertalje, Suécia, distribuída por Prometheus Laboratories Inc, San Diego, CA 92121, como apresentado em NDA 21-324, que é, incluindo todos os suplementos, aqui incorporado por referência em sua totalidade). Em certas modalidades, formulações de Entocort® são dissolvidas e/ou dispersas em um veículo aquoso. Em modalidades específicas, a formulação de Entocort® é dispersa em um veículo líquido que possui um pH suficiente para remover o revestimento entérico das

partículas de budesonida. Em outras modalidades, a
formulação de Entocort® é pré-tratada com um solvente que
possui um pH suficiente para remover o revestimento
entérico das partículas de budesonida nele contidas, e as
5 partículas são subsequente formuladas em uma
composição aqui descrita.

Em certas modalidades, uma composição de
corticoesteróide aqui descrita compreende um
corticoesteróide, uma formulação comercialmente disponível
10 e, opcionalmente, um ou mais excipientes adicionais. Em
algumas modalidades, uma composição de corticoesteróide
aqui descrita compreende um corticoesteróide formulado de
forma similar a uma formulação comercial (por exemplo,
desprovida de um ou mais dos ingredientes ativos da
15 formulação) e, opcionalmente, um ou mais excipientes
adicionais. Os (um ou mais) excipientes adicionais podem
ser utilizados para se obter uma formulação como aqui
descrita. Em modalidades específicas, a formulação
comercialmente disponível é Ultra XCID (fabricada por
20 Matrixx Initiatives, Inc., Phoenix, AZ).

Em algumas modalidades, o corticoesteróide é
budesonida e a composição compreende cerca de 0,01 mg a
cerca de 1,0 mg de budesonida/g de composição. Em algumas
modalidades, a composição compreende cerca de 0,1 mg a
25 cerca de 1,0 mg de budesonida/g de composição. Em certas
modalidades, a composição compreende cerca de 0,3 mg a
cerca de 0,6 mg de budesonida/g de composição. Em
modalidades específicas, a composição compreende cerca de
0,4 mg ou 0,44 mg de budesonida/g de composição. Em certas
30 modalidades específicas, a composição compreende cerca de

3,8 mg/8,6 g de composição. Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 0,01 mg a cerca de 1,0 mg de budesonida/ml de composição (cerca de 0,001 a cerca de 0,1% p/p). Em algumas modalidades, a composição compreende cerca
5 de 0,1 mg a cerca de 1,0 mg de budesonida/ml de composição (cerca de 0,01 a cerca de 0,1% p/p). Em certas modalidades, a composição compreende cerca de 0,3 mg a cerca de 0,8 mg de budesonida/ml de composição (cerca de 0,03 a cerca de 0,08% p/p). Em modalidades específicas, a composição
10 compreende cerca de 0,6 a cerca de 0,7 mg de budesonida/ml de composição (cerca de 0,06 a cerca de 0,07% p/p). Em modalidades mais específicas, a composição compreende cerca de 0,63 mg de budesonida/ml de composição (cerca de 0,063% p/p).

15 Em uma modalidade, a composição que contém corticoesteróide compreende budesonida, um agente de aumento da viscosidade, um conservante, um antioxidante (incluindo, por exemplo, um agente quelante), um agente isotônico, um surfactante, um veículo aquoso, um agente de
20 ajuste do pH opcional e um adoçante opcional. Em certas modalidades, a composição é um líquido. Em modalidades específicas, a composição líquida é uma suspensão.

Em certas modalidades, um agente de aumento da viscosidade está presente em cerca de 0,005% a cerca de
25 3,0% p/p da composição. Em certas modalidades, um agente de aumento da viscosidade está presente em cerca de 0,1% a cerca de 3,0% p/p da composição. Em modalidades específicas, um agente de aumento da viscosidade é uma combinação de celulose microcristalina e carboximetil
30 celulose (por exemplo, carboximetil celulose sódica), por

exemplo, Avicel RC-591. Em modalidades mais específicas, a combinação de MCC e CMC está presente em uma quantidade de cerca de 0,05% a cerca de 2,5% p/p (ou cerca de 0,5% a cerca de 2,5% p/p) da composição. Em algumas modalidades, 5 um agente de aumento da viscosidade é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de goma xantana a cerca de 0,03% a cerca de 3% p/p (ou cerca de 0,3% a cerca de 3% p/p), carbômero a cerca de 0,01% a cerca de 2% p/p (ou cerca de 0,1% a cerca de 2% p/p), goma guar a cerca de 10 0,03% a cerca de 2% p/p (ou cerca de 0,3% a cerca de 2% p/p), ou HPMC a cerca de 0,05% a cerca de 3,0% p/p (ou cerca de 0,5% a cerca de 3,0% p/p) da composição. Em algumas modalidades, um ou mais agentes de aumento da viscosidade adicionais são adicionados de modo a fornecer 15 uma viscosidade como aqui descrita. Alternativamente, a quantidade de um agente de aumento da viscosidade mencionado anteriormente presente na composição é aumentada de modo a fornecer uma viscosidade como aqui descrita. Em algumas modalidades, a combinação de CMC/MCC (por exemplo, 20 Avicel® RC-591) está presente na composição em uma quantidade de cerca de 1 mg/ml a cerca de 150 mg/ml, 1 mg/ml a cerca de 75 mg/ml ou cerca de 5 mg/ml a cerca de 40 mg/ml. Em certas modalidades, a proporção de peso misto de CMC/MCC está entre cerca de 1/99 e cerca de 99/1, cerca de 25 20/80 e cerca de 5/95 ou cerca de 15/85 e cerca de 10/90. Em uma modalidade específica, o CMC é NaCMC e a proporção de peso misto de CMC/MCC é de cerca de 11/89.

Em algumas modalidades, surfactantes incluem, apenas como exemplo não limitante, polissorbato (por exemplo, 30 polissorbato 80), poloxâmeros, alquil éteres de

polioxietileno, derivados de polioxietileno de óleo de
rícino e combinações destes. Em certas modalidades, os
surfactantes estão presentes em uma quantidade de cerca de
0,0005% a cerca de 2% p/p (ou cerca de 0,005% a cerca de 2%
5 p/p) da composição. Em uma modalidade específica, o
surfactante é polissorbato 80. Em modalidades específicas,
polissorbatos estão presentes em uma quantidade de cerca de
0,0005% a cerca de 2% p/p (ou cerca de 0,005% a cerca de 2%
p/p) da composição. Em algumas modalidades, poloxâmeros
10 estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,001% a
cerca de 2% p/p (ou cerca de 0,01% a cerca de 2% p/p) da
composição, alquil éteres de polioxietileno estão presentes
em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 1% p/p (ou
cerca de 0,01% a cerca de 1% p/p) da composição e/ou
15 derivados de polioxietileno de óleo de rícino estão
presentes em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de
1% p/p (ou 0,01% a cerca de 1% p/p) da composição. [00132]
Em certas modalidades, um agente isotônico inclui, apenas
como exemplo não limitante, dextrose, glicerina, manitol,
20 cloreto de sódio, cloreto de potássio e combinações destes.
Em modalidades específicas, o agente isotônico é dextrose
(por exemplo, dextrose anidra). Em certas modalidades, o
agente isotônico é incluído em qualquer quantidade
adequada, por exemplo, apenas como exemplo não limitante,
25 entre cerca de 0,5 mg e cerca de 0,5 g por grama de
composição. Em modalidades específicas, o agente isotônico
é incluído em uma quantidade de cerca de 10 mg e cerca de
100 mg ou cerca de 40 mg a cerca de 60 mg por grama de
composição.

30 Em algumas modalidades, antioxidantes incluem, apenas

como exemplo não limitante, edetato dissódico (EDTA). Em certas modalidades, o antioxidante está presente em uma quantidade de cerca de 0,0005% a cerca de 0,1% p/p (ou cerca de 0,005% a cerca de 0,1% p/p) da composição.

5 Conservantes incluem, apenas como exemplo não limitante, cloreto de benzalcônio, metilparabeno, propilparabeno, sorbato de potássio e benzoato de sódio. Em modalidades específicas, o conservante é sorbato de potássio. Em algumas modalidades, o conservante está
10 presente em uma quantidade de cerca de 0,0002% a cerca de 0,5% p/p (ou cerca de 0,002% a cerca de 0,5% p/p) da composição. Em modalidades específicas, cloreto de benzalcônio está presente em uma quantidade de cerca de 0,0002% a cerca de 0,02% p/p (ou cerca de 0,002% a cerca de
15 0,02% p/p) da composição, metilparabeno está presente em uma quantidade de cerca de 0,005% a cerca de 0,25% p/p (ou cerca de 0,05% a cerca de 0,25% p/p) da composição, propilparabeno está presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 0,2% p/p (ou cerca de 0,01% a cerca de
20 0,2% p/p) da composição, sorbato de potássio está presente em uma quantidade de cerca de 0,005% a cerca de 2,0% p/p (ou cerca de 0,05% a cerca de 2,0% p/p) da composição e/ou benzoato de sódio está presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 0,5% p/p (ou cerca de 0,1% a cerca de
25 0,5% p/p) da composição.

 Adoçantes incluem, apenas como exemplo não limitante, sucralose, sacarose, lactose, glicose, frutose, arabinose, xilose, ribose, manose, galactose, dextrose, sorbose, sorbitol, manitol, maltose, celobiose, xilitol, mel e
30 semelhantes. Em geral, quando utilizado, o adoçante é

utilizado em uma quantidade suficiente para mascarar, pelo menos parcialmente, o gosto da composição e/ou do corticoesteróide (por exemplo, budesonida).

Em algumas modalidades, a composição que contém corticoesteróide compreende budesonida micronizada, 5 celulose microcristalina, carboximetil celulose sódica, dextrose anidra, polissorbato 80, edetato dissódico, sorbato de potássio, água, opcionalmente ácido clorídrico e opcionalmente um ou mais excipientes adicionais. Em 10 modalidades específicas, a composição possui um pH de cerca de 4,5. Em uma modalidade específica, pelo menos um dos excipientes opcionais é um adoçante, um agente flavorizante, ou uma combinação destes.

Em modalidades específicas, a composição administrada 15 compreende uma suspensão de budesonida micronizada em um meio aquoso. Em algumas modalidades específicas, celulose microcristalina e carboximetil celulose sódica, dextrose anidra, polissorbato 80, edetato dissódico, sorbato de potássio, e água purificada estão contidos no meio aquoso. 20 Em modalidades mais específicas, ácido clorídrico é adicionado para ajustar o pH até um pH-alvo de cerca de 4,5. Em certas modalidades, as composições aqui fornecidas são preparadas com o uso de qualquer fonte adequada de agentes ativos. Em algumas modalidades, o corticoesteróide 25 (por exemplo, budesonida) usado nas composições aqui descritas são corticoesteróides puros (por exemplo, budesonida). Em algumas modalidades, o corticoesteróide puro (por exemplo, budesonida) é corticoesteróide a granel puro. Em certas modalidades, o corticoesteróide puro (por 30 exemplo, budesonida) é corticoesteróide em pó (por exemplo,

budesonida). Em modalidades específicas, o corticoesteróide puro (por exemplo, budesonida) é corticoesteróide micronizado (por exemplo, budesonida). Em uma modalidade exemplar, a composição compreende Rhinocort Aqua® (fabricada por AstraZeneca; Rhinocort Aqua® Nasal Spray; 32 mcg de budesonida por spray e 120 sprays metrificados após sensibilização inicial; bula 30516-00, Rev. 01/05, é aqui incorporada por referência em sua totalidade), um diluente opcional e um adoçante opcional. Em algumas modalidades, o diluente é qualquer veículo adequado à administração oral, incluindo, apenas como exemplo não limitante, água, etanol, e combinações destes. Em uma modalidade específica, o diluente é água. Em algumas modalidades, a composição compreende Rhinocort Aqua®, um agente de aumento da viscosidade adicional (por exemplo, Splenda), um diluente opcional, e um adoçante e/ou agente flavorizante opcional. Em algumas modalidades, uma composição útil aqui apresentada inclui uma composição que compreende uma composição descrita em U.S. 6.291.445, U.S. 6.686.346, ou U.S. 6.986.904, um agente de aumento da viscosidade adicional opcional ou "espessante", um diluente opcional, e um adoçante e/ou agente flavorizante opcional. Em algumas modalidades, a composição compreende Rhinocort Aqua® e um diluente, em que o Rhinocort Aqua® e o diluente estão presentes em uma proporção entre cerca de 1:0,5 e cerca de 1:100. Em modalidades mais específicas, a composição diluída de Rhinocort Aqua® ainda compreende um excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, um agente de aumento da viscosidade).

Em algumas modalidades, o corticoesteróide é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de propionato de fluticasona. Em modalidades específicas, o corticoesteróide está presente na composição em uma
5 quantidade de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 3 mg/ml, cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 2 mg/ml, cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml, cerca de 0,07 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml ou cerca de 0,07 mg/ml a cerca de 1 mg/ml. Em modalidades mais específicas, propionato de fluticasona
10 está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 3 mg/ml, cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml ou cerca de 0,07 mg/ml a cerca de 1 mg/ml. Em outras modalidades específicas, propionato de fluticasona está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 mg/ml a cerca
15 de 1,5 mg/ml ou cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 1 mg/ml. Em algumas modalidades, o corticoesteróide é propionato de fluticasona e a composição compreende cerca de 0,01 mg a cerca de 1,0 mg de propionato de fluticasona/g de composição. Em algumas modalidades, a composição compreende
20 cerca de 0,1 mg a cerca de 1,0 mg de propionato de fluticasona/g de composição. Em certas modalidades, a composição compreende cerca de 0,3 mg a cerca de 0,6 mg de propionato de fluticasona/g de composição. Em modalidades específicas, a composição compreende cerca de 0,5 mg de
25 propionato de fluticasona/g de composição.

Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma formulação oral líquida que compreende partículas de corticoesteróide. Em certas modalidades, as partículas são, por exemplo, micropartículas ou nanopartículas. Em algumas
30 modalidades, as partículas são selecionadas de modo a

aumentar ou maximizar a área de superfície do corticoesteróide por volume unitário da formulação farmacêutica, quando comparada com uma formulação farmacêutica fora isso idêntica que compreende partículas maiores. Em certas modalidades, uma partícula é selecionada de modo a aumentar a área de superfície do corticoesteróide por volume unitário de formulação farmacêutica, taxa de dissolução do corticoesteróide aumentada, e aumentar a absorção no tecido gastrintestinal do corticoesteróide.

Em uma modalidade, a composição que contém corticoesteróide compreende propionato de fluticasona, um conservante, um agente isotônico, um surfactante, um veículo aquoso, um excipiente, um agente de ajuste do pH opcional (por exemplo, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio) e um adoçante e/ou fragrância opcional. Em certas modalidades, o excipiente é celulose microcristalina (MCC). Em outras modalidades, o excipiente é carboximetil celulose (CMC). Em algumas modalidades, a composição que contém corticoesteróide contém dois ou mais excipientes. Por exemplo, em algumas modalidades, os dois ou mais excipientes são uma combinação de celulose microcristalina (MCC) e carboximetil celulose (CMC). Em algumas modalidades, a combinação de CMC/MCC (por exemplo, Avicel® RC-591) está presente na composição em uma quantidade de cerca de 1 mg/ml a cerca de 150 mg/ml, 1 mg/ml a cerca de 75 mg/ml ou cerca de 5 mg/ml a cerca de 40 mg/ml. Em certas modalidades, a proporção de peso misto de CMC/MCC está entre cerca de 1/99 e cerca de 99/1, cerca de 20/80 e cerca de 5/95 ou cerca de 15/85 e cerca de 10/90. Em uma modalidade específica, o CMC é NaCMC e a proporção de peso

misto de CMC/MCC é de cerca de 11/89. Em algumas modalidades, o excipiente é um excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrointestinal ou de um local específico do trato gastrointestinal, por exemplo, do esôfago) (por exemplo, um agente de aumento da viscosidade). Em certas modalidades, a composição é um líquido. Em modalidades específicas, a composição líquida é uma suspensão.

10 Em certas modalidades, o excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrointestinal ou de um local específico do trato gastrointestinal, por exemplo, do esôfago) é um agente de aumento da viscosidade. Em algumas modalidades, o agente de aumento da viscosidade está presente em cerca de 0,01% a cerca de 10% p/p da composição. Em certas modalidades, um agente de aumento da viscosidade está presente em cerca de 0,01% a cerca de 5,0% p/p, cerca de 0,01% a cerca de 3,0% p/p ou cerca de 0,1% a cerca de 5,0% p/p, cerca de 0,1% a cerca de 3,0% p/p da composição. Em modalidades específicas, um agente de aumento da viscosidade é uma combinação de celulose microcristalina e carboximetil celulose (por exemplo, carboximetil celulose sódica). Em outra modalidade específica, o agente de aumento da viscosidade é carboximetil celulose. Em algumas modalidades, um ou mais excipientes adicionais que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, um ou mais agentes de aumento da viscosidade) é adicionado de modo a fornecer uma

viscosidade como aqui descrita. Alternativamente, a quantidade do excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrintestinal (por exemplo, a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrintestinal ou de um local específico do trato gastrintestinal, por exemplo, do esôfago) presente na composição está aumentada de modo a fornecer uma viscosidade como aqui descrita.

Em algumas modalidades, surfactantes incluem, apenas como exemplo não limitante, polissorbato (por exemplo, polissorbato 80), poloxâmeros, alquil éteres de polioxietileno, derivados de polioxietileno de óleo de rícino e combinações destes. Em certas modalidades, surfactantes estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,0001% a cerca de 5% p/p, cerca de 0,0001% a cerca de 2% p/p ou cerca de 0,001% a cerca de 2% p/p da composição. Em uma modalidade específica, o surfactante é polissorbato 80.

Em certas modalidades, um agente isotônico inclui, apenas como exemplo não limitante, dextrose, glicerina, manitol, cloreto de sódio, cloreto de potássio e combinações destes. Em modalidades específicas, o agente isotônico é dextrose (por exemplo, dextrose anidra). Em certas modalidades, o agente isotônico é incluído em qualquer quantidade adequada, por exemplo, apenas como exemplo não limitante, entre cerca de 0,5 mg e cerca de 0,5 g por grama de composição. Em modalidades específicas, o agente isotônico é incluído em uma quantidade de cerca de 10 mg e cerca de 100 mg ou cerca de 40 mg a cerca de 60 mg por grama de composição.

Conservantes incluem, apenas como exemplo não limitante, cloreto de benzalcônio, metilparabeno,

propilparabeno, sorbato de potássio, álcool feniletílico e benzoato de sódio. Em modalidades específicas, o conservante é sorbato de potássio. Em algumas modalidades, o conservante está presente em uma quantidade de cerca de 0,0002% a cerca de 0,5% p/p (ou cerca de 0,002% a cerca de 0,5% p/p) da composição. Em modalidades específicas, cloreto de benzalcônio está presente em uma quantidade de cerca de 0,0002% a cerca de 0,03% p/p, cerca de 0,002% a cerca de 0,03% p/p ou cerca de 0,02% p/p da composição. Em algumas modalidades, álcool feniletílico está presente em uma quantidade de cerca de 0,005% a cerca de 0,4% p/p, cerca de 0,05 a cerca de 0,3% p/p ou cerca de 0,25% p/p da composição. Em modalidades específicas, tanto cloreto de benzalcônio quanto álcool feniletílico estão presentes.

Adoçantes incluem, apenas como exemplo não limitante, sucralose, sacarose, lactose, glicose, frutose, arabinose, xilose, ribose, manose, galactose, dextrose, sorbose, sorbitol, manitol, maltose, celobiose, xilitol, mel e semelhantes. Em geral, quando utilizado, o adoçante é utilizado em uma quantidade suficiente para mascarar, pelo menos parcialmente, o gosto da composição e/ou do corticoesteróide (por exemplo, propionato de fluticasona).

Fragrâncias incluem, apenas como exemplo não limitante, álcool feniletílico. A fragrância pode ser incluída em qualquer quantidade adequada incluindo, apenas como exemplo não limitante, cerca de 0,005% a cerca de 0,4% p/p, cerca de 0,05 a cerca de 0,3% p/p ou cerca de 0,25% p/p da composição.

Em algumas modalidades, a composição que contém corticoesteróide compreende propionato de fluticasona

microfino, celulose microcristalina, carboximetil celulose
sódica, dextrose anidra, polissorbato 80, sorbato de
potássio, água, opcionalmente ácido clorídrico e
opcionalmente um ou mais excipientes adicionais. Em
5 modalidades específicas, a composição possui um pH de cerca
de 5 a cerca de 7. Em uma modalidade específica, pelo menos
um dos excipientes opcionais é um adoçante, um agente
flavorizante, ou uma combinação destes.

Em modalidades específicas, a composição administrada
10 compreende uma suspensão de propionato de fluticasona
microfino em um meio aquoso. Em algumas modalidades
específicas, celulose microcristalina e carboximetil
celulose sódica, dextrose anidra, polissorbato 80, álcool
feniletílico, cloreto de benzalcônio e água estão contidos
15 no meio aquoso. Em modalidades mais específicas, a
composição é ajustada até um pH-alvo de cerca de 5 a cerca
de 7. Em certas modalidades, as composições aqui fornecidas
são preparadas com a utilização de qualquer fonte adequada
de agentes ativos. Em algumas modalidades, os
20 corticoesteróide (por exemplo, propionato de fluticasona)
usado nas composições aqui descritas são corticoesteróides
puros (por exemplo, propionato de fluticasona). Em algumas
modalidades, o corticoesteróide puro (por exemplo,
propionato de fluticasona) é um corticoesteróide puro a
25 granel. Em certas modalidades, o corticoesteróide puro (por
exemplo, propionato de fluticasona) é corticoesteróide em
pó (por exemplo, propionato de fluticasona). Em modalidades
específicas, o corticoesteróide puro (por exemplo,
propionato de fluticasona) é corticoesteróide micronizado
30 (por exemplo, propionato de fluticasona). Em uma modalidade

exemplar, a composição compreende Flonase® (fabricado por GlaxoSmithKline; Flonase® Nasal Spray; 50 mcg de propionato de fluticasona por spray e 120 sprays metrificados após sensibilização inicial; informações sobre prescrição de agosto de 2007, © 2007, FLN: 1PI, é aqui incorporado por referência em sua totalidade), um diluente opcional e um adoçante opcional. Em algumas modalidades, o diluente é qualquer veículo adequado à administração oral, incluindo, apenas como exemplo não limitante, água, etanol, e combinações destes. Em uma modalidade específica, o diluente é água. Em algumas modalidades, a composição compreende Flonase®, um agente de aumento da viscosidade adicional (por exemplo, Splenda®), um diluente opcional, e um adoçante e/ou agente flavorizante opcional. Em algumas modalidades, a composição compreende Flonase® e um diluente, em que o Flonase® e o diluente estão presentes em uma proporção entre cerca de 1:0,5 e cerca de 1:100. Em modalidades mais específicas, a composição diluída de Flonase® ainda compreende um excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, um agente de aumento da viscosidade).

Em modalidades não limitantes específicas, é aqui fornecida uma composição, ou um método de administração de uma composição, que compreende os componentes apresentados em uma das Tabelas 14 ou 15.

Tabela 14

Ingrediente	Quantidade (% p/p)
Propionato de fluticasona, microfino	0,05

Dextrose	5,0
Polissorbato 80	0,02
MCC e CMC	1,0-2,0
Cloreto de benzalcônio	0,02
Álcool feniletílico	0,25
Água	até 100

Tabela 15

Ingrediente	Quantidade (% p/p)
Propionato de fluticasona, microfino	0,01-0,1
Dextrose	4,0-6,0
Polissorbato 80	0,001-5
MCC e CMC	0,1-10
Cloreto de benzalcônio	0,002-0,5
Álcool feniletílico	0,05-0,4
Água	até 100

Doenças

Em algumas modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento, prevenção ou alívio de inflamação ou sintomas associados à inflamação do trato gastrointestinal, por exemplo, do esôfago. Em modalidades específicas, o método é aqui fornecido um método de redução ou alívio de sintomas de inflamação do trato gastrointestinal. Em modalidades mais específicas, a inflamação do trato gastrointestinal é esofagite eosinofílica (EE ou EoE). Em algumas modalidades, o método é aqui fornecido um método de tratamento de inflamação associada à esofagite eosinofílica (EE ou EoE). Em certas modalidades, o método é aqui fornecido um método de tratamento de disfagia associada à esofagite eosinofílica (EE ou EoE). Em algumas modalidades, o método

é aqui fornecido um método de tratamento de inflamação e
disfagia associada à esofagite eosinofílica (EE ou EoE). Em
certas modalidades, são aqui fornecidos métodos de
tratamento de doenças ou condições do trato gastrointestinal
5 (por exemplo, uma doença ou condição do trato
gastrointestinal superior, incluindo uma doença ou condição
do esôfago), pela administração de uma composição aqui
descrita.

Em algumas modalidades, a administração da composição
10 aqui descrita trata, evita ou alivia inflamação ou sintomas
associados à doença ou condição inflamatória. Doenças ou
condições do trato gastrointestinal incluem, apenas como
exemplo não limitante, qualquer estado inflamatório crônico
ou maligno que envolva o trato gastrointestinal (por
15 exemplo, o trato gastrointestinal superior, esôfago,
estômago e/ou trato digestivo) e responda à terapia com
esteróides. Em certos casos, as doenças ou condições
tratadas pelas composições aqui descritas incluem doenças
ou condições do trato gastrointestinal superior (incluindo
20 doença e distúrbios pré-colônicos), do esôfago, do estômago
e/ou do trato digestivo. Os métodos da presente invenção
são úteis, por exemplo, para o tratamento, prevenção e
alívio da inflamação associada à esofagite eosinofílica ou
dos sintomas de esofagite eosinofílica, doenças
25 inflamatórias do intestino que envolvem o esôfago, doença
de Crohn, doença celíaca, patologia gastrointestinal
proximal (por exemplo, em indivíduos que sofrem de
hipofunção da vesícula biliar), inflamação gastrointestinal
eosinofílica, doença celíaca, duodenite eosinofílica,
30 eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagite

intermediária, hiperplasia epitelial, hiperplasia de célula basal, papilas alongadas, vasos dilatados nas papilas, esofagite fúngica (por exemplo, *Candida*, criptococose, histoplasma *Aspergillus* etc.), esofagite viral (por exemplo, HSV, CMV, V2V), esofagite bacteriana (por exemplo, tuberculose, actinomicose, sífilis), esofagite corrosiva, esofagite por radiação, esofagite por quimioterapia, doença enxerto vs. hospedeiro, uma doença cutânea com envolvimento esofagiano (por exemplo, penfigóide bolhoso, pênfigo vulgar, epidermólise bolhosa, síndrome de Stevens-Johnson), doença de Behçet, sarcoidose, esofagite idiopática, gastrite eosinofílica, doença de Menetrier, gastrite parasitária, esofagite linfocítica, esofagite associada à doença inflamatória do intestino., gastrite parasitária, inflamação esofagiana aguda secundária à ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, estenoses esofagianas persistentes/recorrentes secundárias, incluindo a ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, condições decorrente de ingestão, doenças sistêmicas, doenças congênitas, inflamação pós-cirurgia e gastroenterite. Os métodos da presente invenção também são úteis, por exemplo, para o tratamento, prevenção e alívio de inflamação associada ou dos sintomas de doença do refluxo gastresofagiano (GERD), doença de refluxo não erosivo (NERD), esôfago de Barrett e/ou esofagite erosiva.

Será observado que as referências aqui feitas ao tratamento se estendem à profilaxia, bem como ao tratamento de inflamação ou outros sintomas.

Em certas modalidades, é aqui fornecido um método de tratamento, prevenção ou alívio de inflamação do trato

gastrintestinal, incluindo, apenas como exemplo não limitante, do esôfago, estômago e/ou trato digestivo, em um indivíduo, que compreende a administração oral ao referido indivíduo de qualquer uma das composições aqui descritas.

- 5 Em certas modalidades, a forma de dosagem oral compreende um veículo líquido e é formulada como, por exemplo, um caldo, suspensão, xarope, dispersão, solução etc.

Em um aspecto, um paciente recebe a administração de um corticoesteróide como, por exemplo, budesonida ou
10 propionato de fluticasona.

Em algumas modalidades, a inflamação tratada pelos métodos e composições aqui descritas está associada à inflamação eosinofílica e/ou à inflamação neutrofílica. Em algumas modalidades, os indivíduos (por exemplo, pacientes)
15 a serem tratados com as composições aqui descritas incluem aqueles que foram diagnosticados com esofagite eosinofílica, uma doença inflamatória do intestino que envolve o esôfago, doença de Crohn, doença celíaca, patologia gastrointestinal proximal (por exemplo, em
20 indivíduos que sofrem de hipofunção da vesícula biliar), inflamação gastrointestinal eosinofílica, doença celíaca, duodenite eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagite intermediária, hiperplasia epitelial, hiperplasia de célula basal, papilas alongadas, vasos
25 dilatados nas papilas, esofagite fúngica (por exemplo, *Candida*, criptococose, histoplasma *Aspergillus* etc.), esofagite viral (por exemplo, HSV, CMV, V2V), esofagite bacteriana (por exemplo, tuberculose, actinomicose, sífilis), esofagite corrosiva, esofagite por radiação,
30 esofagite por quimioterapia, doença enxerto vs. hospedeiro,

uma doença cutânea com envolvimento esofagiano (por exemplo, penfigóide bolhoso, pênfigo vulgar, epidermólise bolhosa, síndrome de Stevens-Johnson), doença de Behçet, sarcoidose, esofagite idiopática, gastrite eosinofílica, doença de Menetrier, gastrite parasitária, esofagite linfocítica, esofagite associada à doença inflamatória do intestino, gastrite parasitária, inflamação esofagiana secundária à ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, estenoses esofagianas persistentes/recorrentes de qualquer causa e que incluem a ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, esofagite induzida por pílulas, doenças sistêmicas, doenças congênitas, inflamação pós-cirurgia, ou gastrenterite. Em um exemplo não limitante, o paciente possui esofagite eosinofílica. Em algumas modalidades, indivíduos (por exemplo, pacientes) a serem tratados com as composições aqui descritas incluem aqueles que foram diagnosticados com doença do refluxo gastresofagiano (GERD), doença de refluxo não erosivo (NERD), esôfago de Barrett e/ou esofagite erosiva. Em algumas modalidades, o paciente é um adulto. Em outras modalidades, o paciente é uma criança ou bebê. Em vários aspectos, um paciente é uma criança ou bebê com menos de 16 anos de idade, menos de 12 anos de idade, menos de 8 anos de idade, menos de 6 anos de idade, menos de 4 anos de idade ou menos de 2 anos de idade.

Em algumas modalidades, uma composição está em uma formulação de dose unitária para administração oral a um paciente. Em algumas modalidades, uma dose unitária do corticoesteróide é administrada por um dispositivo de dose metrificada. Em algumas modalidades, o dispositivo de dose

metrificada libera uma dose unitária metrificada de uma composição aqui descrita à boca ou garganta de um indivíduo que dela necessita. Em certas modalidades, o dispositivo de dose metrificada é um inalador metrificado, que é utilizado para administrar uma dose unitária metrificada à boca ou garganta de um indivíduo (o indivíduo deglute, e não inala a dose unitária metrificada). Em certas modalidades, o dispositivo de dose metrificada dispensa uma dose unitária metrificada de uma composição aqui descrita em um receptáculo (por exemplo, um copo), que é então utilizado para administrar oralmente a dose unitária metrificada à boca ou garganta.

Em algumas modalidades, é aqui fornecido um recipiente de múltiplas unidades que compreende cerca de 2 a cerca de 180, cerca de 10 a cerca de 60, cerca de 14 ou cerca de 30 doses unitárias de qualquer composição farmacêutica aqui descrita. Em modalidades mais específicas, cada dose compreende cerca de 1 ml a cerca de 25 ml, cerca de 1 ml a cerca de 20 ml, cerca de 7 ml a cerca de 25 ml, cerca de 10 a cerca de 20 ml, cerca de 15 ml, cerca de 20 ml, cerca de 3 a cerca de 7 ml, cerca de 5 ml, cerca de 8 ml a cerca de 12 ml ou cerca de 10 ml. Ainda em mais modalidades específicas, cada dose compreende cerca de 0,1 a cerca de 20 mg, cerca de 0,1 a cerca de 10 mg, cerca de 0,1 a cerca de 7,5 mg, cerca de 0,1 a cerca de 5 mg, cerca de 0,3 a cerca de 4 mg, cerca de 0,25 a cerca de 2,5 mg, cerca de 0,3 mg a cerca de 2 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 1 mg, cerca de 0,7 mg a cerca de 1,5 mg, cerca de 0,375 mg, cerca de 0,75 mg, cerca de 1 mg, cerca de 1,25 mg, cerca de 1,5 mg ou cerca de 2 mg de corticoesteróide. Em certas

modalidades, é aqui fornecido um recipiente de múltiplas unidades que compreende cerca de 10 ml a cerca de 1500 ml, cerca de 50 ml a cerca de 600 ml, cerca de 150 ml, cerca de 300 ml, cerca de 600 ml ou cerca de 1,200 ml de qualquer
5 composição farmacêutica aqui descrita. Em modalidades específicas, o recipiente multidoses compreende cerca de 330 ml ou cerca de 55 ml de uma composição aqui descrita. Em algumas modalidades, um kit aqui fornecido compreende qualquer recipiente multidoses como aqui descrito, uma
10 composição farmacêutica como aqui descrita (por exemplo, em um volume descrito), e um dispositivo de liberação ou metrificado (por exemplo, uma seringa, um copo, uma colher, ou semelhantes). Em modalidades específicas, o dispositivo de liberação é incorporado no recipiente (por exemplo, um
15 nebulizador, um dispositivo de aerossol, uma bomba, ou semelhantes). Em certas modalidades, a composição farmacêutica contida em qualquer um dos recipientes de múltiplas unidades aqui descrito é física e quimicamente estável.

20 Em certos aspectos, cerca de 0,1 mg a cerca de 20 mg, cerca de 0,25 mg a cerca de 20 mg, cerca de 0,25 mg a cerca de 15 mg, cerca de 0,25 mg a cerca de 10 mg ou cerca de 0,25 mg a cerca de 5 mg (por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 5 mg, cerca de 0,3 mg a cerca de 4 mg, cerca de 0,25 a
25 cerca de 2,5 mg, cerca de 0,3 mg a cerca de 2 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 1 mg, cerca de 0,7 mg a cerca de 1,5 mg, cerca de 0,375 mg, cerca de 0,75 mg, cerca de 1 mg, cerca de 1,25 mg, cerca de 1,5 mg ou cerca de 2 mg) de corticoesteróide por dia são administrados a um paciente.
30 Em algumas modalidades, o corticoesteróide está presente em

uma dose unitária em uma quantidade entre cerca de 0,25 mg e cerca de 5 mg. Em algumas modalidades, a quantidade de corticoesteróide administrada diariamente ou em uma dose unitária está entre cerca de 0,1 mg e cerca de 20 mg. Em

5 algumas modalidades, a quantidade de corticoesteróide administrada diariamente ou em uma dose unitária está entre cerca de 0,3 mg e cerca de 4 mg. Em certas modalidades, a quantidade de corticoesteróide administrada diariamente ou em uma dose unitária está entre cerca de 0,5 mg e cerca de

10 3 mg. Em outras modalidades, a quantidade de corticoesteróide presente em uma dose unitária ou administrada diariamente está entre cerca de 1 e cerca de 3 mg, ou entre cerca de 1 e cerca de 2 mg, ou entre cerca de 2 e cerca de 3 mg.

15 Em algumas modalidades, a dose ou volume de uma composição aqui administrada é ajustado com base na eficácia do tratamento. Em certas modalidades, um diagnóstico de esofagite eosinofílica (EE ou EoE) é obtido pela administração de uma composição aqui descrita e por

20 determinação da eficácia do tratamento. Em certas modalidades, é utilizada uma composição aqui descrita e separadamente determinada como sendo eficaz no tratamento de esofagite eosinofílica (EE ou EoE). A eficácia do tratamento pode ser determinada por qualquer meio adequado

25 incluindo, por exemplo, avaliação por pontuação dos sintomas, gastrointestinoscopia (por exemplo, esofagogastroduodenoscopia), biópsia gastrintestinal (por exemplo, esofagiana), avaliação histológica, ou uma combinação destes. Processos de diagnóstico de esofagite

30 eosinofílica (EE ou EoE) e/ou de determinação da eficácia

do tratamento incluem qualquer processo adequado, incluindo, apenas como exemplo não limitante, processos como apresentados em Aceves e cols., *J. Allergy Clin. Immunol.*, fevereiro de 2008; resumo 270, ou Aceves e cols., *Am. J. Gastroenterol.*, outubro de 2007, 102(10): 2.271-9, ambos aqui incorporados em sua totalidade.

Em algumas modalidades, um processo para determinação da eficácia de um tratamento (por exemplo, para esofagite eosinofílica) aqui descrito é uma avaliação de pontuação de sintomas clínicos que compreende: (i) a administração de uma composição aqui descrita a um indivíduo diagnosticado ou suspeito de ter esofagite eosinofílica; e (ii) avaliação de um ou mais sintomas do indivíduo. Em certas modalidades, antes da administração da composição, o processo compreende a avaliação de um ou mais sintomas do indivíduo. Os sintomas que não opcionalmente pontuados incluem, apenas como exemplo não limitante, náuseas, vômitos, dor e queimação. A pontuação total ou a alteração da pontuação é opcionalmente utilizada para diagnosticar um distúrbio e/ou determinar a eficácia do tratamento.

Em certas modalidades, um processo para determinação da eficácia de um tratamento aqui descrito compreende: (i) a administração de uma composição aqui descrita a um indivíduo diagnosticado ou suspeito de sofrer de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, esofagite eosinofílica); (ii) realização de endoscopia da superfície gastrointestinal do indivíduo; (iii) realização de biópsia de tecido da superfície gastrointestinal; e (iv) avaliação do tecido biopsiado e, opcionalmente, determinação de uma pontuação por endoscopia dos tecidos biopsiados. Em

modalidades específicas, o processo ainda compreende a comparação do tecido biopsiado avaliado e/ou da pontuação da endoscopia obtida antes da administração da composição ao tecido biopsiado e/ou à pontuação da endoscopia subsequente à administração da composição.

Em algumas modalidades, é aqui fornecido um processo de diagnóstico um indivíduo com inflamação gastrointestinal por: (i) detecção e/ou medida de sintomas do indivíduo, antes da administração ao indivíduo de uma composição aqui descrita; (ii) a administração ao indivíduo de qualquer composição aqui descrita; (iii) detecção e/ou medida de sintomas do indivíduo após a administração da composição; e (iv) comparação dos sintomas medidos ou detectados antes e depois da administração de uma composição aqui descrita. Se os sintomas exibidos pelo indivíduo são reduzidos (por exemplo, por uma quantidade estatisticamente significativa ou clinicamente relevante), é feito um diagnóstico positivo. Em modalidades específicas, o processo de diagnóstico de um indivíduo com inflamação gastrointestinal diagnostica um indivíduo com esofagite eosinofílica.

É fornecido em certas modalidades um método de tratamento, prevenção ou alívio de inflamação do trato gastrointestinal que compreende a administração por via oral a um indivíduo que dela necessita de uma composição que compreende um corticoesteróide, um conservante, um antioxidante, um agente isotônico, um surfactante, e um excipiente que aumenta a interação da composição com uma camada mucosa. Em algumas modalidades, o corticoesteróide é, apenas como exemplo não limitante, budesonida. Em modalidades específicas, o corticoesteróide está presente

na composição em uma quantidade de cerca de 0,01 mg a cerca de 1,0 mg de corticoesteróide por grama de composição. Em algumas modalidades, o corticoesteróide está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,01 mg a cerca de 5 1,0 mg de corticoesteróide por ml de composição.

Em algumas modalidades, o conservante é, apenas como exemplo não limitante, sorbato de potássio. Em modalidades específicas, o conservante está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,0002% a cerca de 0,5% p/p da 10 composição. Em algumas modalidades, o antioxidante é, apenas como exemplo não limitante, edetato dissódico. Em modalidades específicas, o antioxidante está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,0005% a cerca de 0,1% p/p da composição. Em certas modalidades, o agente 15 isotônico é, apenas como exemplo não limitante, dextrose. Em algumas modalidades, o surfactante é, apenas como exemplo não limitante, polissorbato 80. Em modalidades específicas, o surfactante está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,0005% a cerca de 2% p/p da 20 composição. Em certas modalidades, o excipiente que aumenta a interação da composição com uma camada mucosa é um agente de aumento da viscosidade. Em modalidades específicas, o agente de aumento da viscosidade é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de celulose microcristalina, 25 carboximetil celulose sódica e uma combinação destes. Em modalidades mais específicas, o agente de aumento da viscosidade é uma combinação de celulose microcristalina e carboximetil celulose sódica. Em algumas modalidades, o agente de aumento da viscosidade está presente na 30 composição em cerca de 0,01% a cerca de 3,0% p/p da

composição. Em certas modalidades, o agente de aumento da viscosidade é Avicel® RC-591.

Em algumas modalidades, a composição possui um primeiro e um segundo excipiente. Em modalidades específicas, o segundo excipiente é selecionado de um excipiente que aumenta a interação da composição com uma camada mucosa, um ligante, um enchimento, um desintegrante, a diluente, um transportador, um veículo e combinações destes. Em outras modalidades, o segundo excipiente que aumenta a interação da composição com uma camada mucosa é um segundo agente de aumento da viscosidade. Em algumas modalidades, o segundo excipiente é um veículo (incluindo a diluente) e está presente na composição em uma quantidade de cerca de 50% a cerca de 99,5% p/p da composição. Em modalidades específicas, o veículo é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de um veículo líquido, um veículo sólido e combinações destes. Em algumas modalidades, o veículo é um veículo sólido e é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de talco, bentonita, carbonato de cálcio de caulim, e combinações destes. Em certas modalidades, o veículo é um veículo líquido e é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de água, etanol, um solvente orgânico, um óleo (por exemplo, óleo de milho) e combinações destes. Em modalidades específicas, a composição que contém corticoesteróide é formulada como uma suspensão micronizada do corticoesteróide em um veículo aquoso.

Em algumas modalidades, a composição que contém corticoesteróide possui um pH-alvo de cerca de 4,5. Em certas modalidades, o pH-alvo da composição é obtido por

adição de um agente de ajuste do pH à composição. Em modalidades específicas, o agente de ajuste do pH é, apenas como exemplo não limitante, ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

5 Em certas modalidades, a composição que contém corticoesteróide também contém, apenas como exemplo não limitante, um adoçante, um agente flavorizante ou uma combinação destes.

Em modalidades específicas da presente invenção, a
10 composição que contém corticoesteróide contém budesonida como o corticoesteróide, sorbato de potássio como o conservante, edetato dissódico como o antioxidante, dextrose como o agente isotônico, polissorbato 80 como o surfactante, uma combinação de celulose microcristalina e
15 carboximetil celulose sódica como o excipiente que aumenta a interação da composição com uma camada mucosa, e ácido clorídrico como o agente de ajuste do pH. Em modalidades mais específicas, a composição que contém corticoesteróide contém cerca de 0,01 mg a cerca de 1,0 mg de budesonida por
20 ml de composição, cerca de 0,0002% a cerca de 0,5% p/p de sorbato de potássio, cerca de 0,0005% a cerca de 0,1% p/p de edetato dissódico, cerca de 0,0005% a cerca de 2% p/p de polissorbato 80, e cerca de 0,01% a cerca de 3,0% p/p de uma combinação de celulose microcristalina e carboximetil
25 celulose sódica. Ainda em mais modalidades específicas, a composição ainda compreende um veículo aquoso. Em algumas modalidades, a composição que contém corticoesteróide é formulada como uma suspensão micronizada da budesonida no veículo aquoso. Ainda em outras modalidades específicas, a
30 composição possui um pH de cerca de 4,5. Em algumas

modalidades, a composição compreende um segundo excipiente que aumenta a interação da composição com uma camada mucosa.

Certas modalidades da presente invenção fornecem um
5 método de tratamento, prevenção ou alívio de inflamação do trato gastrointestinal, que compreende a administração por via oral a um indivíduo que dela necessita de uma composição que compreende um corticoesteróide, um conservante, um agente isotônico, um surfactante e um
10 excipiente.

Em certas modalidades, o corticoesteróide é, apenas como exemplo não limitante, propionato de fluticasona. Em algumas modalidades, o corticoesteróide está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,01 mg a cerca de
15 1,0 mg de corticoesteróide por grama de composição.

Em algumas modalidades, o conservante é, apenas como exemplo não limitante, cloreto de benzalcônio. Em certas modalidades, o conservante está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,0002% a cerca de 0,03% p/p da
20 composição.

Em algumas modalidades, o agente isotônico é, apenas como exemplo não limitante, dextrose. Em certas modalidades, o surfactante é, apenas como exemplo não limitante, polissorbato 80. Em algumas modalidades, o
25 excipiente é um excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrointestinal ou de um local específico do trato gastrointestinal, por exemplo, do esôfago). Em certas modalidades, o excipiente
30 que aumenta a interação da composição com uma superfície do

trato gastrointestinal (por exemplo, a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrointestinal ou de um local específico do trato gastrointestinal, por exemplo, do esôfago) é um agente de aumento da viscosidade. Em algumas modalidades, o
5 agente de aumento da viscosidade é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de celulose microcristalina, carboximetil celulose sódica e uma combinação destes. Em certas modalidades específicas, o agente de aumento da viscosidade é uma combinação de celulose microcristalina e
10 carboximetil celulose sódica. Em outras modalidades específicas, o agente de aumento da viscosidade é carboximetil celulose sódica. Em algumas modalidades, uma composição que contém corticoesteróide da presente invenção compreende um segundo excipiente. Em certas modalidades, o
15 segundo excipiente é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de um excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrointestinal ou de um local específico do trato gastrointestinal, por
20 exemplo, do esôfago), um ligante, um enchimento, a desintegrante, a diluente, um transportador, um veículo e combinações destes. Em certas modalidades específicas, o segundo excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo,
25 com a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrointestinal ou de um local específico do trato gastrointestinal, por exemplo, do esôfago) é um segundo agente de aumento da viscosidade.

Em algumas modalidades, a composição ainda compreende uma fragrância. Em modalidades específicas, a fragrância é,
30 apenas como exemplo não limitante, álcool feniletílico. Em

algumas modalidades, a fragrância está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,0005 a cerca de 0,4% p/p da composição.

Em certas modalidades, o veículo está presente na
5 composição em uma quantidade de cerca de 50% a cerca de 99,5% p/p da composição. Em algumas modalidades, o veículo é selecionado de um veículo líquido, um veículo sólido e combinações destes. Em certas modalidades, o veículo sólido é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de talco,
10 bentonita, carbonato de cálcio de caulim, e combinações destes. Em algumas modalidades, o veículo líquido é selecionado, apenas como exemplo não limitante, de água, etanol, um solvente orgânico, um óleo e combinações destes.

Em algumas modalidades, a composição é formulada como
15 uma suspensão de partículas microfinas de corticoesteróide suspensas em um veículo aquoso. Em certas modalidades, a composição possui um pH de cerca de 5 a cerca de 7.

Em algumas modalidades, a composição ainda compreende um adoçante, um agente flavorizante ou uma combinação
20 destes.

Em modalidades específicas, o corticoesteróide é propionato de fluticasona microfino, o conservante é cloreto de benzalcônio, o agente isotônico é dextrose, o surfactante é polissorbato 80, a fragrância é álcool
25 feniletílico e o excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrointestinal (por exemplo, com a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrointestinal ou de um local específico do trato gastrointestinal, por exemplo, do esôfago) é uma combinação
30 de celulose microcristalina e carboximetil celulose sódica.

Em algumas modalidades específicas, o corticoesteróide é propionato de fluticasona microfino, o conservante é uma combinação de cloreto de benzalcônio e álcool feniletílico, o agente isotônico é dextrose, o surfactante é polissorbato 80, e o excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrintestinal (por exemplo, com a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrintestinal ou de um local específico do trato gastrintestinal, por exemplo, do esôfago) é uma combinação de celulose microcristalina e carboximetil celulose sódica. Em modalidades mais específicas, a composição ainda compreende um veículo aquoso. Em modalidades ainda mais específicas, a composição é formulada como uma suspensão de partículas microfinas de corticoesteróide suspensas no veículo aquoso. Em algumas modalidades específicas, a composição possui um pH de cerca de 5 a cerca de 7. Em certas modalidades, a composição ainda compreende um segundo excipiente que aumenta a interação da composição com uma superfície do trato gastrintestinal (por exemplo, com a mucosa e/ou o epitélio do trato gastrintestinal ou de um local específico do trato gastrintestinal, por exemplo, do esôfago).

Em algumas modalidades, o cloreto de benzalcônio está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,0002% a cerca de 0,03% p/p da composição e o álcool feniletílico está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,0005 a cerca de 0,4% p/p da composição.

Como aqui discutido, as composições e formulações descritas compreendem pelo menos um corticoesteróide (por exemplo, budesonida ou propionato de fluticasona). Em algumas modalidades, uma composição ou formulação aqui

descrita ainda compreende pelo menos um agente ativo adicional. Em modalidades específicas, uma composição ou formulação aqui descrita compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um corticoesteróide e uma
5 quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente ativo adicional. Em algumas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um agente que trata, evita ou alivia os sintomas e/ou a inflamação associados às doenças inflamatórias que envolvem o trato gastrointestinal (por
10 exemplo, esôfago). Deve-se subentender que em certos casos, quando o corticoesteróide é combinado com um agente ativo adicional, a quantidade terapeuticamente eficaz do corticoesteróide é menor do que quando o agente ativo adicional está ausente.

15 Além disso, são aqui fornecidos métodos de prevenção ou alívio de inflamação gastrointestinal (por exemplo, esofagiana) em um indivíduo, que compreendem a administração oral ao indivíduo de um corticoesteróide em associação ou combinação com pelo menos um agente ativo
20 adicional. Em certas modalidades, o corticoesteróide e o (pelo menos um) agente ativo adicional estão em uma forma de dosagem única. Em outras modalidades, o corticoesteróide e o (pelo menos um) agente ativo adicional estão em formas de dosagem separadas e são administrados de qualquer forma,
25 incluindo, apenas como exemplo não limitante, simultaneamente, seqüencialmente ou em momentos diferentes. Por exemplo, em certas modalidades, várias doses de uma composição de corticoesteróide são administradas ao longo de um período de tempo, e depois a administração da
30 composição de corticoesteróide é suspensa e a administração

de pelo menos um agente ativo adicional é feita pelo menos uma vez.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional utilizado em uma composição, formulação ou método aqui descrito é um agente que trata, evita ou alivia os sintomas e/ou a inflamação associados às doenças inflamatórias que envolvem o trato gastrointestinal (por exemplo, esôfago). Em modalidades mais específicas, o (pelo menos um) agente ativo adicional não é um segundo corticoesteróide. Em certas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um inibidor de ácido (por exemplo, um antagonista H₂ e/ou um PPI). Em certas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é, apenas como exemplo não limitante, um inibidor da bomba de prótons (PPI), um ligante do receptor histamina (por exemplo, H₁, H₂ e/ou H₃) (por exemplo, antagonista), um agente redutor do relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (TLESR), um agente serotoninérgico pró-cinético, um bloqueador de ácido que compete com potássio (P-CAB), um protetor da mucosa, um agente anti-gastrina, um antagonista do leucotrieno, um inibidor de mastócitos, um estabilizante de mastócitos, um imunomodulador, um biológico, um agente anti-asmático, um fármaco antiinflamatório não esteróide (NSAID), um quimioterápico, antagonistas de mGluR₅, modulador de acetilcolina, agonista do receptor 5HT₄, antagonista do receptor 5HT₃, antagonista do receptor 5HT₁, antibióticos, ou uma combinação destes. Em certas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um antiácido (por exemplo, carbonato de cálcio e/ou hidróxido de magnésio).

PPIs úteis nessa especificação incluem, apenas como exemplo não limitante, omeprazol, hidroxiomeprazol, esomeprazol, tenatoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dontoprazol, habeprazol, perprazol, ransoprazol, pariprazol, leminoprazol, S-tenatoprazol-Na e dextralsoprazol.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um ligante do receptor H₂ (por exemplo, antagonista do receptor H₂). Em certas modalidades, antagonistas do receptor H₂ úteis nessa especificação incluem, apenas como exemplo não limitante, cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina. Em algumas modalidades, o agente terapêutico é um ligante do receptor H₃ (por exemplo, agonista ou antagonista). Em certas modalidades, receptor agonistas H₃ adequados incluem, apenas como exemplo não limitante, (R)- α -metil-histamina. Em algumas modalidades, o agente terapêutico é um ligante do receptor H₁ (por exemplo, antagonista).

Em certas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um agente redutor de TLESR. Agentes redutores de TLESR adequados incluem, apenas como exemplo não limitante, agonistas de GABA_B (por exemplo, baclofeno), antagonistas da colecistoquinina (CCK-A ou CCK-1), agentes anticolinérgicos, inibidores da NO sintase, e combinações destes.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um agente serotoninérgico pró-cinético. Em certas modalidades, agentes serotoninérgicos pró-cinéticos adequados incluem, apenas como exemplo não limitante, agonistas do receptor 5HT₄ (por exemplo, agonistas seletivos do receptor

5-HT₄). Agonistas do receptor 5-HT₄ incluem, apenas como exemplo não limitante, cisaprida, mosaprida, tegaserod e ATI-7505.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um bloqueador de ácido por competição com potássio (P-CAB). Em certas modalidades, P-CAB adequados incluem, apenas como exemplo não limitante, soraprazan (BY359), revaprazan (YH1885), AZD0865, CS-526 e combinações destes.

Em certas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um protetor da mucosa. Em algumas modalidades, protetores da mucosa adequados incluem, apenas como exemplo não limitante, sucralfato. Em algumas modalidades, protetores da mucosa incluem um ou mais de prostaglandina E₂ (PGE₂), fator de crescimento epidérmico (EGF) e/ou fator de transformação do crescimento- α (TGF- α), ou análogos destes. Em uma modalidade específica, o protetor da mucosa compreende o análogo de PGE₂ trimoprostil.

Em certas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um agente anti-gastrina. Em algumas modalidades, agentes anti-gastrina adequados incluem, apenas como exemplo não limitante, antagonistas da colecistoquinina (CCK-B ou CCK-2). Antagonistas da colecistoquinina (CCK-B ou CCK-2) incluem, apenas como exemplo não limitante, Z-360.

Em algumas modalidades, o agente terapêutico é um agente de cicatrização de feridas, um agente que promove a sobrevida celular, um agente que promove a proliferação celular, um agente antifúngico, um agente antibacteriano, um antibiótico, ou uma combinação destes.

Em modalidades adicionais, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um agente de pró-motilidade. Em algumas modalidades, agentes de pró-motilidade incluem, como modalidades não limitantes, metoclopramida, cisaprida, 5 betanecol, ou semelhantes.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um quimioterápico. Em algumas modalidades, quimioterápico incluem, apenas como exemplo não limitante, 10 5-fluoruracil, cisplatina, docetaxel, irinotecan, mitomicina, paclitaxel, vindesina, vinorelbina, e semelhantes.

Em certas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um inibidor de mastócitos. Em algumas modalidades, inibidores de mastócitos adequados incluem, 15 apenas como exemplo não limitante, cromolina, cromolina sódica, nedocromil, e semelhantes. Em certas modalidades, o agente terapêutico é um antagonista do leucotrieno. Em algumas modalidades, antagonistas do leucotrieno adequados incluem, apenas como exemplo não limitante, montelukast, 20 zafirlukast, zileuton, e semelhantes. Em algumas modalidades, os inibidores de mastócitos aqui descritos (por exemplo, montelukast) estão presentes em uma composição ou dose de uma composição aqui descrita em uma quantidade suficiente para fornecer a um indivíduo cerca de 25 0,1 a cerca de 20 mg/dia, cerca de 0,3 a cerca de 4 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, cerca de 20 mg/dia a cerca de 40 mg/dia, cerca de 20 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, ou qualquer outra quantidade terapeuticamente eficaz.

30 Em algumas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo

adicional é um fármaco antiinflamatório não esteróide (NSAID). Em modalidades específicas, o NSAID é cetoprofeno. Em várias outras modalidades, o agente terapêutico é um agente antiinflamatório, por exemplo, um dos apresentados em WO 2008/070129, cuja referência é aqui incorporada por referência em sua totalidade.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um imunomodulador ou imunossupressor. Em modalidades específicas, o imunomodulador é 6-mercaptopurina (6MP), azatioprina, tosilato de suplatast, micofenolato mofetil, lactobacilo, inibidores de calcineurina (por exemplo, tacrolimus, ciclosporina, ou semelhantes), ou semelhantes.

Em certas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um biológico. Em modalidades específicas, o biológico é um anti-IL5, um anti-TNF (por exemplo, TNF- α), um IFN (por exemplo, IFN- α), um anticorpo anti-eotaxina-1, um anti-IL-3, um anti-IgE, omalizumab, reslizumab, mepolizumab, daclizumab, SCH55700, ou semelhantes.

Em algumas modalidades, agentes quimioterápicos incluem, apenas como exemplo não limitante, imatinib, mesilato de imatinib, dasatinib, AMN107, cladribina, ou semelhantes.

Em algumas modalidades, o (pelo menos um) agente ativo adicional é um antiespasmódico, um agente para o tratamento de dor no peito (por exemplo, nitratos, nitroglicerina, ou semelhantes), um fármaco normalmente administrado por via sublingual (por exemplo, vitaminas, minerais, ou semelhantes), mepoliz, esomepraz, STI571, imatinib, um anti-CD25 (por exemplo, daclizumab), inibidores da tirosina

quinase, somatostatina, análogos da somatostatina, um anti-CCR-3, um anti-TIM-3, cetotifeno, um inibidor do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), ou semelhantes.

5 A totalidade de cada patente, pedidos, publicações e documentos de patentes aqui citados é aqui incorporada por referência. A citação das patentes, pedidos, publicações e documentos de patentes acima não é uma admissão de que qualquer um dos citados é técnica estabelecida pertinente,
10 nem constitui qualquer admissão em relação ao teor ou data dessas publicações ou documentos.

 A menos que definido de forma diferente, todos os termos técnicos e científicos aqui usados possuem os mesmos significados comumente entendidos por aqueles habilitados
15 na técnica à qual essa invenção pertence. Embora quaisquer métodos e sistemas similares ou equivalentes àqueles aqui descritos possam ser aqui usados na prática ou teste da presente invenção, os métodos, dispositivos e materiais serão agora descritos. Todas as publicações aqui
20 mencionadas são aqui incorporadas por referência com a finalidade de descrever ou revelar os processos, sistemas e metodologias que são relatados nas publicações que podem ser usadas em conexão com a invenção. Nada aqui apresentado deve ser considerado como uma admissão de que a invenção
25 não é intitulada para antedatar essa revelação em virtude de invenção prévia.

 Podem se feitas modificações ao que foi apresentado anteriormente, sem se afastar dos aspectos básicos da invenção. Embora a invenção tenha sido descrita em detalhe
30 substancial com referência a uma ou mais modalidades

específicas, aqueles habilitados na técnica reconhecerão que podem ser feitas alterações às modalidades especificamente reveladas nesse pedido, e ainda assim essas modificações e aperfeiçoamentos estarão dentro do escopo e
5 do espírito da invenção. A invenção aqui descrita ilustrativamente pode ser adequadamente praticada na ausência de qualquer elemento (ou elementos) não especificamente aqui revelado. Dessa forma, por exemplo, em
10 compreende", "que consiste basicamente em" e "que consiste em" pode ser substituído com um dos outros dois termos. Dessa forma, os termos e expressões que foram empregados são usados como termos de descrição, e não de limitação, equivalentes das características mostradas e descritas, ou
15 porções destas, não são excluídos, e reconhece-se que várias modificações são possíveis dentro do escopo da invenção.

Embora certas modalidades tenham sido aqui mostradas e descritas, ficará evidente para aqueles habilitados na
20 técnica que essas modalidades são fornecidas apenas como exemplo. Diversas variações, alterações e substituições ocorrerão àqueles habilitados na técnica e são consideradas como incluídas no escopo da revelação aqui apresentada. Dever-se entender que várias alternativas para as
25 modalidades da invenção aqui descritas podem ser empregadas na prática da invenção. Deseja-se que as reivindicações seguintes definam o escopo da invenção e que métodos e estruturas dentro do escopo dessas reivindicações e seus equivalentes sejam por ela cobertos.

Exemplo 1: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	7,5 mg a 100 mg
Avicel (RC-591)	0,5 g a 4 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 2: Formulação de budesonida

10 Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	7,5 mg a 100 mg
CMC	0,5 g a 3 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional

Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 3: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	7,5 mg a 100 mg
Carbômero	0,5 g a 10 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 4: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
-------------	------------

Budesonida	7,5 mg a 100 mg
HPMC	0,5 g a 3 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato

5 gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 5: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	7,5 mg a 100 mg
MCC	0,5 g a 3 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 6: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	7,5 mg a 100 mg
Dextrose	1 g a 100 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 7: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	7,5 mg a 100 mg
Maltodextrina	1 g a 100 g

Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 8: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	7,5 mg a 100 mg
Dextrose	1 g a 100 g
Maltodextrina	1 g a 100 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca

de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

5 Exemplo 9: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	7,5 mg a 100 mg
HEC	0,5 g a 5 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 10: Formulação de propionato de fluticasona

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
Avicel (RC-591)	0,5 g a 4 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg

Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato
5 gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 11: Formulação de propionato de fluticasona

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
CMC	0,5 g a 3 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca
10 de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar

ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 12: Formulação de propionato de fluticasona

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por
5 combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
Carbômero	0,5 g a 10 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar
10 ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 13: Formulação de propionato de fluticasona

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por
combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
HPMC	0,5 g a 3 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g

Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 14: Formulação de propionato de fluticasona

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
MCC	0,5 g a 3 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato

gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 15: Formulação de propionato de fluticasona

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
Maltodextrina	1 g a 100 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

- 5 A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

10 **Exemplo 16: Formulação de propionato de fluticasona**

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
Dextrose	1 g a 100 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g

Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 17: Formulação de propionato de fluticasona

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
Dextrose	1 g a 100 g
Maltodextrina	1 g a 100 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato

gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 18: Formulação de propionato de fluticasona

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
HEC	0,5 g a 5 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g
Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

- 5 A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

10 **Exemplo 18: Formulação de propionato de fluticasona**

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Propionato de fluticasona	1 mg a 100 mg
1-IEC	0,5 g a 5 g
Edetato dissódico	5 mg a 200 mg
Ácido cítrico	10 mg a 1 g
Citrato de sódio	10 mg a 2 g

Tween 80	5 mg a 100 mg
Agente flavorizante	opcional
Adoçante	opcional
Conservante	opcional
Água	q.s. até 100 ml

A composição é dividida em uma dose unitária de cerca de 1 ml a cerca de 10 ml (por exemplo, cerca de 5 ml) e administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato 5 gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 19: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	1 mg
Avicel	100 mg
Dextrose	0,5 g
Maltodextrina (M150)	1.3 g
EDTA	2,5 mg
Tween 80	0,5 mg
Sabor de cereja	25 mg
Glicerina	250 mg
AceK	37,5 mg
Magnasweet	25 mg
Benzoato de sódio	10 mg
Sorbato de potássio	10 mg
Tampão de ácido cítrico aquoso	q.s. até 5 ml

A composição é administrada oralmente a um indivíduo

para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 20: Formulação de budesonida

- 5 Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade
Budesonida	1 mg
Avicel	200 mg
Dextrose	1 g
Maltodextrina (M150)	2,6 g
EDTA	5 mg
Tween 80	1 mg
Sabor de cereja	50 mg
Glicerina	500 mg
AceK	75 mg
Magnasweet	50mg
Benzoato de sódio	10 mg
Sorbato de potássio	10 mg
Tampão de ácido cítrico aquoso	q.s. até 10 ml

- A composição é administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).
- 10

Exemplo 21: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade (mg/ml)
-------------	--------------------

Budesonida	0,05
Avicel RC-591	23,6
Dextrose	118
Maltodextrina (M150)	306,8
Edetato dissódico	0,59
Ácido cítrico	1,77
Citrato de sódio	0,59
Polissorbato 80	0,12
Sabor de cereja	5,9
Glicerina	59
Acessulfame de potássio	5,9
Magnasweet 110	5,9
Benzoato de sódio	2,36
Sorbato de potássio	2,36
Água	q.s. até 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, ou 15 ml.

A composição é administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

5 Exemplo 22: Formulação de budesonida

Uma composição exemplar aqui descrita é preparada por combinação do seguinte:

Ingrediente	Quantidade (mg/ml)
Budesonida	0,2
Avicel RC-591	23,6
Dextrose	118
Maltodextrina (M150)	306,8

Edetato dissódico	0,59
Ácido cítrico	1,77
Citrato de sódio	0,59
Polissorbato 80	0,12
Sabor de cereja	5,9
Glicerina	59
Acessulfame de potássio	5,9
Magnasweet 110	5,9
Benzoato de sódio	2,36
Sorbato de potássio	2,36
Água	q.s. até 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 ml.

A composição é administrada oralmente a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrintestinal (por exemplo, do esôfago).

5 Exemplo 23:

Em certos casos, as formulações descritas nos exemplos aqui apresentados são escalonadas até uma quantidade suficiente para fornecer qualquer quantidade desejada, por exemplo, cerca de 150 ml ou 300 ml de volume total da
 10 composição, por aumento da escala de uma composição descrita nos exemplos aqui apresentados, por exemplo, até cerca de 150 ml, ou por aumento até um volume maior e divisão da composição escalonada em porções menores, por exemplo, porções que compreende cerca de 150 ml. As
 15 porções, por exemplo, aquelas que compreendem cerca de 150 ml ou 300 ml, podem então ser colocadas em um recipiente multidoses. Diversas doses podem então ser dispensadas e

administradas a um indivíduo para tratar, evitar ou aliviar inflamação ou sintomas de inflamação do trato gastrointestinal (por exemplo, do esôfago).

Exemplo 24

5 É descrita a solubilidade da budesonida de certas formulações. Para determinar a solubilidade da budesonida no meio líquido de uma formulação, particulados da formulação são filtrados. As amostras são centrifugadas a 12.000 rpm e 20 °C usando filtros de centrífuga Whatman, 10 0,45 µm (Nylon). Os tempos de filtração variam, dependendo da amostra, mas estão geralmente entre 5 minutos e 1 hora. Antes da centrifugação, as amostras são equilibradas, se necessário, para se obter uma concentração substancialmente equilibrada de budesonida. É determinada a concentração de 15 budesonida no meio líquido e o % (p/p) da budesonida dissolvido que é o epímero R. A Formulação A é preparada por combinação de duas Pulmicort Respules® (0,5 mg de budesonida em 2 ml cada) com 10 g de Splenda® (distribuída por McNeil Nutritionals, LLC Fort Washington, PA 190342299; 20 cerca de 1 g por pacote) e equilíbrio por cerca de 48 horas. A Formulação B é preparada por combinação de duas Pulmicort Respules® (0,5 mg de budesonida em 2 ml cada) com cerca de 9 g de maltodextrina que possui um DE de cerca de 17 e uma quantidade residual de sucralose, e equilibrando- 25 se por cerca de 48 horas. Para as Formulações C-I, partículas de budesonida em excesso foram combinadas com água e, opcionalmente, maltodextrina, e equilibradas ao longo de 5 dias. A Formulação C é budesonida saturada em água. A Formulação D é uma composição aquosa que compreende 30 2,5% (p/p) de maltodextrina (M440, DE 4-7). A Formulação E

é uma composição aquosa que compreende 5% (p/p) de maltodextrina (M440, DE 4-7). A Formulação F é uma composição aquosa que compreende 10% (p/p) de maltodextrina (M440, DE 4-7). A Formulação G é uma composição aquosa que

5 compreende 7,5% (p/p) de maltodextrina (M150, DE 13-17). A Formulação H é uma composição aquosa que compreende 15% (p/p) de maltodextrina (M150, DE 13-17). A Formulação I é uma composição aquosa que compreende 30% (p/p) de maltodextrina (M150, DE 13-17). A Formulação J é a

10 composição aquosa do Exemplo 22, que compreende 26% (p/p) de maltodextrina (M150, DE 13-17). A Formulação K é uma composição aquosa que compreende 20% p/p de dextrose, equilibrada por 48 horas. A Formulação L é uma composição aquosa que compreende 40% p/p de dextrose, equilibrada por

15 48 horas. A Formulação M é preparada por combinação de budesonida em excesso e GUM® Rincinol® P.R.N.TM e filtração. Os resultados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Solubilidade de budesonida

Formulação	Solubilidade (µg/ml)	Vo do epímero R (p/p)	Tempo de filtração (min)
A	20	37	5
B	70	48	5
C	19	28	5
D	23	33	5
E	34	26	5
F	50	25	5
G	31	32	5
H	45	31	5
I	67	43	5
J	25		5

K	16	24	5
L	11	24	5
M	34	29	5
Rhinocort Aqua®	4.0	27.9	30
Pulmicort Respules®	19.0	27.1	5

Para a Formulação A, a concentração não equilibrada de budesonida foi de 28 µg/ml, 38,7% p/p da budesonida dissolvida sendo o epímero R. para a Formulação B, a concentração não equilibrada de budesonida foi de 48 µg/ml, 45,3% p/p da budesonida dissolvida sendo o epímero R.

Exemplo 25:

Esse exemplo detalha a eficácia e segurança do uso uma vez ao dia e duas vezes ao dia de formulações de budesonida dos Exemplos 21 e 22 em doses de 5 ml, 7 ml, 10 ml, 12 ml, 15 ml e 17,5 ml na indução e manutenção de remissão da atividade de doença em crianças com EE. Diversas crianças (por exemplo, 20 por frequência, quantidade e volume de dose de budesonida,) são avaliadas para determinar a maior contagem de eosinófilos (eos/hpf) e a média da maior contagem de eosinófilos para o grupo. A avaliação da maior contagem de eosinófilos (eos/hpf) e da média da maior contagem de eosinófilos para o grupo é também determinada após terapia. As pontuações de sintomas e as pontuações médias de sintomas também são determinadas antes e depois da terapia.

Em alguns casos, indivíduos que receberam terapia prévia com inibidor da bomba de prótons, dieta de eliminação com base em testes alérgicos na pele ou no

sangue, ou dieta de eliminação ou dieta de eliminação refundida, mas continuaram a ter ≥ 24 eos/hpf na biópsia esofagiana, foram incluídos na revisão. Os pacientes foram definidos como tendo sensibilização alimentar ou por alérgeno aéreo se RAST e/ou o teste cutâneo fosse positivo. Não foram feitas alterações para a terapia de longa duração usada para o tratamento de condições crônicas como, por exemplo, asma ou eczema, e nenhuma das crianças recebeu tratamento imunomodulador concomitante.

10 A endoscopia foi realizada usando o endoscópio Olympus P160 (por RD) e biópsias pan-esofagianas, gástricas e duodenais foram colhidas. A esofagite eosinofílica (EE ou EoE) foi diagnosticada quando 24 eos/hpf eram encontrados em pelo menos um dos locais esofagianos biopsiados. Duas
15 biópsias mucosas re-coletadas do esôfago proximal (3 cm abaixo do músculo cricofaríngeo), esôfago distal (3 cm acima da junção gastroesofagiana (GEJ) e do esôfago médio (ponto médio entre o músculo cricofaríngeo e a GEJ). As biópsias foram processadas rotineiramente e avaliadas por
20 um patologista pediátrico (RN). O maior número de eosinófilos por campo de grande aumento x400 foi contado. A hiperplasia da zona basal (BZH) era registrada quando as células da zona basal se estendiam em direção à superfície luminal do epitélio ($>25\%$ da espessura epitelial).

25 Endoscopia de acompanhamento com biópsias foram feitas após tratamento por 3-4 meses. A contagem com o maior número de eos/hpf dentro das biópsias determinou a resposta à terapia, e os pacientes foram categorizados em responsivos (0-7 eos/hpf), responsivos parciais (8-23
30 eos/hpf) e não responsivos (≥ 24 eos/hpf).

Prevê-se que a pontuação da endoscopia de EE (EoE) compare os achados antes e depois do tratamento. Ela é calculada a partir dos registros e fotografias do procedimento. Quatro categorias, (1) marcas vasculares
5 pálidas e diminuídas; (2) estrias com mucosa "espessada"; (3) placas mucosas brancas; (4) anéis concêntricos ou estenoses. Para cada categoria, um ponto é atribuído se 1 ou 2 locais esofagianos estão envolvidos, e dois pontos para envolvimento pan-esofagiano. A pontuação máxima é 8.

10 Os pacientes receberam uma formulação aqui descrita entre 0,25 e 2 mg diariamente e foram instruídos para não ingerir nada sólido ou líquido por 30 minutos depois. Não foram feitas alterações dietéticas em pacientes que já estavam com restrições dietéticas.

15 Uma pontuação modificada de sintomas com base em crianças com doença ácido-péptica foi usada rotineiramente na clínica de EE (EoE). As categorias de sintomas incluíram (1) queimação ou regurgitação; (2) dor abdominal ou irritabilidade inexplicável em crianças mais jovens; (3)
20 náuseas ou vômitos; (4) anorexia ou saciedade precoce; (5) disfagia ou odinofagia, (6) despertar noturno com sintomas; (7) sangramento gastrointestinal (4 meses anteriores). Cada categoria pontuava de 0-2 pontos com um máximo de 14 pontos. Zero ponto ocorria quando o sintoma estava ausente;
25 um ponto se o sintoma era leve, não interferia com atividades diárias; 2 pontos se os sintomas eram suficientemente graves para interromper as atividades diárias. Sangramento GI prévio era considerado leve (1 ponto) se não houvesse comprometimento hemodinâmico
30 associado ou anemia, e grave (2 pontos) se os sangramentos

fossem múltiplos, causassem anemia ou necessitassem de transfusão de sangue.

Foi feita uma análise estatística usando a Suíte de Programas "NCSS Statistical". Valores p bicaudados foram calculados usando testes *t* pareados para comparar as médias de valores do paciente para eos/hpf, pontuações de endoscopia de EE (EoE) e pontuações de sintomas antes e depois de terapia com budesonida. Testes *t* bicaudados não pareados foram utilizados a fim de comparar variáveis agrupadas por responsivos versus não responsivos. Coeficientes de correlação de Spearman foram gerados usando o programa GraphPad Prism. Os resultados com valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Foram re-geradas estatísticas de média e mediana, e estão apresentadas estatísticas equivalentes e médias.

Indivíduos. Revisões de tabelas foram realizadas em diversas crianças. Todas as crianças possuem >24 eos/hpf na biópsia esofagiana repetida, antes de iniciar a terapia.

Tratamento. Os pacientes receberam a formação descrita por um período de quantidade de tempo determinado (por exemplo, 1 semana, 2 semanas, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 6 meses, ou semelhantes) antes de repetirem a endoscopia. Vários pacientes receberam budesonida em quantidades que variam de 0,25 a 2 mg/dia.

Histologia. Antes do tratamento, a média da maior contagem de eosinófilos é medida para todos os pacientes, incluindo locais esofagianos distais, médios e proximais. Da mesma forma, todos os locais foram avaliados pelo período de tempo determinado, e novamente, se desejado.

Endoscopia gastrointestinal superior. Antes do

tratamento, a pontuação média da endoscopia de EE (EoE) para todos os pacientes foi determinada. Após o tratamento, a pontuação média da endoscopia de EE (EoE) era repetida. Diminuições nas pontuações de endoscopia (por exemplo, de 5 >95%, >90%, >85%, >75%, >50%, >25%, ou semelhantes) em um indivíduo indicavam tratamento bem sucedido.

Pontuação dos sintomas. Antes do tratamento, a pontuação média dos sintomas foi determinada para todos os pacientes. Novamente, ela determinada após o tratamento. 10 Diminuições nas pontuações de sintomas (por exemplo, de >95%, >90%, >85%, >75%, >50%, >25%, ou semelhantes) em um indivíduo indicavam tratamento bem sucedido (isoladamente ou em combinação com as diminuições citadas acima nas pontuações de endoscopia).

15 *Adultos:* Esses parâmetros foram repetidos em adultos para determinar a eficácia e segurança.

Exemplo 26:

Esse exemplo ilustra a interação aumentada entre uma composição aqui descrita e o esôfago quando, comparado com 20 uma composição oral marcada radioativamente feita por combinação de Pulmicort Respules® (4 ml) com ^{99m}Tc pertecnetato, e diluição com solução salina a cerca de 7-8 ml (M0). A composição M0 possui uma viscosidade de cerca de 1 cP a 13,2 s⁻¹. Também dói administrado a uma população de 25 indivíduos saudáveis uma composição de budesonida marcada radioativamente (Rhinocort Aqua®, M1), que possui uma viscosidade de cerca de 39 a 13,2 s⁻¹. A interação aumentada da composição de budesonida foi determinada por medida da quantidade de marcador radioativo presente no 30 esôfago após administração oral da composição de budesonida

M1. A Figura 1 ilustra a quantidade percentual de composição presente no esôfago em função do tempo após administração oral (por medida da quantidade de marcador radioativo presente no esôfago).

5 A área sob a curva (AUCr) do percentual da dose administrada em função do tempo (% dose•tempo (min)) foi determinada pelo tempo de deglutição de 50% (ou seja, 50% da dose administrada passou da boca), até que a atividade esofagiana alcançasse um pico e caísse a 10% do valor de
10 pico. A área sob a curva a partir de $t = 0$ min até $t = 1$ min (AUC_{0-1}); e a partir de $t = 0$ min até $t = 2$ min (AUC_{0-2}) também foi determinada. Esses resultados (incluindo a proporção da amostra não viscosa para a amostra viscosa) são apresentados abaixo:

Formulação	AUCr		AUC_{0-1}		AUC_{0-2}	
	Média geom.	Proporção	Média geom.	Proporção	Média geom.	Proporção
M0	3,95		5,51		6,93	
M1	9,39	0,42	11,07	0,5	14,16	0,49

15 **Exemplo 27:**

Esse exemplo detalha a eficácia e segurança do uso uma vez ao dia e duas vezes ao dia de uma formulação ou composição aqui descrita na indução e manutenção de remissão da atividade de doença em indivíduos (crianças
20 e/ou adultos) com GERD. Doses de 0-1 mg, 1-2 mg, 2-3 mg, 3-4 mg, 4-5 mg, e 5-6 mg por dose diária foram administradas uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia em volumes de 3, 5, 7, 10, 12, 15 ou 17,5 ml. Vários de indivíduos (por exemplo, 20 por frequência, quantidade e
25 volume de dose de budesonida) foram avaliados para

determinar os sintomas antes da terapia, durante a terapia e após a terapia. A administração é realizada por 7 dias, 14 dias e 28 dias. As medidas dos resultados finais primários incluíram a resolução completa de queimação e regurgitação (por exemplo, no máximo um dia com queimação ou regurgitação leve ao longo de sete dias antes do momento da avaliação). As medidas dos resultados finais secundários incluíram: número de dias com queimação (diurna e noturna); número de dias com regurgitação (diurna e noturna); número de dias sem queimação e regurgitação (24 horas); pontuação composta de frequência e gravidade da queimação e regurgitação; tempo até a resolução de sintomas de queimação/regurgitação; gravidade de sintomas adicionais de GERD; qualidade de vida (avaliada usando PAGI-QOL para PGIC ("Patient Global Impression of Change")); resolução completa da queimação; resolução completa da regurgitação; gravidade média da queimação (diurna e noturna); gravidade média da regurgitação (diurna e noturna). Esses sintomas são pontuados (por exemplo, atribuindo 3 para os sintomas mais severos e a 0 para ausência de sintomas) e utilizados para determinar a eficácia do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Liacouras C.A., Ruchelli E. "Eosinophilic esophagitis". *Curr. Opin. Pediatr.* 2004; 16: 560-6.
- 25 2. Kelly K.J., Lazenby A.J., Rowe P.C., e cols. ". Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula". *Gastroenterology* 1995; 109: 1.503-12.
- 30 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-
5 90.
 5. Spergel J.M., Beausoleil J.L., Mascarenhas M.,
Liacouras C.A. "The use of skin prick tests and patch tests
to identify causative foods in eosinophilic esophagitis".
J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 3.638.
 - 10 6. Ruchelli E., Weimer W., Voytek T., e cols.
"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., e
cols. "The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis
beyond infancy: a clinical series of 30 children". *Am. J.*
Gastroenterol. 2000; 95: 1.422-30.
 - 25 9. Rothenberg M.E., Mishra A., Collins M.H., Putnam
P.E. "Pathogenesis and clinical features of eosinophilic
esophagitis". *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 891-4.
 10. Ravelli A.M., Villanacci V., Ruzzenenti N., e
cols. "Dilated Intercellular Spaces: A Major Morphological
Feature of Esophagitis". *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*
2006; 42: 510-515.
 - 30 11. Steiner S.J., Kernek K.M., Fitzgerald J.F.
"Severity of Basal Cell Hyperplasia Differs in Reflux

Versus Eosinophilic Esophagitis". *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42: 506-509.

12. Mueller S., Aigner T., Neureiter D., Stolte M.
 "Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal
 5 mucosa from adult patients with eosinophilic esophagitis:
 a retrospective comparative study on pathologic biopsy". *J. Clin. Pathol.* 2006; 59: 1.175-80.

13. Croese J., Fairley S.K., Masson J.W., e cols.
 "Clinical and endoscopic features of eosinophilic
 10 esophagitis in adults. Gastrointest". *Gastrointest. Endosc.*
 2003; 58: 516-22.

14. Aceves S., Newbury, R.O., Dohil R., Schwimmer J.,
 Bastian J. "Distinguishing Eosinophilic Esophagitis in
 pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic
 15 features of an emerging disorder". *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006; 41(3): 252-6.

15. Straumann A., Simon H.U." Eosinophilic
 esophagitis: escalating epidemiology?" *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 418-9.

20 16. Cherian S., Smith N.M., Forbes D.A. "Rapidly
 increasing prevalence of eosinophilic esophagitis in
 Western Australia". *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 1.000-4.

17. Sant'Anna A.M., Rolland S., Fournet J.C., e cols.
 "Eosinophilic Esophagitis in Children: Symptoms, Histology
 25 and pH Probe Results". *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*
 2004; 39: 373-377.

18. Potter J.W., Saeian K., Staff D., e cols.
 "Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem
 with unique esophageal features". *Gastrointest. Endosc.*
 30 2004; 59: 355-61.

19. Parfitt J.R., Gregor J.C., Suskin N.G., e cols.
"Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing
features from gastroesophageal reflux disease: a study of
41 patients". *Mod. Pathol.* 2006; 19: 90-6.
- 5 20. Desai T.K., Stecevic V., Chang C.H., e cols.
"Association of eosinophilic inflammation with esophageal
food impaction in adults". *Gastrointest. Endosc.* 2005; 61:
795-801.
- 10 21. Straumann A., Spichtin H.P., Grize L., e cols.
"Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a
follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years".
Gastroenterology 2003; 125: 1.660-9.
- 15 22. Spergel J.M., Andrews T., Brown-Whitehorn T..F, e
cols. "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.
- 20 23. Kagalwalla A.F., Sentongo T.A., Ritz S., e cols.
"Effect of six-food elimination diet on clinical and
histologic outcomes in eosinophilic esophagitis". *Clin.*
Gastroenterol. Hepatol. 2006; 4: 1.097-102.
- 25 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 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.
- 30 26. Teitelbaum J.E., Fox V.L., Twarog F.J., e cols.

"Eosinophilic esophagitis in children. immunopathological analysis and response to fluticasone propionate". *Gastroenterology* 2002; 122: 1.216-25.

27. Faubion W.A., Jr., Perrault J., Burgart L.J., e
5 cols. "Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled
corticosteroids". *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998;
27: 90-3.

28. Aceves S.S., Dohil R., Newbury R.O., Bastian J.F.
"Topical viscous budesonide suspension for treatment of
10 eosinophilic esophagitis". *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;
116: 705-6.

29. Noel R.J., Putnam P.E., Collins M.H., e cols. ".
Clinical and immunopathologic effects of swallowed
fluticasone for eosinophilic esophagitis". *Clin.*
15 *Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2: 568-75.

30. Remedios M., Campbell C., Jones D.M., Kerlin P.
"Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic,
histologic findings, and response to treatment with
fluticasone propionate". *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63: 3-
20 12.

31. Dohil R., Newbury R.O., Sellers Z.M., e cols. "The
evaluation and treatment of gastrointestinal disease in
children with cystinosis receiving cysteamine". *J. Pediatr.*
2003; 14: 224-30.

25 32. Cheung K.M., Oliver M.R., Cameron D.J., e cols.
"Esophageal eosinophilia in children with dysphagia". *J.*
Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2003; 37: 498-503.

33. Fox V.L., Nurko S., Furuta G.T. "Eosinophilic
esophagitis: it's not just kid's stuff". *Gastrointest.*
30 *Endosc.* 2002; 56: 260-70.

34. Budin C., Villard-Truc F., Rivet C., e cols.
"[Eosinophilic esophagitis: 3 case reports]".
Gastroenterol. Clin. Biol. 2005; 29: 73-5.
35. Noel R.J., Putnam P.E., Rothenberg M.E.
5 "Eosinophilic esophagitis". *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:
940-1.
36. Guajardo J.R., Plotnick L.M., Fende J.M., e cols.
"Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-
wide-web based registry". *J. Pediatr.* 2002; 141: 576-81.
- 10 37. Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E., e cols.
"Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381
children". *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 1.198-
206.
38. Liacouras C.A. "Eosinophilic esophagitis:
15 treatment in 2005". *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006; 22:
147-152.
39. Spergel J.M. "Eosinophilic esophagitis in adults
and children: evidence for a food allergy component in many
patients". *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7: 274-
20 8.
40. Plaza-Martin, A.M., Jimenez-Feijoo R., Andaluz C.,
Giner-Munoz M.T., Martin-Mateos M.A., Piquer-Gibert M.,
Sierra-Martinez J.I. "Polysensitization to aeroallergens
and food in eosinophilic esophagitis in a pediatric
25 population". *Alergol. Immunopathol.* 2007; 35: 35-7.
41. Nicolazzo, J.A., Reed, B.L., Finnin, B.C. "Buccal
penetration enhancers - how do they really work?" *J.*
Controlled Release 2005; 105: 1-15.
42. Furuta, G.T., Liacouras, C.A., Collins, M.H.,
30 Sandeep, K.G., Justinich, C., Putnam, P.E., Bonis, P.,

- Hassall, E., Straumann, A., Rothenberg, M.E. "Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment". *Gastroenterology* 2007; 133: 1.342-1.363.
- 5 43. Aceves, S.S., Bastian J.F., Newbury, R.O., Dohil, R. "Oral viscous budesonide: A potential new therapy for eosinophilic esophagitis". *Amer. Journal of Gastroenterology* 2007; 102: 1-9.
- 10 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., e cols. "Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes". *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 115-9.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada por compreender uma composição que compreende:

- a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de
5 corticoesteróide,
 - b. um antioxidante,
 - c. um tampão,
 - d. um surfactante,
 - e. um conservante, um agente flavorizante, um
10 adoçante, ou uma combinação destes,
 - f. pelo menos um excipiente adicional, e
 - g. um veículo líquido,
- em que a composição é física e quimicamente estável, e em que a composição é adequada à administração em dose
15 única ou em doses múltiplas.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender uma composição física e quimicamente estável que compreende:

- a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de
20 corticoesteróide,
 - b. edetato,
 - c. citrato,
 - d. polissorbato 80,
 - e. um conservante, um agente flavorizante, um
25 adoçante, ou uma combinação destes,
 - f. pelo menos um excipiente adicional, e
 - g. um veículo líquido,
- adequada à administração em dose única ou em doses múltiplas.

30 3. Composição farmacêutica, de acordo com a

reivindicação 1, caracterizada por estar em um recipiente de múltiplas unidades e que compreende diversas doses unitárias.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a
5 reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição permanece substancialmente uniforme após armazenamento.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a
reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a
10 composição permanece substancialmente uniforme após armazenamento pelo prazo de validade da formulação.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a
reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a
composição possui uma consistência sólida, semi-sólida, de
15 gel, de creme, de pomada, dispersível, emulsionável ou do tipo pasta.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a
reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a
composição readquire uniformidade substancial mediante
20 agitação leve ou moderada, turbilhonamento, sacudida ou turbilhonamento suave.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a
reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que após
armazenamento a composição readquire uniformidade
25 substancial mediante agitação leve ou moderada, turbilhonamento, turbilhonamento ou agitação suave.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a
reivindicação 7 ou 8, caracterizada pelo fato de que, após
agitação leve ou moderada, turbilhonamento, turbilhonamento
30 ou agitação suave, a composição permanece substancialmente

uniforme por um período de tempo conveniente.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a composição é uma formulação de doses múltiplas.

5 11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que cada dose do recipiente da formulação é substancialmente uniforme entre elas.

10 12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a primeira dose e a dose final do recipiente são substancialmente uniformes.

15 13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o corticoesteróide é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação leve ou moderada.

20 14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o corticoesteróide é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento.

25 15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o corticoesteróide é facilmente ressuspenso na composição mediante agitação leve ou moderada.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o corticoesteróide é facilmente ressuspenso na composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento.

30 17. Composição farmacêutica, de acordo com a

reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o corticoesteróide é facilmente disperso por toda a composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento por uma semana.

5 18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o corticoesteróide é facilmente dispersa por toda a composição mediante agitação leve ou moderada após armazenamento por um mês.

10 19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição não sedimenta após armazenamento.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a
15 composição é uma dispersão, suspensão ou solução.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que, durante e após armazenamento, as partículas de dispersão ou suspensão não sedimentam ou se agregam.

20 22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é uma suspensão de corticoesteróides e em que a composição é substancialmente livre de partículas não corticoesteróide.

25 23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que pelo menos um excipiente não aumenta a solubilidade do corticoesteróide no veículo líquido.

24. Composição farmacêutica, de acordo com a
30 reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a

composição farmacêutica é um fluido não Newtoniano.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que o fluido não Newtoniano é selecionado do grupo que consiste em plástico, pseudoplástico e dilatante.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o fluido não Newtoniano é pseudoplástico.

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que o fluido não Newtoniano é tixotrópico.

28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que pelo menos um excipiente adicional compreende uma ou mais maltodextrinas, dextrose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilmetil-celulose (HPMC), carboximetil-celulose (CMC), celulose microcristalina (MCC), carbômero ou combinações destes.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o corticoesteróide é topicamente ativo.

30. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o corticoesteróide compreende diversas micropartículas.

31. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que pelo fato de que o corticoesteróide compreende diversas nanopartículas.

32. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o

corticoesteróide é budesonida.

33. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o corticoesteróide é propionato de fluticasona.

5 34. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o veículo líquido compreende um meio aquoso.

35. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que a
10 composição farmacêutica compreende partículas de corticoesteróide suspensas no meio aquoso.

36. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que as partículas de corticoesteróide são micropartículas que
15 possuem um diâmetro médio de cerca de 0,1 micron a cerca de 50 microns.

37. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que pelo menos 95%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, pelo menos 99% das
20 partículas de corticoesteróide são micropartículas que possuem um diâmetro de menos de cerca de 10 microns.

38. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que o corticoesteróide está presente em uma quantidade de cerca
25 de 0,01 mg/ml a cerca de 1 mg/ml.

39. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica possui um volume de cerca de 1 ml a cerca de 20 ml.

30 40. Composição farmacêutica, de acordo com a

reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica possui um volume de cerca de 3 ml a cerca de 12 ml.

41. Composição farmacêutica, de acordo com a
5 reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende cerca de 0,1 mg a cerca de 20 mg de corticoesteróide.

42. Composição farmacêutica, de acordo com a
10 reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que pelo menos um excipiente adicional compreende CMC, e em que o CMC está presente em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 30 mg/ml.

43. Composição farmacêutica, de acordo com a
15 reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que pelo menos um excipiente adicional compreende carbômero, e em que o carbômero está presente em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 100 mg/ml.

44. Composição farmacêutica, de acordo com a
20 reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que pelo menos um excipiente adicional compreende HPMC, e em que o HPMC está presente em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 30 mg/ml.

45. Composição farmacêutica, de acordo com a
25 reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que pelo menos um excipiente adicional compreende MCC, e em que a MCC está presente em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 30 mg/ml.

46. Composição farmacêutica, de acordo com a
30 reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que pelo menos um excipiente adicional compreende uma combinação de CMC e

MCC, em que a combinação de CMC-MCC está presente em uma quantidade de cerca de 10 mg/ml a cerca de 40 mg/ml, e em que a proporção de peso misto de CMC/MCC é de cerca de 11/89.

5 47. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que pelo menos um excipiente adicional compreende dextrose, e em que a dextrose está presente em uma quantidade de cerca de 10 mg/ml a cerca de 1 g/ml.

10 48. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que pelo menos um excipiente adicional compreende maltodextrina, e em que a maltodextrina está presente em uma quantidade de cerca de 10 mg/ml a cerca de 1 g/ml.

15 49. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 48, caracterizada pelo fato de que a maltodextrina possui a equivalentes de dextrose de cerca de 13 a cerca de 17.

20 50. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que o edetato está presente em uma quantidade de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 25 mg/ml.

25 51. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que o citrato está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 30 mg/ml.

30 52. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que o polissorbato 80 está presente em uma quantidade de 0,05 mg/ml a cerca de 1 mg/ml.

53. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por compreender:

- a. budesonida em uma quantidade de cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 0,75 mg/ml,
- 5 b. edetato em uma quantidade de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 25 mg/ml,
- c. citrato em uma quantidade de cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 30 mg/ml,
- d. polissorbato 80 em uma quantidade de 0,05 mg/ml a
10 cerca de 1 mg/ml,
- e. um conservante,
- f. um agente flavorizante, um adoçante, ou uma combinação destes,
- g. pelo menos um excipiente adicional, e
- 15 h. um veículo líquido aquoso.

54. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 53, caracterizada pelo fato de que o excipiente adicional é selecionado de hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilmetil-celulose (HPMC), carboximetil-celulose (CMC), celulose microcristalina (MCC), carbômero e
20 combinações destes, e em que o excipiente adicional está presente em uma quantidade de cerca de 5 mg/ml a cerca de 100 mg/ml.

55. Composição farmacêutica, de acordo com a
25 reivindicação 53, caracterizada pelo fato de que o excipiente adicional é selecionado de maltodextrina, dextrose e combinações destas, e em que o excipiente adicional está presente em uma quantidade de cerca de 1 mg/ml a cerca de 1,5 g/ml.

30 56. Composição farmacêutica, de acordo com a

reivindicação 53, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica possui um volume total de cerca de 1 ml a cerca de 20 ml.

57. Método de tratamento, prevenção ou alívio de inflamação ou sintomas associados à inflamação do trato gastrointestinal, caracterizado por compreender a administração oral a um indivíduo de uma composição farmacêutica química e fisicamente estável que compreende:

- a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de corticoesteróide,
- b. um antioxidante,
- c. um tampão,
- d. um surfactante,
- e. um conservante, um agente flavorizante, um adoçante, ou uma combinação destes,
- f. pelo menos um excipiente adicional, e
- g. um veículo líquido.

58. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende:

- a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de corticoesteróide,
- b. edetato,
- c. citrato,
- d. polissorbato 80,
- e. um conservante, um agente flavorizante, um adoçante, ou uma combinação destes,
- f. pelo menos um excipiente adicional, e
- g. um veículo líquido.

59. Método, de acordo com a reivindicação 57,

caracterizado por compreender a administração de cerca de 0,1 mg a cerca de 20 mg de corticoesteróide por dia.

60. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a inflamação do trato
5 gastrintestinal é inflamação do esôfago.

61. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a inflamação do trato gastrintestinal é esofagite eosinofílica, uma doença inflamatória do intestino que envolve o esôfago, doença de
10 Crohn, doença celíaca, patologia gastrintestinal proximal, inflamação gastrintestinal eosinofílica, doença celíaca, duodenite eosinofílica, eosinofilia duodenal, dispepsia funcional, esofagite intermediária, hiperplasia epitelial, hiperplasia de célula basal, papilas alongadas, vasos
15 dilatados nas papilas, esofagite fúngica, esofagite viral, esofagite bacteriana, esofagite corrosiva, esofagite por radiação, esofagite por quimioterapia, doença enxerto vs. hospedeiro, uma doença cutânea com envolvimento esofagiano, penfigóide bolhoso, pênfigo vulgar, epidermólise bolhosa,
20 síndrome de Stevens-Johnson, doença de Behçet, sarcoidose, esofagite idiopática, gastrite eosinofílica, doença de Menetrier, gastrite parasitária, esofagite linfocítica, esofagite associada à doença inflamatória do intestino, gastrite parasitária, esofagite linfocítica, esofagite
25 associada à doença inflamatória do intestino, inflamação esofagiana secundária à ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, estenoses esofagianas persistentes/recorrentes de qualquer causa e que incluem a ingestão de substâncias cáusticas/irritantes, esofagite
30 induzida por pílulas, doenças sistêmicas, doenças

congenitas, inflamação pós-cirurgia ou gastrenterite.

62. Método, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o indivíduo possui esofagite eosinofílica.

5 63. Método, de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi diagnosticado com doença do refluxo gastresofagiano (GERD), doença de refluxo não erosivo (NERD), esôfago de Barrett ou esofagite erosiva.

10 64. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica possui uma viscosidade tal que, quando uma dose única da composição farmacêutica é administrada oralmente a um indivíduo, a composição farmacêutica reveste pelo menos
15 parcialmente o esôfago e libera topicamente uma quantidade terapeuticamente eficaz de corticoesteróide ao esôfago.

65. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica possui uma característica mucoadesiva tal que, quando uma
20 dose única da composição farmacêutica é administrada oralmente a um indivíduo, a composição farmacêutica adere à superfície esofagiana do indivíduo por um tempo suficiente para permitir a liberação tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz do corticoesteróide ao esôfago.

25 66. Kit caracterizado por compreender um recipiente de múltiplas unidades e diversas doses de uma composição farmacêutica estável, em que cada dose da composição farmacêutica compreende:

 a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de
30 corticoesteróide,

- b. edetato,
- c. citrato,
- d. polissorbato 80,
- e. um conservante, um agente flavorizante, um
- 5 adoçante, ou uma combinação destes,
- f. pelo menos um excipiente adicional, e
- g. um veículo líquido.

67. Kit, de acordo com a reivindicação 66,
caracterizado pelo fato de que o (pelo menos um) excipiente
10 adicional compreende uma ou mais maltodextrinas, dextrose,
hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilmetil-celulose
(HPMC), carboximetil-celulose (CMC), celulose
microcristalina (MCC), carbômero ou combinações destes.

68. Kit, de acordo com a reivindicação 66,
15 caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica
estável é física e quimicamente estável.

69. Kit, de acordo com a reivindicação 66,
caracterizado pelo fato de que o kit compreende cerca de 10
a cerca de 60 doses da composição farmacêutica.

20 70. Kit, de acordo com a reivindicação 66,
caracterizado pelo fato de que o kit compreende cerca de
330 ml da composição farmacêutica estável.

71. Kit, de acordo com a reivindicação 66,
caracterizado pelo fato de que o kit compreende cerca de 55
25 ml da composição farmacêutica estável.

72. Kit, de acordo com a reivindicação 66,
caracterizado pelo fato de que o kit ainda compreende um
dispositivo de medida para administração da composição a um
indivíduo.

30 73. Kit, de acordo com a reivindicação 72,

caracterizado pelo fato de que o dispositivo de medida é incorporado em o recipiente de múltiplas unidades.

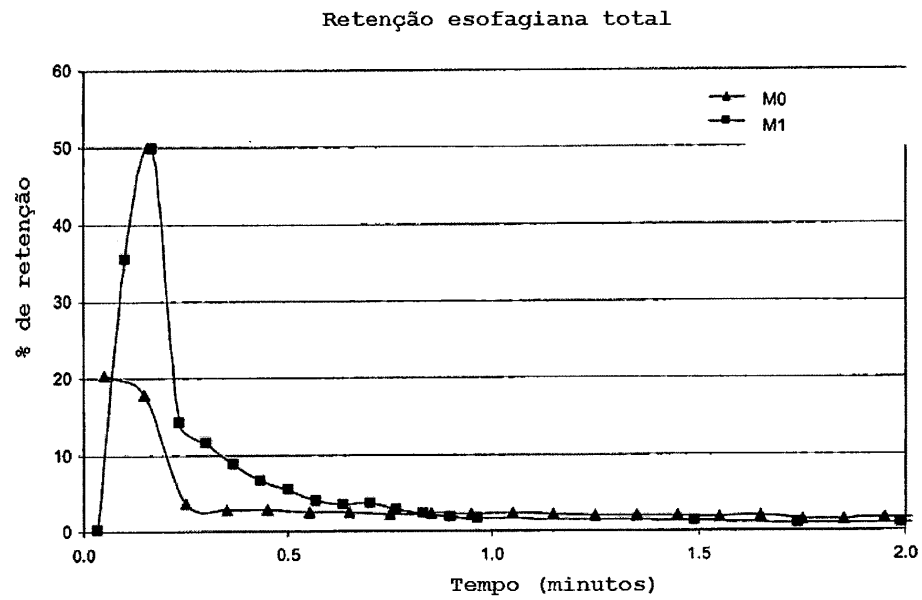


FIGURA 1

RESUMO**COMPOSIÇÕES CORTICOESTERÓIDES**

São aqui fornecidos métodos para o tratamento, prevenção ou alívio dos sintomas e inflamação associados às
5 doenças inflamatórias e condições do trato gastrintestinal, por exemplo, aquelas que envolvem o esôfago. Também são aqui fornecidas composições farmacêuticas úteis para os métodos da presente invenção.