

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 552 657**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/554	(2006.01)	A61K 31/16	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	A61K 31/18	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)	A61K 31/19	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)	A61K 31/191	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)	A61K 31/216	(2006.01)		
A61K 31/4985	(2006.01)	A61K 31/38	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 9/02	(2006.01)	A61K 31/42	(2006.01)		
A61K 9/28	(2006.01)	A61K 31/452	(2006.01)		
A61K 31/155	(2006.01)	A61K 31/454	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011 E 11787464 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2575821**

(54) Título: **Inhibidores del reciclado de ácidos biliares y saciógenos para el tratamiento de diabetes, obesidad, y afecciones gastrointestinales inflamatorias**

(30) Prioridad:

**26.05.2010 US 348666 P
26.05.2010 US 348669 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2015

(73) Titular/es:

**SATIOGEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
12555 High Bluff Drive, Suite 175
San Diego, CA 92130, US**

(72) Inventor/es:

**GEDULIN, BRONISLAVA;
YOUNG, ANDREW A. y
GREENE, HOWARD E.**

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 552 657 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del reciclado de ácidos biliares y saciógenos para el tratamiento de diabetes, obesidad, y afecciones gastrointestinales inflamatorias

- 5 **Antecedentes de la invención**
- 10 La diabetes y la obesidad afectan a numerosas personas en todo el mundo, y se asocian a o inducen otras enfermedades o afecciones. En particular, la diabetes y la obesidad son factores de riesgo graves para enfermedades y afecciones tales como hipertensión, enfermedad de vesícula biliar, cáncer, enfermedad de ovario policístico y arteriosclerosis y pueden contribuir a niveles elevados de colesterol en la sangre. Comer en exceso y la obesidad, que frecuentemente conducen a diabetes, se han convertido en un problema en la población general. Por lo tanto, existe interés en la reducción de la ingesta de alimento, la pérdida de peso, y la reducción de glucosa en sangre elevada.
- 15 Las afecciones gastrointestinales inflamatorias afectan a millones de personas. Por ejemplo, la enterocolitis necrotizante (NEC) afecta a miles de recién nacidos cada año y es la urgencia gastrointestinal más común de los lactantes prematuros. Las tasas de mortalidad de NEC están entre un 10 y un 50 %, y de ese modo NEC sigue siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad en lactantes prematuros. La patofisiología de NEC se entiende poco. Se necesita un tratamiento eficaz de NEC así como de otras afecciones gastrointestinales inflamatorias.
- 20 **Sumario de la invención**
- 25 La materia objeto que no está incluida por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada actualmente.
- 30 En el presente documento se proporcionan, en ciertas realizaciones, métodos terapéuticos que usan compuestos que inhiben el transportador apical biliares dependiente de sodio (ASBT) o cualquier transportador recuperativo de sales biliares. En ciertos casos, el uso de los compuestos proporcionados en el presente documento reduce o inhibe el reciclado de las sales de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento reducen los ácidos biliares intraenterocito o reducen la necrosis y/o el daño a la arquitectura ileal. En algunas realizaciones, los inhibidores del transporte biliar son compuestos no sistémicos. En otras realizaciones, los inhibidores del transportador de ácido biliar son compuestos sistémicos. En ciertas realizaciones, los inhibidores del transporte biliar descritos en el presente documento mejoran la secreción de células L de péptidos enteroendocrinos.
- 35 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar o prevenir una afección intestinal inflamatoria o un trastorno metabólico que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz que un inhibidor de ASBT (ASBTI) y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista del receptor X farnesoide nuclear (FXR) a un individuo que lo necesita. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR para su uso en el tratamiento de una afección intestinal inflamatoria que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR a un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR se absorbe mínimamente. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR se administra no sistémicamente en el íleon distal de un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR se administra no sistémicamente en el colon o el recto de un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, menos de un 50 %, menos de un 40 %, menos de un 30 %, menos de un 20 %, menos de un 10 %, menos de un 9 %, menos de un 8 %, menos de un 7 %, menos de un 6 %, menos de un 5 %, menos de un 4 %, menos de un 3 %, menos de un 2 %, o menos de un 1 % del ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR se absorbe sistémicamente.
- 45 En algunas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento tratan afecciones intestinales inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, enterocolitis necrotizante, gastritis, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, gastroenteritis, enteritis inducida por radiación, enteritis inducida por quimioterapia, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlcera péptica, dispepsia no ulcerosa (NUD), enfermedad celiaca, enfermedad celiaca intestinal, complicaciones gastrointestinales después de cirugía bariátrica, carcinogénesis gástrica, o carcinogénesis gástrica después de resección gástrica o intestinal.
- 50 En algunas realizaciones, el individuo es un recién nacido o un lactante nacido prematuramente. En algunas realizaciones, el individuo es un lactante alimentado entéricamente o un lactante alimentado con fórmula.
- 55 En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento reducen los ácidos biliares intraenterocito en un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento reducen la acumulación de ácidos biliares en enterocitos ileales de un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento inhiben el transporte de los ácidos

biliares del lumen ileal a los enterocitos de un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento aumentan los ácidos biliares luminales ileales de un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento reducen la necrosis o el daño a la arquitectura ileal o células ileales en un individuo con necesidad de los mismos.

- 5 En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el ASBTI es un compuesto de Fórmula I como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el ASBTI es un compuesto de Fórmula II como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el ASBTI es un compuesto de Fórmula III como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el ASBTI es un compuesto de Fórmula IV como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el ASBTI es un compuesto de Fórmula V como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el ASBTI es un compuesto de Fórmula VI o Fórmula VID como se describe en el presente documento.
- 10 15 En ciertas realizaciones, un ASBTI es cualquier compuesto descrito en el presente documento que inhibe el reciclaje de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal de un individuo. En ciertas realizaciones, un ASBTI es $(-)(3R, 5R)$ -trans-3-butil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepinol, 1-dióxido; ("Compuesto 100A") o cualquier otra sal o análogo del mismo. En ciertas de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, un ASBTI es una sal de metanosulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabicielo[2.2.2]octano ("Compuesto 100B") o cualquier otra sal o análogo del mismo. En ciertas realizaciones, un ASBTI es diamida *N,N*-dimetilimido-dicarbonimídica ("Compuesto 100C") o cualquier sal o análogo de la misma. En ciertas realizaciones, un ASBTI es cualquier ASBTI disponible en el mercado que incluye, pero no se limita a, SD-5613, A-3309, 264 W94, S-8921, SAR-548304, BARI-1741, HMR-1453, TA-7552, R-146224, o SC-435. En algunas realizaciones, un ASBTI es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[*(R*)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoi]-4-hidroxibencil]carbamoiometoxi)-2,3,4,5-te trahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[*(R*)- α -[N-(S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil]carbamoi]-4-hidroxibencil]carb amoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[*(R*)- α -[N-(S)-1-carboxi-2-metilpropil]carbamoi]-4-hidroxibencil]carbamoi metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1-[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-butil-7-(dimetilamino)-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepin-5-il]fenil]ami no]-5-oxopentil]amino]-1-desoxi-D-glucitol; o etanolato de ((2R,3R,4S,5R,6R)-4-benciloxi-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-butil-7-dimetilamino-3-etyl-4-hidroxi-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil]-ureido}-3,5-dihidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)sulfato potásico, hidrato.
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

En ciertas realizaciones, un agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino es un ácido biliar, una sal biliar, un mimético de ácido biliar, un mimético de sal biliar, un agonista de TGR5, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino es un agente potenciador de secreción de péptido de tipo glucagón, opcionalmente en combinación con un ácido biliar, una sal biliar, un mimético de ácido biliar, o un mimético de sal biliar. En ciertas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido de tipo glucagón es un agente potenciador de secreción de péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) o un agente potenciador de secreción de péptido 2 de tipo glucagón (GLP-2), opcionalmente en combinación con un ácido biliar, una sal biliar, un mimético de ácido biliar, o un mimético de sal biliar. En algunas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino es un agente potenciador de secreción de péptido de polipéptido pancreático de pliegue, opcionalmente en combinación con un ácido biliar, una sal biliar, un mimético de ácido biliar, o un mimético de sal biliar. En algunas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido de polipéptido pancreático de pliegue es un agente potenciador de secreción de péptido YY (PYY).

En ciertas realizaciones, el agonista de FXR es GW4064, GW9662, INT-747, T0901317, WAY-362450, fexaramina, un ácido cárdeno, un ácido desoxicárdeno, un ácido glicocárdeno, un ácido glicodesoxicárdeno, un ácido taurocárdeno, un taurodihidrofusidato, un ácido taurodesoxicárdeno, un colato, un glicocolato, un desoxicolato, un taurocolato, un taurodesoxicolato, un ácido quenodesoxicárdeno, o una sal de los mismos, o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones en el presente documento se proporcionan métodos y formas de dosificación (por ejemplo, forma de dosificación oral o rectal) para su uso en el tratamiento de diabetes, obesidad, o una afección intestinal inflamatoria que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido biliar, sal biliar, o mimético de los mismos, y un vehículo. En algunas realizaciones, el ácido biliar, sal biliar, o mimético de los mismos es un ácido biliar, sal biliar, o mimético de los mismos mínimamente adsorbido. En realizaciones específicas, la forma de dosificación es una formulación entérica, una liberación sensible al pH ileal, o un supositorio u otra forma adecuada.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar diabetes, obesidad, o una afección intestinal inflamatoria que comprende administrar rectalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido biliar, sal biliar, o mimético de los mismos mínimamente adsorbido.

- En algunas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Dipeptidil Peptidasa-4. En algunas realizaciones, el inhibidor de Dipeptidil Peptidasa-4 es se administra oral o rectalmente. En algunas realizaciones, el inhibidor de Dipeptidil Peptidasa-4 se administra conjuntamente con un ASBTI, un agente potenciador de péptido enteroendocrino, un agonista de FXR, ácido biliar, sal biliar, o mimético de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de Dipeptidil Peptidasa-4 es un inhibidor absorbible o adsorbido sistémicamente de Dipeptidil Peptidasa-4.
- En ciertas realizaciones, un mimético de ácido biliar es un agonista de TGR5, un agonista de M-BAR, un agonista de GPR119, un agonista de GPR120, un agonista de GPR131, un agonista de GPR140, un agonista de GPR143, un agonista de GPBAR1, un agonista de BG37, un agonista de receptor X farnesoide. En algunos casos, un mimético de ácido biliar estimula secreciones de células L. En ciertos casos, un mimético de ácido biliar estimula la secreción de GLP-1, GLP-2, PYY, OXM, o una combinación de los mismos.
- En algunas realizaciones, los métodos descritos anteriormente comprenden además la administración de un segundo agente seleccionado entre un homólogo de receptor hepático 1 (LRH-1), un inhibidor de DPP-IV, un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista de H₂, un agente procinético, una biguanida, un mimético de incretina, una tiazolidinona, un agente mucoadhesivo, y GLP-1 o un análogo del mismo, y un agonista de TGR5. En algunas realizaciones, el segundo agente es un inhibidor de DPP-IV.
- En algunas realizaciones, la composición administrada comprende al menos uno de un agente de extensión o un agente humectante. En algunas realizaciones, el inhibidor de absorción es un agente mucoadhesivo (por ejemplo, un polímero mucoadhesivo). En ciertas realizaciones, el agente mucoadhesivo se selecciona entre metil celulosa, policarbófilo, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, y las combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica administrada comprende además un péptido enteroendocrino.
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para disminuir glucosa en sangre elevada en un mamífero que resulta de ingesta de alimento que comprende administrar oralmente a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Transportador Apical Biliar dependiente de Sodio mínimamente adsorbido. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método que comprende además administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Dipeptidil Peptidasa-4.
- En casos específicos, en el presente documento se proporciona un método para disminuir peso corporal elevado o disminuir glucosa en sangre elevada en un mamífero que resulta de ingesta de alimentos que comprende administrar oralmente a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Transportador Apical Biliar dependiente de Sodio mínimamente adsorbido y/o un inhibidor de Dipeptidil Peptidasa-4. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para disminuir peso corporal elevado o disminuir glucosa en sangre elevada en un mamífero que resulta de ingesta de alimentos que comprende administrar conjuntamente oralmente a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Transportador Apical Biliar dependiente de Sodio mínimamente adsorbido y un inhibidor de Dipeptidil Peptidasa-4.
- En el presente documento también se proporciona un método de promover la estimulación de secreción de células L en un individuo con necesidad de la misma, comprendiendo el método administrar oral o rectalmente una cantidad eficaz de un ácido biliar, sal biliar, o mimético de los mismos mínimamente adsorbido. En ejemplos específicos, el individuo con necesidad de la misma padece un trastorno mejorado por los productos secretados por células L.
- En ciertas realizaciones, el aumento de secreción de células L de péptidos enteroendocrinos se asocia a reducción de necrosis y/o reducción del daño a la arquitectura ileal. En algunos casos, el aumento de secreción de células L de péptidos enteroendocrinos se asocia a inducción saciedad y/o reducción de ingesta de alimentos (ingesta calórica) y posteriormente pérdida de peso. En algunas realizaciones, el aumento de secreción de células L de péptidos enteroendocrinos se asocia a una reducción en los niveles de glucosa en sangre y/o plasma en un individuo hiperglucémico. En algunos casos, el aumento de secreción de células L de péptidos enteroendocrinos se asocia a aumento de la sensibilidad a la insulina.
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica formulada para suministro no sistémico ileal, rectal o colónico del agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino. En cierta realizaciones, en el presente documento se proporciona un agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino tal como un agonista de TGR5, un ácido biliar, una sal biliar, un mimético de ácido biliar, un mimético de sal biliar, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino es un agente potenciador de secreción de péptido de tipo glucagón, opcionalmente en combinación con un ácido biliar, una sal biliar, un mimético de ácido biliar, o un mimético de sal biliar. En ciertas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido de tipo glucagón es un agente potenciador de secreción de péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) o un agente potenciador de secreción de péptido 2 de tipo glucagón (GLP-2), opcionalmente en combinación con un ácido biliar, una sal biliar, un mimético de ácido biliar, o un mimético de sal biliar.
- En algunas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino es un agente potenciador de secreción de péptido de polipéptido pancreático de pliegue, opcionalmente en combinación con un ácido biliar, una sal

biliar, un mimético de ácido biliar, o un mimético de sal biliar. En algunas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido de polipéptido pancreático de pliegue es un agente potenciador de secreción de péptido YY (PYY).

- 5 En ciertas realizaciones, la composición comprende además al menos uno de un inhibidor de absorción de colesterol, un agente de extensión o un agente humectante. En algunas realizaciones, el inhibidor de absorción es un agente mucoadhesivo. En realizaciones específicas, el polímero que tiene propiedades mucoadhesivas se selecciona entre metil celulosa, policarbófilo, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, y las combinaciones de los mismos. En 10 algunas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino está unido covalentemente al inhibidor de absorción.

En ciertas realizaciones, el vehículo es un vehículo rectalmente adecuado. En ciertas realizaciones, cualquier 15 composición farmacéutica descrita en el presente documento se formula en forma de un supositorio, una solución de enema, una espuma rectal, o un gel rectal. En algunas realizaciones, cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende un vehículo oralmente adecuado. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un revestimiento entérico.

En ciertas realizaciones en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad metabólica o 20 una afección asociada a una enfermedad metabólica que comprende administrar en el íleon inferior, el colon y/o el recto de un individuo que lo necesita, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino. En ciertas realizaciones en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad metabólica o una afección asociada a una enfermedad metabólica o una afección intestinal inflamatoria que comprende administrar (por ejemplo, administrar 25 oralmente o rectalmente) a un individuo que lo necesita, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino y un vehículo. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ASBTI. En algunas realizaciones, se administra una composición farmacéutica que comprende además un inhibidor de absorción, en la que el inhibidor de absorción inhibe la absorción del agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino a través de la mucosa rectal o colónica. En algunas 30 realizaciones, la composición administrada comprende un vehículo oralmente adecuado. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para suministro entérico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un revestimiento entérico.

En ciertas realizaciones en el presente documento se proporciona un método para tratar obesidad, diabetes, o una 35 afección intestinal inflamatoria que comprende administrar en el íleon inferior, el colon y/o el recto de un individuo que lo necesita, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino. En algunas realizaciones en el presente documento se proporciona un método para tratar obesidad, diabetes, o una afección intestinal inflamatoria que comprende administrar (por ejemplo, administrar oralmente o rectalmente) a un individuo que lo necesita, una composición 40 farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino y un vehículo. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ASBTI. En algunas realizaciones, se administra una composición farmacéutica que comprende además un inhibidor de absorción, en la que el inhibidor de absorción inhibe la absorción del agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino a 45 través de la mucosa rectal o colónica. En algunas realizaciones, la composición administrada comprende un vehículo oralmente adecuado. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para suministro entérico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un revestimiento entérico.

En ciertas otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento (por ejemplo, 50 prevención, tratamiento profiláctico o reducción de las incidencias de) cánceres pancreáticos u otros cánceres que comprende poner en contacto el íleon distal de un individuo que lo necesita con un inhibidor de Transportador Apical Biliar dependiente de Sodio.

En ciertas realizaciones en el presente documento se proporciona un método para prevenir o tratar cánceres 55 pancreáticos que comprende administrar en el íleon inferior, el colon y/o el recto de un individuo que lo necesita, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente potenciador de secreción de péptido endocrino. En ciertas realizaciones en el presente documento se proporciona un método para prevenir o tratar cánceres pancreáticos que comprende administrar (por ejemplo, administrar oralmente o rectalmente) a un individuo que lo necesita, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 60 un agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino y un vehículo. En algunas realizaciones, se administra una composición farmacéutica que comprende además un inhibidor de absorción, en la que el inhibidor de absorción inhibe la absorción del agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino a través de la mucosa rectal o colónica. En algunas realizaciones, la composición administrada comprende un vehículo oralmente adecuado. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para suministro entérico. En algunas realizaciones, la 65 composición farmacéutica comprende un revestimiento entérico.

En algunas realizaciones, se administra de acuerdo con un método descrito en el presente documento una composición que comprende un vehículo rectalmente adecuado. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica administrada se formula en forma de un supositorio, una solución de enema, una espuma rectal, o un gel rectal.

- 5 En ciertas realizaciones, una composición administrada de acuerdo con un método descrito en el presente documento comprende un agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino que es un ácido biliar, sal biliar, mimético de ácido biliar o mimético de sal biliar. En algunas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino es un agente potenciador de secreción de péptido de tipo glucagón. En ciertas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino es un agente potenciador de secreción de péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) o un agente potenciador de secreción de péptido 2 de tipo glucagón (GLP-2). En algunas realizaciones, el agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino es un agente potenciador de secreción de péptido de polipéptido pancreático de pliegue. En realizaciones específicas, el agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino es un agente potenciador de secreción de péptido YY (PYY). En algunas realizaciones, una composición administrada de acuerdo con un método descrito en el presente documento comprende uno o más de los agentes potenciadores de secreción de péptido enteroendocrino descritos en el presente documento.

Sin limitar su utilidad a la supresión del apetito, los agentes suministrados rectalmente que evocan señales enteroendocrinas se denominarán, por conveniencia, "saciógenos rectales". A modo de ejemplo de cómo esta definición no debería ser limitante, la estimulación de péptidos reguladores enteroendocrinos puede beneficiar no solo enfermedades metabólicas mediante los efectos anteriores, sino que puede beneficiar ciertas otras afecciones a través de mecanismos que pueden ser completamente independientes al control del flujo de nutrientes. Algunos ejemplos de afecciones en los que la mejora de secreción enteroendocrina puede ser beneficiosa se describen en el documento de Patente US 2009/0264808, e incluyen: diabetes, tolerancia a la glucosa mejorada, trastornos metabólicos de la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, síndrome coronario agudo, miocardio hibernado, disfunción ventricular, riesgo cardíaco, mortalidad posterior a infarto de miocardio, catabolismo y mortalidad relacionado con enfermedad crítica o relacionado con sepsis o posquirúrgico, polineuropatía de enfermedad crítica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipervolemia tóxica, fallo renal, lesión por isquemia-reperfusión, mortalidad y morbilidad de apoplejía y enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, afecciones intestinales inflamatorias, enfermedad intestinal inflamatoria, enterocolitis necrotizante, gastritis, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, gastroenteritis, enteritis inducida por radiación, enteritis inducida por quimioterapia, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlcera péptica, dispepsia no ulcerosa (NUD), enfermedad celiaca, enfermedad celiaca intestinal, complicaciones gastrointestinales después de cirugía bariátrica, carcinogénesis gástrica, o carcinogénesis gástrica después de resección gástrica o intestinal, lesión mucosa intestinal, integridad intestinal deteriorada, osteopenia, y fracturas óseas y trastornos óseos.

En el presente documento se proporcionan métodos y usos para tratar obesidad o diabetes o una afección intestinal inflamatoria que comprenden poner en contacto el íleon distal de un individuo con necesidad de los mismos con un inhibidor de Transportador Apical Biliar dependiente de Sodio (ASBTI) y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR.

En algunas realizaciones de los métodos y usos, poner en contacto el íleon distal de un individuo con necesidad de los mismos con un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR:

- 45 a. reduce los ácidos biliares intraenterocito;
 b. reduce la necrosis y/o el daño a la arquitectura ileal;
 c. reduce la ingesta de alimentos en el individuo;
 d. induce saciedad en el individuo;
 e. reduce los niveles de glucosa en sangre y/o plasma en el individuo;
 f. trata un trastorno metabólico en el individuo;
 g. reduce el peso del individuo;
 h. estimula las células L en el tracto gastrointestinal distal del individuo;
 i. aumenta la concentración de ácidos biliares y sales de los mismos en la vecindad de las células L del tracto gastrointestinal distal del individuo;
 j. potencia la secreción de péptido enteroendocrino en el individuo; o
 k. cualquier combinación de los mismos.

60 En algunas realizaciones, el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR no se absorbe sistémicamente. En algunas otras son realizaciones, el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR se absorbe sistémicamente.

En algunas realizaciones de los métodos, el individuo es un individuo con sobrepeso obeso o mórbido. En algunas realizaciones de los métodos, el individuo es un individuo diabético. En algunas realizaciones de los métodos, el individuo es un individuo no diabético.

- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de obesidad, diabetes, o una afección intestinal inflamatoria que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de un ASBTI y un inhibidor de DPP-IV a un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de obesidad, diabetes, o una afección intestinal inflamatoria que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un ASBTI y un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR a un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de obesidad, diabetes, o una afección intestinal inflamatoria que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un ASBTI y una tiazolidinadiona a un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de obesidad, diabetes, o una afección intestinal inflamatoria que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un ASBTI y un mimético de incretina a un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de obesidad, diabetes, o una afección intestinal inflamatoria que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un ASBTI y GLP-1 o un análogo del mismo a un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de obesidad, diabetes, o una afección intestinal inflamatoria que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un ASBTI y una biguanida a un individuo con necesidad de los mismos.
- En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento reducen los ácidos biliares intraenterocito en un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento reducen necrosis o daño a la arquitectura ileal en un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento reducen la ingesta de alimento (ingesta calórica) en un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento inducen saciedad en un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento tratan trastornos metabólicos en un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento reducen el peso de un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento estimulan las células L en el tracto gastrointestinal distal de un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento aumentan la concentración de ácido biliar y sales de los mismos en la vecindad de las células L en el tracto gastrointestinal distal de un individuo.
- En el presente documento se proporcionan métodos para reducir la ingesta de alimento en un individuo con necesidad de los mismos que comprenden la administración de un Inhibidor de Transportador Apical de Ácidos Biliares dependiente de Sodio (ASBTI) a un individuo con necesidad de los mismos en los que el ASBTI se suministra o se libera no sistémicamente en el íleon distal del individuo.
- En el presente documento se proporcionan métodos para reducir los niveles de glucosa circulante en sangre o plasma en un individuo con necesidad de los mismos que comprenden la administración de un Inhibidor de Transportador Apical de Ácidos Biliares dependiente de Sodio (ASBTI) a un individuo con necesidad de los mismos en el que el ASBTI se suministra o se libera no sistémicamente en el íleon distal del individuo.
- En el presente documento se proporcionan métodos para aumentar la secreción de insulina en un individuo con necesidad de los mismos que comprenden la administración de un Inhibidor de Transportador Apical de Ácidos Biliares dependiente de Sodio (ASBTI) a un individuo con necesidad de los mismos en el que el ASBTI se suministra o se libera no sistémicamente en el íleon distal del individuo.
- En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento potencian la secreción de péptido enteroendocrino en un individuo con necesidad de los mismos. En algunas de tales realizaciones, el péptido enteroendocrino es GLP-1, GLP-2, PYY, oxintomodulina, o una combinación de los mismos.
- En algunas realizaciones, poner en contacto el íleon distal de un individuo con necesidad de los mismos con un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 6 veces el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de poner en contacto el íleon distal del individuo con el ASBTI.
- En algunas realizaciones, poner en contacto el íleon distal de un individuo con necesidad de los mismos con un ASBTI reduce el nivel de glucosa en la sangre y/o plasma del individuo en al menos un 30 % comparado con el nivel de glucosa en la sangre y/o plasma del individuo antes de poner en contacto el íleon distal del individuo con el ASBTI.
- En algunas realizaciones, poner en contacto el íleon distal de un individuo con necesidad de los mismos con un ASBTI mantiene niveles de glucosa reducidos en sangre y/o plasma en el individuo durante al menos 24 horas comparado con los niveles de glucosa en sangre y/o plasma en el individuo antes de poner en contacto el íleon distal del individuo con el ASBTI.

- En algunas realizaciones, el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o el agonista de FXR se administra oralmente. En algunas realizaciones, el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o el agonista de FXR se administra como una formulación de liberación sensible al pH ileal que suministra el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o el agonista de FXR al íleon distal, colon y/o recto de un individuo.
- 5 En algunas realizaciones, el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o el agonista de FXR se administra como una formulación revestida entéricamente. En algunas realizaciones, el suministro oral de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR proporcionado en el presente documento puede incluir formulaciones, que se conocen bien en la técnica, para proporcionar suministro prolongado o sostenido del fármaco al tracto gastrointestinal mediante cualquier número de mecanismos. Estos incluyen, pero no se limitan a, liberación sensible al pH de la forma de dosificación basada en el cambio de pH del intestino delgado, erosión lenta de un comprimido o cápsula, retención en el estómago basada en las propiedades físicas de la formulación, bioadhesión de la forma de dosificación al revestimiento mucoso del tracto gastrointestinal, o liberación enzimática del fármaco activo de la forma de dosificación. El efecto pretendido es prolongar el período de tiempo durante el que se suministra la molécula de fármaco activo al sitio de acción (el íleon) mediante manipulación de la forma de dosificación.
- 10 15 De ese modo, las formulaciones de liberación controlada de revestimiento entérico y de revestimiento entérico están dentro del alcance de la presente invención. Algunos revestimientos entéricos adecuados incluyen acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmelcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster de metilo de ácido metacrílico.
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o el agonista de FXR se administra antes de la ingestión de alimento. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o el agonista de FXR se administra menos de aproximadamente 60 minutos antes de la ingestión de alimento. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o el agonista de FXR se administra menos de aproximadamente 30 minutos antes de la ingestión de alimento. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o el agonista de FXR se administra después de la ingestión de alimento.
- En el presente documento se proporcionan métodos para la prevención y/o el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular, hipervolemia tóxica, síndrome del ovario policístico, enfermedad inflamatoria intestinal, integridad intestinal deteriorada, síndrome del intestino corto, gastritis, úlcera péptica, o síndrome del intestino irritable, que comprenden poner en contacto el íleon distal de un individuo con necesidad de los mismos con un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de un inhibidor de DPP-IV, un agonista de TGR5, una biguanida, un mimético de incretina, o GLP-1 o un análogo del mismo. En el presente documento se proporcionan métodos para la prevención y/o el tratamiento de enteritis por radiación que comprenden poner en contacto el íleon distal de un individuo con necesidad de los mismos con un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de un inhibidor de DPP-IV, un agonista de TGR5, una biguanida, un mimético de incretina, o GLP-1 o un análogo del mismo.
- En el presente documento se proporcionan composiciones para reducir los ácidos biliares intraenterocito en un individuo con necesidad de los mismos que comprenden un Inhibidor de Transportador Apical de Ácidos Biliares dependiente de Sodio (ASBTI) y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que el ASBTI se suministra o se libera no sistémicamente en el íleon distal del individuo. En el presente documento se proporcionan composiciones para reducir necrosis y/o daños a la arquitectura ileal en un individuo con necesidad de los mismos que comprenden un Inhibidor de Transportador Apical de Ácidos Biliares dependiente de Sodio (ASBTI) y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o el agonista de FXR se suministra o se libera no sistémicamente en el íleon distal del individuo. En el presente documento se proporcionan composiciones para reducir la ingesta calórica en un individuo con necesidad de los mismos que comprenden un Inhibidor de Transportador Apical de Ácidos Biliares dependiente de Sodio (ASBTI) y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que el ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o el agonista de FXR se suministra o se libera no sistémicamente en el íleon distal del individuo. En el presente documento se proporcionan composiciones para reducir los niveles de glucosa circulante en sangre y/o plasma en un individuo con necesidad de los mismos que comprenden un Inhibidor de Transportador Apical de Ácidos Biliares dependiente de Sodio (ASBTI) y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que el ASBTI se suministra o se libera no sistémicamente en el íleon distal del individuo. En el presente documento se proporcionan composiciones para aumentar la secreción de insulina en un individuo con necesidad de los mismos que comprenden un Inhibidor de Transportador Apical de Ácidos Biliares dependiente de Sodio (ASBTI) y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que el ASBTI se suministra o se libera no sistémicamente en el íleon distal del individuo. En el presente documento se proporcionan composiciones para prevenir cánceres pancreáticos u otros cánceres que comprenden poner en contacto el íleon distal de un individuo con necesidad de los mismos con un ASBTI. En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, las composiciones comprenden además un inhibidor de DPP-IV, un agonista de TGR5, una biguanida, un mimético de incretina, o GLP-1 o un análogo del mismo.

En el presente documento se proporciona, en algunas realizaciones, ASBTI para reducir los ácidos biliares intraenterocito, reducir necrosis y/o daño a la arquitectura ileal, reducir la ingesta de alimento (ingesta calórica), o para reducir los niveles de glucosa circulante en sangre o plasma en los que el ASBTI no se absorbe sistémicamente después de administración oral. En algunas de tales realizaciones, el ASBTI es un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V o VI como se describe en el presente documento. En algunas de tales realizaciones, se evita que el ASBTI se absorba en el estómago mediante su presencia en una formulación que lo libera en el íleon. En algunas de tales realizaciones, el ASBTI se administra en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado entre un inhibidor de DPP-IV, una biguanida, una tiazolidinadiona, un mimético de incretina, GLP-1 o un análogo del mismo, o un agonista de TGR5.

10 En algunas realizaciones en el presente documento se proporciona un kit que comprende cualquier composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada para administración rectal) y un dispositivo para el suministro localizado en el recto o el colon. En ciertas realizaciones, el dispositivo es una jeringa, bolsa, o un recipiente presurizado.

15 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 ilustra el cambio en el nivel de glucosa en plasma en ratones diabéticos db/db después de la administración oral de una combinación del ASBTI (-)-(3R, 5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepinel, 1-dióxido con dosis de 0, 0,1, 1, 10 mg/kg y 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de DPP-IV) y el ASBTI solo.

20 La Figura 2 ilustra el cambio en el nivel de glucosa en plasma en ratones diabéticos db/db después de la administración oral de una combinación del ASBTI metanosulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil] 4-aza-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano con dosis de 0, 3, 30, 100 mg/kg y 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de DPP-IV).

25 La Figura 3 ilustra el cambio en el nivel de glucosa en plasma en ratones diabéticos db/db después de la administración oral de una combinación de metformina con dosis de 0, 3, 30, 100, 300 mg/kg y 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de DPP-IV).

30 La Figura 4 ilustra el cambio en el nivel de glucosa en plasma en ratones diabéticos db/db después de la administración oral del ASBTI sal de metanosulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil] 4-aza-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano con dosis de 0, 3, 30, y 100 mg/kg.

35 La Figura 5 ilustra un curso de tiempo para el aumento dependiente de dosis en el nivel de GLP-1 en plasma en ratas normales después de la administración de una combinación de metformina (0, 30, 100, 300 mg/kg) y 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de DPP-IV).

40 La Figura 6 ilustra un aumento dependiente de dosis en el nivel de GLP-1 en plasma en ratas normales después de la administración de una combinación del ASBTI metanosulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil] 4-aza-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (100B) (0, 3, 30, 100 mg/kg) y 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de DPP-IV) y el ASBTI solo.

45 La Figura 7A y la Figura 7B ilustran un curso de tiempo para el aumento dependiente de dosis en el nivel de GLP-1 en plasma en ratas normales después de la administración de una combinación del ASBTI metanosulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil] 4-aza-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (0, 3, 30, 100 mg/kg) y 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de DPP-IV) y el ASBTI solo.

50 La Figura 8 ilustra el cambio en el peso corporal 24 h después de la administración del ASBTI metanosulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil] 4-aza-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (100B) con dosis de 0, 3, 30, 100 mg/kg en combinación con 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de DPP-IV).

55 La Figura 9 ilustra el cambio en el peso corporal 24 h después de la administración del ASBTI (-)-(3R, 5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepinel, 1-dióxido (100A) con dosis de 0, 0,1, 1, 10 mg/kg en combinación con 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de DPP-IV) y el ASBTI solo.

60 La Figura 10 ilustra (1) una comparación de una combinación administrada oralmente de (-)-(3R, 5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepinel, 1-dióxido (100A) con dosis de 0, 0,1, 1, 10 mg/kg y 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de DPP-IV) en los niveles de glucosa en sangre en ratones diabéticos db/db 3 horas después de la dosis; y (2) una comparación de una combinación administrada oralmente de sal de metanosulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil] 4-aza-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (100B) con dosis de 0, 3, 30, 100 mg/kg y 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de DPP-IV) en los niveles de glucosa en sangre en ratones diabéticos db/db 3 horas después de la dosis; frente a (3) exenatida inyectada subcutáneamente con dosis de 0,02, 0,2 y 2 mg/kg en los niveles de glucosa en sangre en ratones diabéticos db/db 3 horas después de la dosis.

65 La Figura 11 ilustra la respuesta de péptidos enteroenocrinios a la administración de sales biliares. La Figura 1A ilustra las concentraciones de PYY en plasma en el ciego, colon transversal, y sigmaideo como resultado de la administración de sal biliar. La Figura 1B ilustra las concentraciones de enteroglucagón en plasma en el ciego,

colon transversal, y sigmoideo como resultado de la administración de sal biliar.

La Figura 12 ilustra el efecto sobre la ingesta de alimento de la infusión de bomba de TCA.

La Figura 13 ilustra el efecto sobre el peso corporal de la infusión de bomba de TCA.

La Figura 14 ilustra el efecto de la viscosidad de una formulación descrita en el presente documento sobre la ingesta de alimento de un sujeto.

La Figura 15 ilustra la ingesta de alimento acumulada de ratas con (líneas punteadas) y sin (líneas continuas) administración rectal de taurocolato.

La Figura 16 ilustra la ingesta de alimento acumulada de ratas con administración rectal de tres concentraciones de taurocolato y la ingesta de alimento acumulada de ratas sin administración rectal de taurocolato.

La Figura 17 ilustra la respuesta a dosis en ratas para el efecto anoréxico de taurocolato administrado rectalmente.

La Figura 18 ilustra la distribución en GI normal de PYY (pmol/g).

La Figura 19 ilustra la liberación aguda de GLP-1 en respuesta a la administración rectal de ácidos biliares en humanos diabéticos obesos tratados con un inhibidor de DPP4.

La Figura 20 ilustra la liberación aguda de PYY en respuesta a la administración rectal de ácidos biliares en humanos diabéticos obesos tratados con un inhibidor de DPP4.

La Figura 21 ilustra la reducción de la ingesta espontánea de alimento en respuesta a la administración rectal de ácidos biliares en humanos diabéticos obesos tratados con un inhibidor de DPP4.

La Figura 22 ilustra la liberación aguda de insulina en respuesta a la administración rectal de ácidos biliares en humanos diabéticos obesos tratados con un inhibidor de DPP4.

La Figura 23 ilustra la respuesta integrada incremental de insulina a la administración rectal de ácidos biliares en humanos diabéticos obesos tratados con un inhibidor de DPP4.

La Figura 24 ilustra la reducción aguda de la concentración de glucosa en plasma en respuesta a la administración rectal de ácidos biliares en humanos diabéticos obesos tratados con un inhibidor de DPP4.

La Figura 25 ilustra la respuesta integrada incremental de la concentración de glucosa en plasma para ácidos biliares administrados rectalmente en humanos diabéticos obesos tratados con un inhibidor de DPP4.

La Figura 26 ilustra el suministro de sales de ácidos biliares al intestino inferior a través de una derivación biliar.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento se describe el uso de inhibidores del Transportador Apical Biliar dependiente de Sodio (ASBT) o cualquier transportador de sal biliar recuperativo que sea activo en el tracto gastrointestinal (GI).

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento se utilizan en métodos para tratar o prevenir una afección intestinal inflamatoria o la inducción de pérdida de peso en un individuo con necesidad de los mismos.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz que un inhibidor de ASBT (ASBTI) y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR a un individuo con necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, tales inhibidores de ASBT y/o agentes potenciadores de péptido enteroendocrino y/o agonistas de FXR no se absorben sistémicamente. En algunas realizaciones, tales inhibidores de ASBT y/o agentes potenciadores de péptido enteroendocrino y/o agonistas de FXR se absorben sistémicamente. En algunas de tales realizaciones, tales inhibidores de transportadores de sales biliares incluyen un resto o grupo que previene, reduce o inhibe la absorción sistémica del compuesto *in vivo*. En algunas realizaciones, un resto o un grupo cargado en los compuestos evita, reduce o inhibe que el compuesto abandone el tracto gastrointestinal y reduce el riesgo de efectos secundarios debido a la absorción sistémica. En algunas realizaciones, los ASBTI se formulan para suministro en el íleon distal. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR se absorbe mínimamente. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR se administra no sistémicamente al colon o el recto de un individuo con necesidad de los mismos.

En algunas realizaciones, menos de un 50 %, menos de un 40 %, menos de un 30 %, menos de un 20 %, menos de un 10 %, menos de un 9 %, menos de un 8 %, menos de un 7 %, menos de un 6 %, menos de un 5 %, menos de un 4 %, menos de un 3 %, menos de un 2 %, o menos de un 1 % del ASBTI y/o el agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de FXR se absorben sistémicamente. En ciertas realizaciones, los ASBTI descritos en el presente documento inhiben el secuestro de sales biliares mediante transportadores de sales de ácidos biliares recuperativos en el tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el íleon distal, el colon y/o el recto).

En algunos casos, la inhibición del reciclado de sales biliares da como resultado mayores concentraciones de sales biliares en el lumen del tracto gastrointestinal distal o las partes del mismo (por ejemplo, el intestino delgado distal y/o colon y/o recto). Como se usa en el presente documento, el tracto gastrointestinal distal incluye la región desde el íleon distal al ano. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento reducen los ácidos biliares intraenterocito y la acumulación de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento reducen necrosis y/o daño a la arquitectura ileal. En ciertas realizaciones, la mayor concentración de sales biliares en el intestino delgado distal y/o colon y/o recto modula (por ejemplo, potencia) la secreción de péptidos enteroendocrinos en el tracto gastrointestinal distal. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento potencian la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina, PYY, o una combinación de los mismos) de células L que están presentes en el íleon distal, colon y/o el recto. En ciertas realizaciones, la secreción potenciada de péptidos enteroendocrinos de células L modula (por ejemplo, ralentiza o inhibe) el vaciado gástrico y la secreción de ácido gástrico. En ciertos casos la secreción potenciada de péptidos

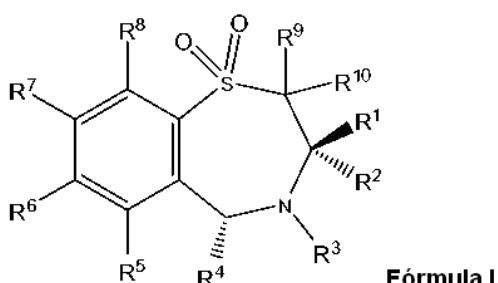
enteroendocrinos de células L induce una sensación de saciedad. En algunas realizaciones, la secreción potenciada de péptidos enteroendocrinos de células L reduce la ingesta de alimento mediante lo cual se induce una pérdida de peso.

- 5 En el presente documento también se describe el uso de tales compuestos para reducir o mantener el peso en individuos (por ejemplo, individuos interesados en perder peso, reducir peso, y/o mantener un peso corporal y un estilo de vida saludables). En ciertos casos, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que están moduladas por péptidos enteroendocrinos secretados por células L del tracto gastrointestinal distal, incluyendo células L en el íleon distal, el colon y/o el recto. En algunos casos, la secreción 10 potenciada de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, aumento en la secreción de GLP-1) reduce los niveles de glucosa en sangre o plasma. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento también son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes, síndrome metabólico o similares) debido a que no causan los efectos secundarios (por ejemplo, ganancia de peso) que se asocian a las terapias convencionales para los trastornos metabólicos.
- 15

Compuestos

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan inhibidores de ASBT que reducen o inhiben el reciclaje de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal (GI) distal, incluyendo el íleon distal, el colon y/o el recto. En ciertas realizaciones, los ASBTI se absorben sistémicamente. En ciertas realizaciones, los ASBTI no se absorben sistémicamente. En algunas realizaciones, los ASBTI descritos en el presente documento se modifican o se sustituyen (por ejemplo, con un grupo -L-K) para que no sean sistémicos. En ciertas realizaciones, cualquier inhibidor de ASBT se modifica o se sustituye con uno o más grupos cargados (por ejemplo, K) y opcionalmente, uno o más conectores (por ejemplo, L), en el que L y K son como se definen en el presente documento.

25 En algunas realizaciones, un ASBTI adecuado para los métodos descritos en el presente documento es un compuesto de Fórmula I:



30 en la que:

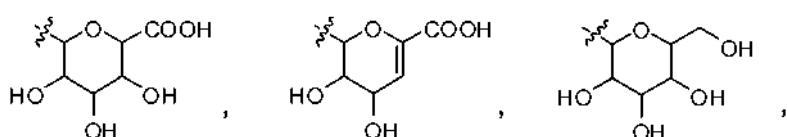
R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal;

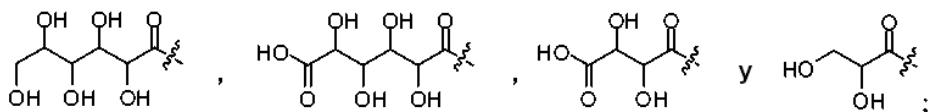
35 R² es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal;

R³ es hidrógeno o un grupo OR¹¹ en el que R¹¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆;

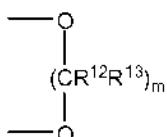
40 R⁴ es piridilo o fenilo opcionalmente sustituido o -L_z-K_z; en el que z es 1, 2 o 3; cada L es independientemente un alquilo sustituido o sin sustituir, un heteroalquilo sustituido o sin sustituir, un alcoxi sustituido o sin sustituir, un grupo aminoalquilo sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir; cada K es un resto que previene la absorción sistémica;

45 R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno entre hidrógeno, halógeno, ciano, R⁵-acetilida, OR¹⁵, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, COR¹⁵, CH(OH)R¹⁵, S(O)_nR¹⁵, P(O)(OR¹⁵)₂, OCOR¹⁵, OCF₃, OCN, SCN, NHCN, CH₂OR¹⁵, CHO, (CH₂)_pCN, CONR¹²R¹³, (CH₂)_pCO₂R¹⁵, (CH₂)_pNR¹²R¹³, CO₂R¹⁵, NHCOCF₃, NHSO₂R¹⁵, OCH₂OR¹⁵, OCH=CHR¹⁵, O(CH₂CH₂O)_nR¹⁵, O(CH₂)_pSO₃R¹⁵, O(CH₂)_pNR¹²R¹³, O(CH₂)_pN⁺R¹²R¹³R¹⁴ y -W-R³¹, en el que W es O o NH y R³¹ se seleccionan entre





en los que p es un número entero de 1-4, n es un número entero de 0-3 y, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o
5 R⁶ y R⁷ se unen para formar un grupo



10 en el que R¹² y R¹³ son como se han definido anteriormente y m es 1 o 2; y
R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

15 En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula I es un compuesto en el que R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal;
R² es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal;
R³ es hidrógeno o un grupo OR¹¹ en el que R¹¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆;
R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido;
20 R⁵, R⁶ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, halógeno, o hidroxi;
R⁷ se selecciona entre halógeno, ciano, R¹⁵-acetilida, OR¹⁵, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, COR¹⁵, CH(OH)R¹⁵, S(O)_nR¹⁵, P(O)(OR¹⁵)₂, OCOR¹⁵, OCF₃, OCN, SCN, HNCN, CH₂OR¹⁵, CHO, (CH₂)_pCN, CONR¹²R¹³, (CH₂)_pCO₂R¹⁵, (CH₂)_pNR¹²R¹³, CO₂R¹⁵, NHCOCF₃, NHSO₂R¹⁵, OCH₂OR¹⁵, OCH=CHR¹⁵, O(CH₂CH₂O)_pR¹⁵, O(CH₂)_pSO₃R¹⁵, O(CH₂)_pNR¹²R¹³ y O(CH₂)_pN⁺R¹²R¹³R¹⁴;
25 en los que n, p y R¹² a R¹⁵ son como se han definido anteriormente en el presente documento; con la condición de que al menos dos de R⁵ a R⁸ no sean hidrógeno; y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

30 En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula I es un compuesto en el que
R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal;
R² es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal;
R³ es hidrógeno o un grupo OR¹¹ en el que R¹¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆;
35 R⁴ es fenilo sin sustituir;
R⁵ es hidrógeno o halógeno;
R⁶ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, halógeno, o hidroxi;
R⁷ se selecciona entre OR¹⁵, S(O)_nR¹⁵, OCOR¹⁵, OCF₃, OCN, SCN, CHO, OCH₂OR¹⁵, OCH=CHR¹⁵,
40 O(CH₂CH₂O)_nR¹⁵, O(CH₂)_pSO₃R¹⁵, O(CH₂)_pNR¹²R¹³ y O(CH₂)_pN⁺R¹²R¹³R¹⁴ en los que p es un número entero de 1-4, n es un número entero de 0-3, y R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;
R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

45 En algunas realizaciones de los métodos, en el que el compuesto de Fórmula I es un compuesto en el que
R¹ es metilo, etilo o n-propilo;
R² es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o n-pentilo;
50 R³ es hidrógeno o un grupo OR¹¹ en el que R¹¹ es hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆;
R⁴ es fenilo sin sustituir;
R⁵ es hidrógeno;
R⁶ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, halógeno, o hidroxi;
55 R⁷ se selecciona entre OR¹⁵, S(O)_nR¹⁵, OCOR¹⁵, OCF₃, OCN, SCN, CHO, OCH₂OR¹⁵, OCH=CHR¹⁵, O(CH₂CH₂O)_nR¹⁵, O(CH₂)_pSO₃R¹⁵, O(CH₂)_pNR¹²R¹³ y O(CH₂)_pN⁺R¹²R¹³R¹⁴ en los que p es un número entero de 1-4, n es un número entero de 0-3, y R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;
R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula I es un compuesto en el que

R¹ es metilo, etilo o n-propilo;

5 R² es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o n-pentilo;

R³ es hidrógeno o un grupo OR¹¹ en el que R¹¹ es hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆;

R⁴ es fenilo sin sustituir;

R⁵ es hidrógeno;

10 R⁶ es alcoxi C₁₋₄, halógeno, o hidroxi;

R⁷ es OR¹⁵, en el que R¹⁵ es hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno o halógeno;

R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

15

En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula I es

1,1-diÓxido de (3R,5R)-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de (3R,5R)-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepin-4-ol;

20

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepin-4-ol;

1,1-diÓxido de (3R,5R)-7-bromo-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de (3R,5R)-7-bromo-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepin-4-ol;

1,1-diÓxido de (3R,5R)-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina-7,8-diol;

25

1,1-diÓxido de (3R,5R)-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepin-7-ol;

1,1-diÓxido de (3R,5R)-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-ol;

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-ol;

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepine-4,8-diol;

30

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-1,1-diÓxido de 2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-tiol;

1,1-diÓxido de ácido (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-sulfónico;

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-2,3,4,5-tetrahidro-8,9-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de (3R,5R)-3-butil-7,8-dietoxi-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-8-etoxi-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

35

clorhidrato de 1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-8-isopropoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-carbaldehido;

1,1-diÓxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin-4,8-diol;

40

1,1-diÓxido de (RS)-3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-8-etoxi-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin-4-ol;

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-8-isopropoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepin-4-ol;

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-7,8,9-trimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepin-4-ol;

1,1-diÓxido de (3R,5R)-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin-4,7,8-triol;

45

1,1-diÓxido de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-4,7,8-trimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina;

1,1-diÓxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-ol;

1,1-diÓxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-ol;

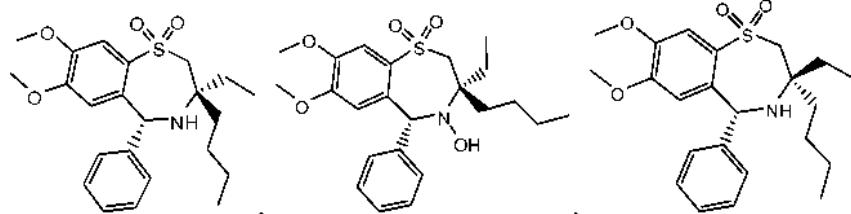
1,1-diÓxido de 3,3-dibutil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-ol;

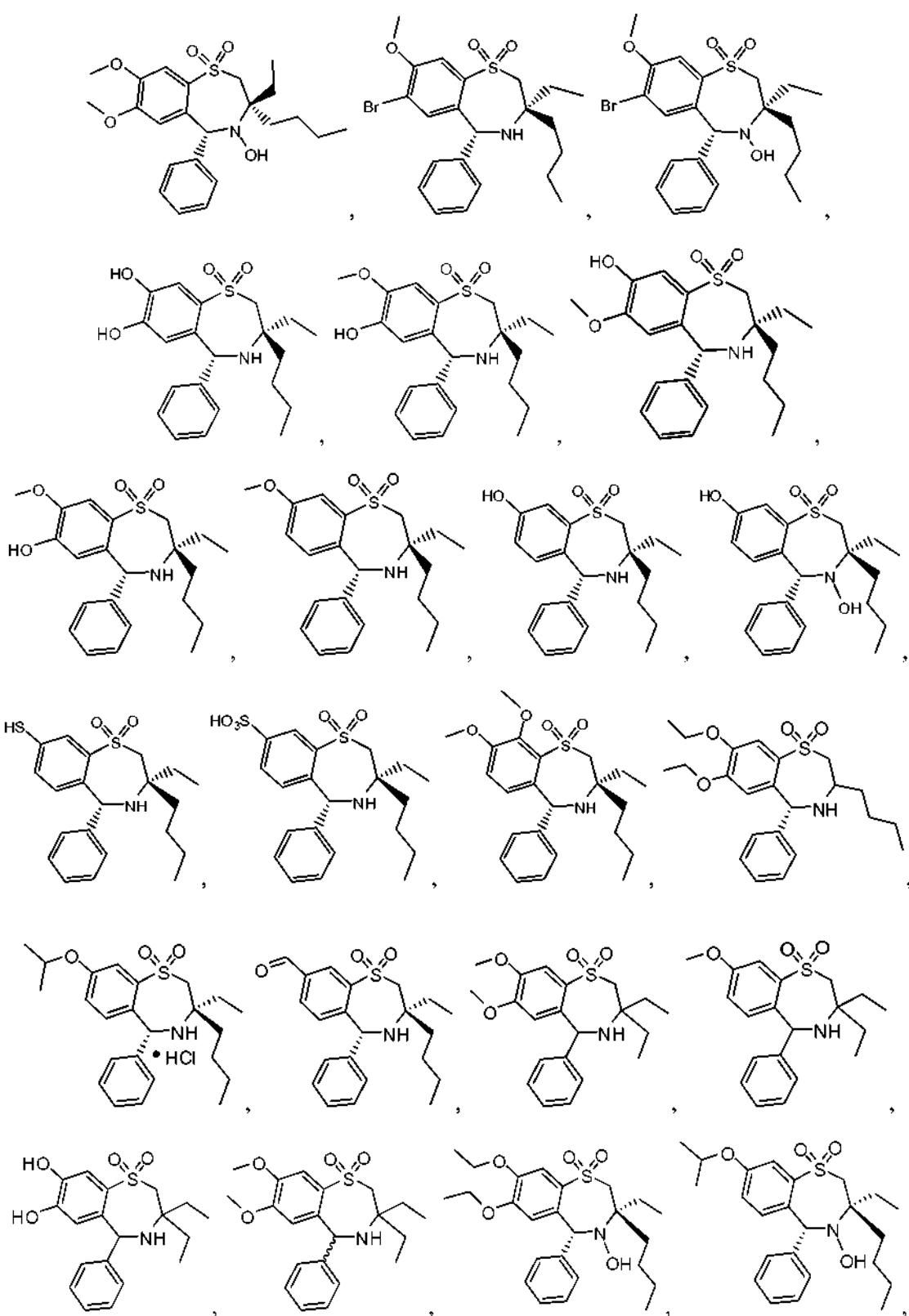
50

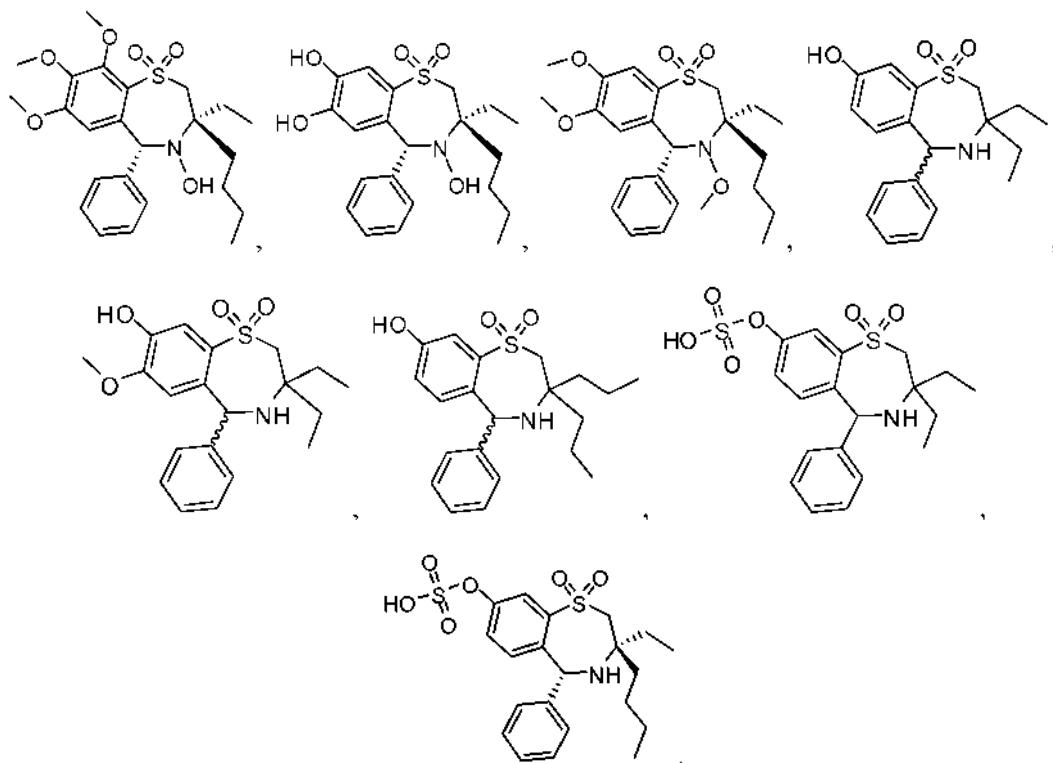
hidrogenosulfato de (\pm)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-1,1-dioxo-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-ilo; o

hidrogenosulfato de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1,1-dioxo-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-ilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es

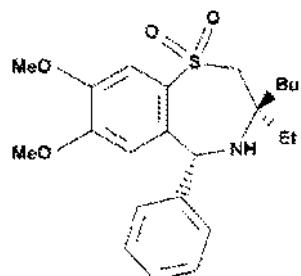






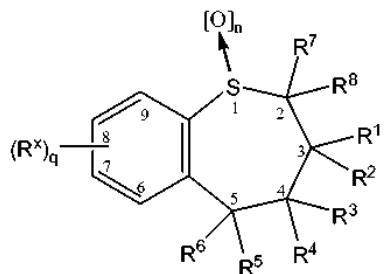
5 o

En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula I es



10

En algunas realizaciones, un ASBTI adecuado para los métodos descritos en el presente documento es un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

15

en la que:

q es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, dialquilamino, alquiltio, (polialquil)arilo, y cicloalquilo, en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, dialquilamino,

alquiltio, (polialquil)arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OR⁹, NR⁹R¹⁰, N⁺R⁹R¹⁰R^wA⁻, SR⁹S⁺R⁹R¹⁰A⁻, P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, CO₂R⁹, CN, halógeno, oxo, y CONR⁹R¹⁰, en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilarilo, alcoxi, alcoxialquilo, (polialquil)arilo, y cicloalquilo tienen opcionalmente uno o más carbonos reemplazados por O, NR⁹, N⁺R⁹R¹⁰A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁹A⁻, P⁺R⁹R¹⁰A⁻, o fenileno, en los que R⁹, R¹⁰, y R^w se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, acilo, heterociclo, amonioalquilo, arilalquilo, y alquilamonioalquilo; o R¹ y R² tomados junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃-C₁₀; R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, aciloxi, arilo, heterociclo, OR⁹, NR⁹R¹⁰, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, y SO₃R⁹, en los que R⁹ y R¹⁰ son como se han definido anteriormente; o R³ y R⁴ juntos =O, =NOR¹¹, =S, =NNR¹¹R¹², =NR⁹, o =CR¹¹R¹², en los que R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, heterociclo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, OR⁹, NR⁹R¹⁰, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, CO₂R⁹, CN, halógeno, oxo, y CONR⁹R¹⁰, en los que R⁹ y R¹⁰ son como se han definido anteriormente, con la condición de que ambos R³ y R⁴ no pueden ser OH, NH₂, y SH, o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno o carbono al que están unidos forman un anillo cíclico; R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, OR³⁰, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, y -L_z-K_z; en el que z es 1, 2 o 3; cada L es independientemente un alquilo sustituido o sin sustituir, un heteroalquilo sustituido o sin sustituir, un alcoxi sustituido o sin sustituir, un grupo aminoalquilo sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir; cada K es un resto que previene la absorción sistémica; en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, heterociclo cuaternario, y heteroarilo cuaternario pueden estar sustituidos con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, halógeno, oxo, OR¹³, NR¹³R¹⁴, SR¹³, S(O)R¹³, SO₂R¹³, SO₃R¹³, NR¹³OR¹⁴, NR¹³NR¹⁴R¹⁵, NO₂, CO₂R¹³, CN, OM, SO₂OM, SO₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹³R¹⁴, C(O)OM, CR¹³, P(O)R¹³R¹⁴, P⁺R¹³R¹⁴R¹⁵A⁻, P(OR¹³)OR¹⁴, S⁺R¹³R¹⁴A⁻, y N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻,

en la que:

A⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable y M es un catión farmacéuticamente aceptable, dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, y heterociclo pueden estar además sustituidos con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OR⁷, NR⁷R⁸, S(O)R⁷, SO₂R⁷, SO₃R⁷, COR⁷, CN, oxo, CONR⁷R⁸, N⁺R⁷R⁸R⁹A⁻, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, P(O)R⁷R⁸, P⁺R⁷R⁸R⁹A⁻, y P(O)(OR⁷)OR⁸ y

en la que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, y heterociclo pueden tener opcionalmente uno o más carbonos reemplazados por O, NR⁷, N⁺R⁷R⁸A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁷A⁻, PR⁷, P(O)R⁷, P⁺R⁷R⁸A⁻, o fenileno, y R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, y heteroarilalquilo cuaternario,

en la que alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heterociclo, y polialquilo tienen opcionalmente uno o más carbonos reemplazados por O, NR⁹, N⁺R⁹R¹⁰A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁹A⁻, PR, P⁺R⁹R¹⁰A⁻, P(O)R⁹, fenileno, carbohidrato, aminoácido, péptido, o polipéptido, y

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en sulfoalquilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, OR⁹, NR⁹R¹⁰, N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, oxo, CO²R⁹, CN, halógeno, CONR⁹R¹⁰, SO₂OM, SO₂NR⁹R¹⁰, PO(OR¹⁶)OR¹⁷, P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻, S⁺R⁹R¹⁰A⁻, y C(O)OM, en los que R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente entre los sustituyentes que constituyen R⁹ y M; o R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico; y se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, acilo, heterociclo, amonioalquilo, alquilamonioalquilo, y arilalquilo; y

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y uno o más R^x se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, aciloxi, arilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, poliéter, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, OR¹³, NR¹³R¹⁴, SR¹³, S(O)R¹³, S(O)₂R¹³, SO₃R¹³, S⁺R¹³R¹⁴A⁻, NR¹³OR¹⁴, NR¹³NR¹⁴R¹⁵, NO₂, CO₂R¹³, CN, OM, SO₂OM, SO₂NR¹³R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹³, C(O)OM, COR¹³, OR¹⁸, S(O)_nNR¹⁸, NR¹³R¹⁸, NR¹⁸R¹⁴, N⁺12⁹R¹¹R¹²A⁻, P⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, aminoácido, péptido, polipéptido, y carbohidrato,

en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, polialquilo, heterociclo, aciloxi, arilalquilo, haloalquilo, poliéter, heterociclo cuaternario, y heteroarilo cuaternario pueden estar además sustituidos con OR⁹, NR⁹R¹⁰, N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, oxo, CO₂R⁹, CN, halógeno, CONR⁹R¹⁰, SO₂OM, SO₂NR⁹R¹⁰, PO(OR¹⁶)OR¹⁷

P⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, S⁺R⁹R¹⁰A⁻, o C(O)M, y en los que R¹⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, arilalcoxcarbonilo, arilalquilo, heterociclo,

heteroarilo, alquilo,

en el que acilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, heterociclo, heteroarilo, alquilo, heterociclo cuaternario, y heteroarilo cuaternario están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OR⁹, NR⁹R¹⁰, N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, oxo, CO₃R⁹, CN, halógeno, CONR⁹R¹⁰, SO₃R⁹, SO₂OM, SO₂NR⁹R¹⁰, PO(OR¹⁶)OR¹⁷, y C(O)OM,

5 en la que en R^x, uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados por O, NR¹³, N⁺R¹³R¹⁴A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R¹³A⁻, PR¹³, P⁺R¹³R¹⁴A⁻; fenileno, aminoácido, péptido, polipéptido, carbohidrato, poliéter, o polialquilo,

10 en el que en dichos polialquilo, fenileno, aminoácido, péptido, polipéptido, y carbohidrato, uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados por O, NR⁹, R⁹R¹⁰A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁹A⁻, PR⁹, P⁺R⁹R¹⁰A⁻, o P(O)R⁹; en el que heterociclo cuaternario y heteroarilo cuaternario están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, halógeno, oxo, OR¹³, NR¹³R¹⁴, SR¹³, S(O)R¹³, SO₂R¹³, SO₃R¹³, NR¹³OR¹⁴, NR¹³NR¹⁴R¹⁵, NO₂, CO₂R¹³, CN, OM, SO₂OM, SO₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹³R¹⁴, C(O)OM, COR¹³, P(O)R¹³R¹⁴, P⁺R¹³R¹⁴R¹⁵A⁻, P(OR¹³)OR¹⁴,

15 S⁺R¹³R¹⁴A⁻, y N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻,

con la condición de que ambos R⁵ y R⁶ no pueden ser hidrógeno o SH;

con la condición de que cuando R⁵ o R⁶ es fenilo, solo uno de R¹ o R² es H;

con la condición de que cuando q = 1 y R^x es estirilo, anílico, o anilinocarbonilo, solo uno de R⁵ o R⁶ es alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco del mismo.

20 En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, arilo, heterociclo, heterociclo cuaternario, y heteroarilo cuaternario en los que el arilo, heteroarilo, heterociclo cuaternario y heteroarilo cuaternario están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, halógeno, oxo, OR¹³, NR¹³R¹⁴, SR¹³, S(O)R¹³, SO₂R¹³, SO₃R¹³, NR¹³OR¹⁴, NR¹³NR¹⁴R¹⁵, NO₂, CO₂R¹³, CN, OM, SO₂OM, SO₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹³R¹⁴, P(O)R¹³R¹⁴, P⁺R¹³R¹⁴R¹⁵A⁻, P(OR¹³)OR¹⁴, S⁺R¹³R¹⁴A⁻, N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, y -L_z-K_z.

30 En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que

R⁵ o R⁶ es -Ar-(R^y)_t

t es un número entero de 0 a 5;

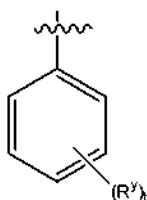
Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, piridilo, piperazinilo, piperonilo, pirrolilo, naftilo, furanilo, antracenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y benzoisotiazolilo; y

35 uno o más R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, halógeno, oxo, OR¹³, NR¹³R¹⁴, SR¹³, S(O)R¹³, SO₂R¹³, SO₃R¹³, NR¹³OR¹⁴, NR¹³NR¹⁴R¹⁵, NO₂, CO₂R¹³, CN, OM, SO₂OM, SO₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹³R¹⁴, C(O)OM, COR¹³, P(O)R¹³R¹⁴, P⁺R¹³R¹⁴R¹⁵A⁻, P(OR¹³)OR¹⁴, S⁺R¹³R¹⁴A⁻, N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻ y -L_z-K_z;

40 en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, y heterociclo pueden estar además sustituidos con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OR¹³, NR¹³R¹⁴, SR¹³, S(O)R¹³, SO₂R¹³, SO₃R¹³, NR¹³OR¹⁴, NR¹³NR¹⁴R¹⁵, NO₂, CO₂R¹³, CN, oxo, CONR⁷R⁸, N⁺R⁷R⁸R⁹A⁻, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, P(O)R⁷R⁸, P⁺R⁷R⁸A⁻, y P(O)(OR⁷)OR⁸, y o fenileno;

45 en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, y heterociclo pueden tener opcionalmente uno o más carbonos reemplazados por O, NR⁷, N⁺R⁷R⁸A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁷A⁻, PR⁷, P(O)R⁷, P⁺R⁷R⁸A⁻, o fenileno.

En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que R⁵ o R⁶ es



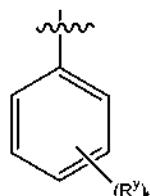
50 En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que n es 1 o 2. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₇. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que cada alquilo C₁₋₇ es independientemente etilo, n-propilo, n-butilo, o isobutilo. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que R³ y R⁴ son independientemente H u OR⁹. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que R⁹ es H

60 En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que uno o más R^x están en la posición 7, 8 o 9 del anillo de benceno de la Fórmula II. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto

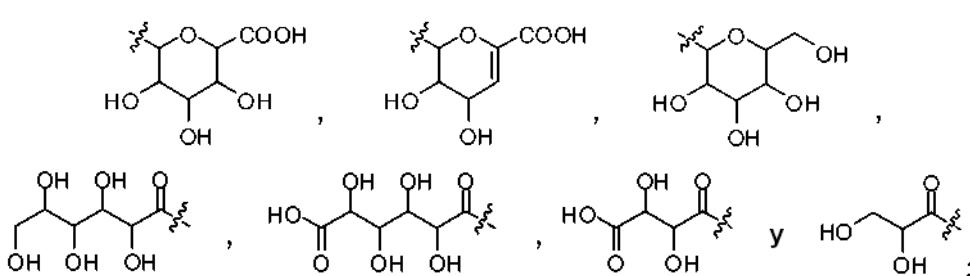
de Fórmula II es un compuesto en el que R^x está en la posición 7 del anillo de benceno de la Fórmula II. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que uno o más R^x se seleccionan independientemente entre OR^{13} y $NR^{13}R^{14}$.

- 5 En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es un compuesto en el que:

- q es 1 o 2;
- n es 2;
- 10 R^1 y R^2 son cada uno alquilo;
- R^3 es hidroxi;
- R^4 y R^6 son hidrógeno;
- R^5 tiene la fórmula

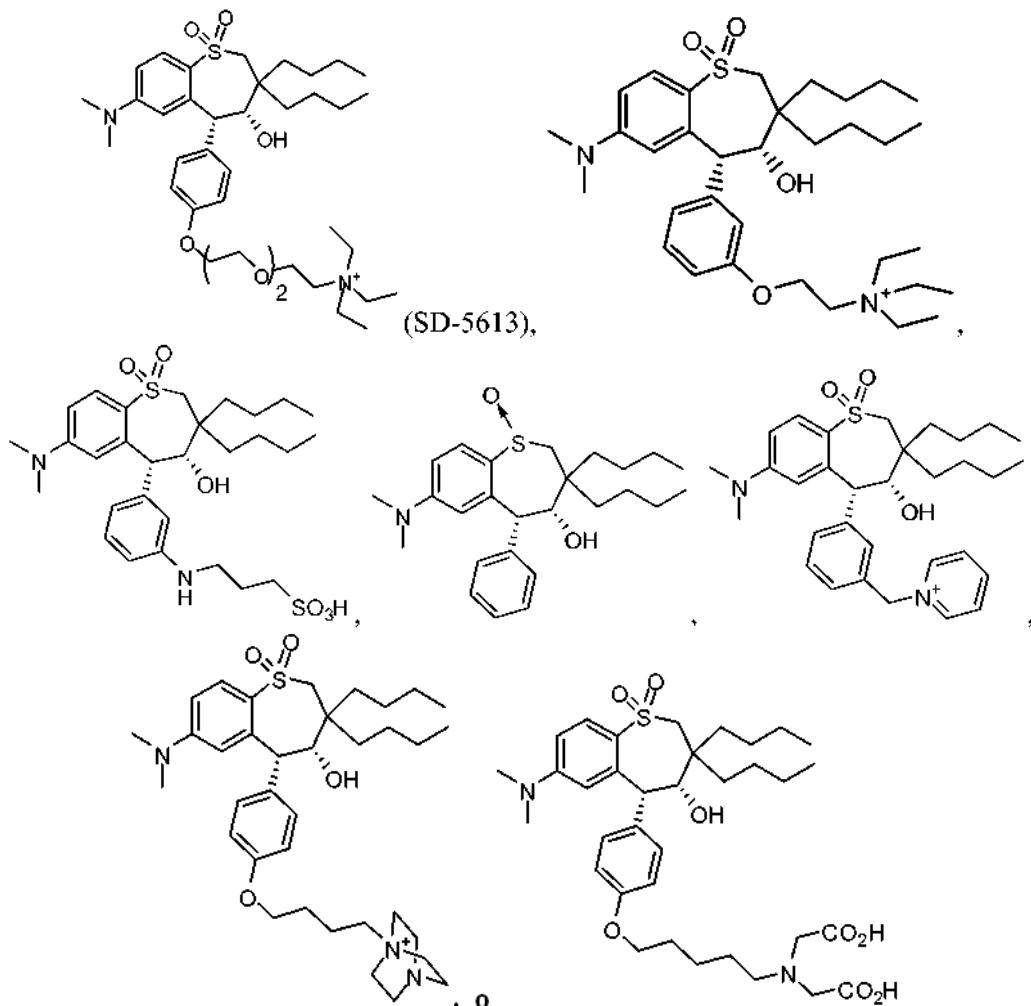


- 15 en la que
- t es un número entero de 0 a 5;
 - 20 uno o más R^5 son OR^{13} ;
 - 20 R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, y heteroarilalquilo cuaternario; dicho grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heterociclo, y polialquilo de R^{13} tienen opcionalmente uno o más carbonos reemplazados por O, NR^9 , $N^+R^9R^{10}A^-$, S, SO, SO_2 , $S^+R^9A^-$, PR^9 , $P^+R^9R^{10}A^-$, $P(O)R^9$, fenileno, carbohidrato, aminoácido, péptido, o polipéptido;
 - 25 R^{13} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en sulfoalquilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, OR^9 , NR^9R^{10} , $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO^2R^9 , SO_3R^9 , oxo, CO_2R^9 , CN, halógeno, $CONR^9R^{10}$, SO_2OM , $SO_2NR^9R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$, $S^+R^9R^{10}A^-$, y $C(O)OM$, en los que A es un anión farmacéuticamente aceptable, y M es un catión farmacéuticamente aceptable,
 - 30 R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, acilo, heterociclo, amonioalquilo, arilalquilo, y alquilamonioalquilo;
 - 35 R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, heterociclo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , CO_2R^9 , CN, halógeno, oxo, y $CONR^9R^{10}$, en los que R^9 y R^{10} son como se ha definido anteriormente, con la condición de que ambos R^3 y R^4 no pueden ser OH, NH₂, y SH; o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno o de carbono al que están unidos forman un anillo cíclico; y
 - 40 R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre los sustituyentes que constituyen R^9 y M;
 - R^7 y R^8 son hidrógeno; y
 - uno o más R^x se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilamino y dialquilamino y -W-R³¹, en el que W es O o NH y R³¹ se selecciona entre



45 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco del mismo.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula II es

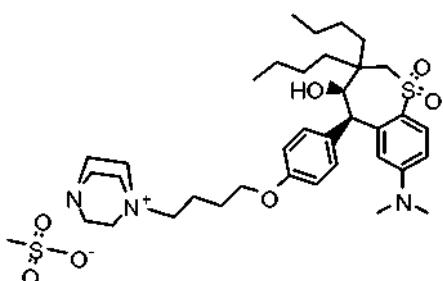


5

o similar.

En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de Fórmula II es

10

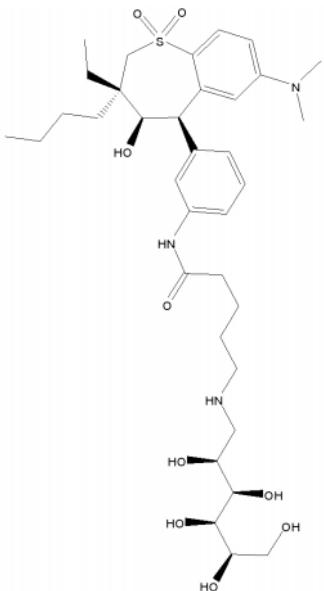


15

En ciertas realizaciones, los ASBTI adecuados para los métodos descritos en el presente documento son análogos no sistemáticos del Compuesto 100C. Ciertos compuestos proporcionados en el presente documento son análogos del Compuesto 100C modificados o sustituidos para comprender un grupo cargado. En realizaciones específicas, los análogos del Compuesto 100C se modifican o se sustituyen con un grupo cargado que es un grupo amonio (por ejemplo, un grupo amonio cíclico o acíclico). En ciertas realizaciones, el grupo amonio es un grupo amonio no prótico que contiene un nitrógeno cuaternario.

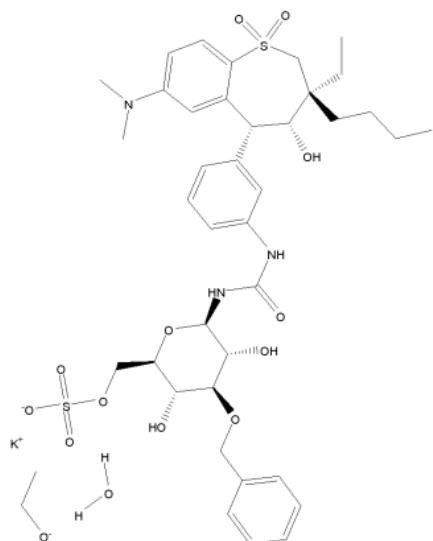
20

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula II es



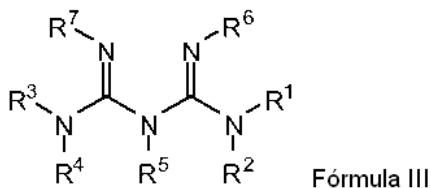
- 5 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula II es 1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-butil-7-(dimetilamino)-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepin-5-il]fenil]amino]-5-oxopentil]amino]-1-desoxi-D-glucitol o SA HMR1741 (también conocido como BARI-1741).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula II es



- 10 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula II es etanolato de ((2R,3R,4S,5R,6R)-4-benciloxi-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-butil-7-dimetilamino-3-etyl-4-hidroxi-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil]-ureido}-3,5-dihidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)sulfato potásico, hidrato o SAR548304B (también conocido como SAR-548304).

En algunas realizaciones, un ASBTI adecuado para los métodos descritos en el presente documento es un compuesto de Fórmula III:



en la que:

- 5 cada R^1, R^2 es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, $-\text{C}(=\text{X})\text{YR}^8$, $-\text{YC}(=\text{X})\text{R}^8$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-ariilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil-heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, o-L-K; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con R^8 ;
- 10 cada R^3, R^4 es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, $-\text{C}(=\text{X})\text{YR}^8$, $-\text{YC}(=\text{X})\text{R}^8$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-ariilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil-heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, o-L-K;
- 15 R^5 es H, hidroxi, alquilo, alcoxi, $-\text{C}(=\text{X})\text{YR}^8$, $-\text{YC}(=\text{X})\text{R}^8$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-ariilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil-heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, o-L-K;
- 20 cada R^6, R^7 es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, $-\text{C}(=\text{X})\text{YR}^8$, $-\text{YC}(=\text{X})\text{R}^8$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-ariilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil-heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir,
- 25 cada X es independientemente NH, S, u O;
cada Y es independientemente NH, S, u O;
 R^8 es alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-ariilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil-heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, o-L-K; o R^6 y R^7 se toman juntos para formar un enlace;
- 30 cada A es independientemente $\text{NR}^1, \text{S(O)}_m, \text{O}, \text{C}(=\text{X})\text{Y}, \text{Y(C=X)}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir; en el que cada m es independientemente 0-2;
- 35 L es A_n , en el que
cada A es independientemente $\text{NR}^1, \text{S(O)}_m, \text{O}, \text{C}(=\text{X})\text{Y}, \text{Y(C=X)}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir; en el que cada m es independientemente 0-2;
- 40 n es 0-7;
K es un resto que previene la absorción sistémica;
- 45 con la condición de que al menos uno de $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ o R^4 es -L-K;
o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula III, R^1 y R^3 son -L-K. En algunas realizaciones, R^1, R^2 y R^3 son -L-K.
- 50 En algunas realizaciones, al menos uno de $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ y R^7 es H. En ciertas realizaciones, $\text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ son H y $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ y R^4 son alquilo, arilo, alquil-ariilo, o heteroalquilo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son H. En algunas realizaciones, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^5, \text{R}^6$ y R^7 son H. En algunas realizaciones, R^6 y R^7 juntos forman un enlace. En ciertas realizaciones, R^5, R^6 y R^7 son H, alquilo u O-alquilo.
- 55 En algunas realizaciones, R^1 y R^3 son -L-K. En algunas realizaciones, R^1, R^2 y R^3 son -L-K. En algunas realizaciones, R^3 y R^4 son -L-K. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros y anillo está sustituido con -L-K. En algunas realizaciones, R^1 o R^2 o R^3 o R^4 son arilo opcionalmente sustituido con -L-K. En algunas realizaciones, R^1 o R^2 o R^3 o R^4 son alquil-ariilo opcionalmente sustituido con -L-K. En algunas realizaciones, R^1 o R^2 o R^3 o R^4 son heteroalquilo opcionalmente sustituido con -L-K.

En algunas realizaciones, L es un alquilo C₁-C₇. En algunas realizaciones, L es heteroalquilo. En ciertas realizaciones, L es alquil C₁-C₇-arilo. En algunas realizaciones, L es alquil C₁-C₇-aril- alquilo C₁-C₇.

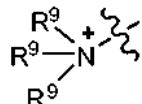
- 5 En ciertas realizaciones, K es un grupo cargado no prótico. En algunas realizaciones específicas, cada K es un grupo amonio. En algunas realizaciones, cada K es un grupo amonio no prótico cíclico. En algunas realizaciones, cada K es un grupo amonio no prótico acíclico.

En ciertas realizaciones, cada K es un grupo amonio no prótico cíclico de estructura:



10

En ciertas realizaciones, K es un grupo amonio no prótico acíclico de estructura:



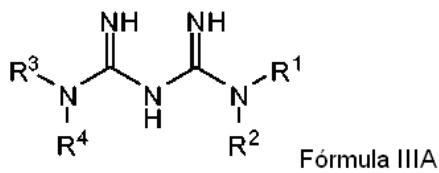
15

en la que p, q, R⁹, R¹⁰ y Z son como se han definido anteriormente. En ciertas realizaciones, p es 1. En otras realizaciones, p es 2. En realizaciones adicionales, p es 3. En algunas realizaciones, q es 0. En otras realizaciones, q es 1. En algunas otras realizaciones, q es 2.

- 20 Los compuestos comprenden además 1, 2, 3 o 4 contraiones aniónicos seleccionados entre Cl⁻, Br⁻, I⁻, R¹¹SO₃⁻, (SO₃⁻-R¹¹SO₃⁻), R¹¹CO₂⁻, (CO₂⁻-R¹¹-CO₂⁻), (R¹¹)₂(P=O)O⁻ y (R¹¹)(P=O)O₂²⁻ en los que R¹¹ es como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, el contraíon es Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₂CO₂⁻, CH₃SO₃⁻ o CO₂⁻-(CH₂)₂-CO₂⁻. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula III tiene un grupo K y un contraíon. En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula III tiene un grupo K y dos moléculas del compuesto de Fórmula III tienen un contraíon. En otras realizaciones más, el compuesto de Fórmula III tiene dos grupos K y dos contraíones. En algunas otras realizaciones, el compuesto de Fórmula III tiene un grupo K que comprende dos grupos amonio y dos contraíones.
- 25

En el presente documento también se describen compuestos que tienen la Fórmula IIIA:

30



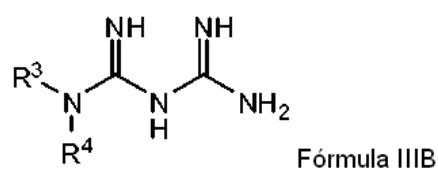
en la que:

- 35 cada R¹, R² es independientemente H, alquilo sustituido o sin sustituir, o -L-K; o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con R⁸; y R³, R⁴, R⁸, L y K son como se han definido anteriormente.

- 40 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula IIIA, L es A_n, en la que cada A es alquilo sustituido o sin sustituir, o heteroalquilo sustituido o sin sustituir, y n es 0-7. En ciertas realizaciones específicas del compuesto de Fórmula IIIA, R¹ es H. En algunas realizaciones de la Fórmula IIIA, R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con -L-K.

En el presente documento también se describen compuestos que tienen la Fórmula IIIB:

45

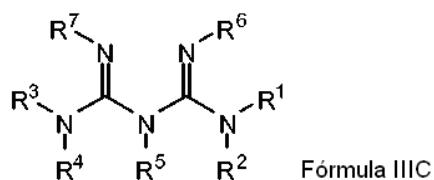


en la que:

cada R³, R⁴ es independientemente H, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-arilo sustituido o sin sustituir, o -L-K;
 5 y R¹, R², L y K son como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIB, R³ es H. En ciertas realizaciones, R³ y R⁴ son cada uno -L-K. En algunas realizaciones, R³ es H y R⁴ es alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-arilo sustituido o sin sustituir que contienen uno o dos grupos -L-K.

10 En algunas realizaciones, un ASBTI adecuado para los métodos descritos en el presente documento es un compuesto de Fórmula IIIC



15 en la que:

cada R¹, R² es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR⁸, -YC(=X)R⁸, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil-heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, o -L-K; o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con R⁸;

20 cada R³, R⁴ es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR⁸, -YC(=X)R⁸, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil-heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, o -L-K;

25 R⁵ es H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR⁸, -YC(=X)R⁸, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil-heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir,

30 cada R⁶, R⁷ es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR⁸, -YC(=X)R⁸, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil-heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir,

35 cada R⁸ es independientemente NH, S, u O;

40 cada X es independientemente NH, S, u O;

cada Y es independientemente NH, S, u O;

R⁸ es alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alquil-arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil-heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquil-heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, o -L-K; o R⁶ y R⁷ se toman juntos para formar un enlace;

45 L es A_n, en la que

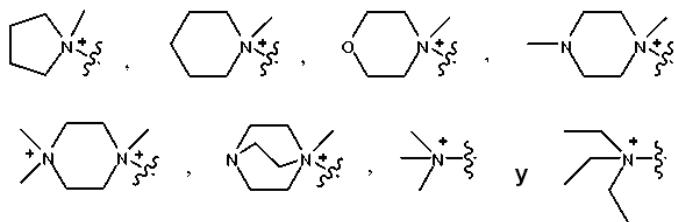
cada A es independientemente NR¹, S(O)_m, O, C(=X)Y, Y(C=X), alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir; en la que cada m es independientemente 0-2;

n es 0-7;

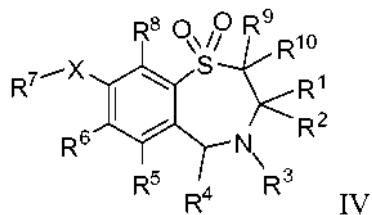
K es un resto que previene la absorción sistémica;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones específicas de la Fórmula I, II o III, K se selecciona entre



- 5 En algunas realizaciones, un ASBTI adecuado para los métodos descritos en el presente documento es un compuesto de Fórmula IV:



- 10 en la que

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal;

R² es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal;

- 15 R³ es hidrógeno o un grupo OR¹¹ en el que R¹¹ es hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆;

R⁴ es piridilo o un fenilo opcionalmente sustituido;

R⁵, R⁶ y R⁸ son iguales o diferentes y seleccionan cada uno entre:

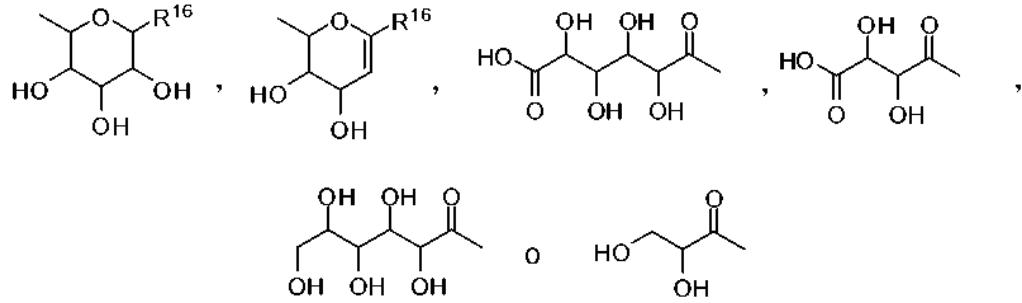
- 20 hidrógeno, halógeno, ciano, R¹⁵-acetilida, OR¹⁵, grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, COR¹⁵, CH(OH)R¹⁵, S(O)_nR¹⁵, P(O)(OR¹⁵)₂, OCOR¹⁵, OCF₃, OCN, SCN, NH₂CN, CH₂OR¹⁵, CHO, (CH₂)_pCN, CONR¹²R¹³, (CH₂)_pCO₂R¹⁵, (CH₂)_pNR¹²R¹³, CO₂R¹⁵, NHCOCF₃, NHSO₂R¹⁵, OHSO₂R¹⁵, OCH₂OR¹⁵, OCH=CHR¹⁵, O(CH₂CH₂O)_nR¹⁵, O(CH₂)_pSO₃R¹⁵, O(CH₂)_pNR¹²R¹³ y O(CH₂)_pN⁺R¹²R¹³R¹⁴ en los que

- 25 p es un número entero de 1-4,

- n es un número entero de 0-3 y

R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R⁷ es un grupo de la fórmula



- 30

en las que los grupos hidroxilo pueden estar sustituidos con acetilo, bencilo, o -alquil (C_{1-C₆})-R¹⁷, en la que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R¹⁶ es -COOH, -CH₂-OH, -CH₂-O-Acetilo, -COOMe o -COOEt;

- 35 R¹⁷ es H, -OH, -NH₂, -COOH o COOR¹⁸;

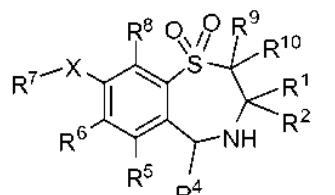
R¹⁸ es alquilo (C_{1-C₄}) o -NH-alquilo (C_{1-C₄});

X es -NH- u -O-; y

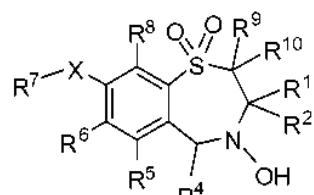
R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y es cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-C₆}; y sales del mismo.

- 40

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula IV tiene la estructura de Fórmula IVA o Fórmula IVB:

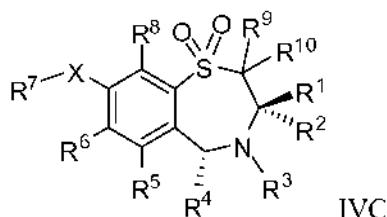


Fórmula IVA

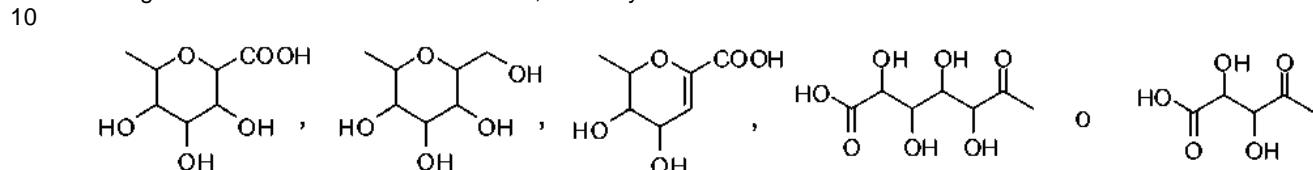


Fórmula IVB

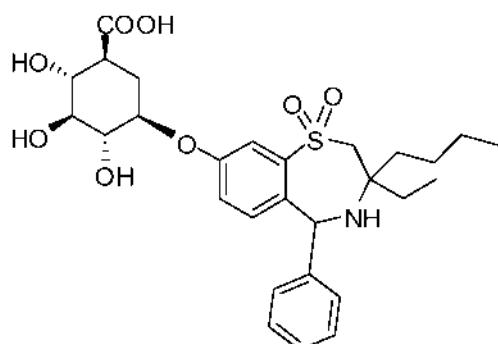
- 5 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula IV tiene la estructura de Fórmula IVC:



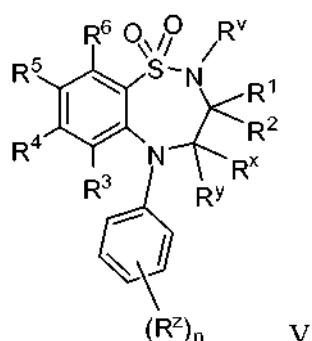
En algunas realizaciones de la Fórmula IV, X es O y R⁷ se selecciona entre



En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula IV es:



En algunas realizaciones, un ASBTI adecuado para los métodos descritos en el presente documento es un compuesto de Fórmula V:



20

en la que:

R^y se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

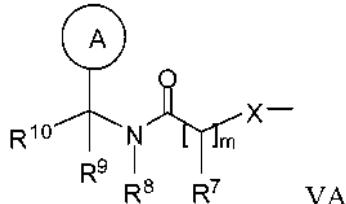
uno de R¹ y R² se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro se selecciona entre alquilo C₁₋₆;

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alquil C₁₋₆S(O)_a en el que a es de 0 a 2;

5 R^z se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoil C₁₋₆amino, N-(alquil C₁₋₆)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamooílo, alquil C₁₋₆S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcoxcarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo y N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoílo;

n es 0-5;

10 uno de R⁴ y R⁵ es un grupo de fórmula (VA):



15 R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoil C₁₋₆amino, N-(alquil C₁₋₆)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamooílo, alquil C₁₋₆S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcoxcarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo y N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoílo;

en la que R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más R¹⁷;

20 X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-;

en las que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y b es 0-2;

el Anillo A es arilo o heteroarilo;

en la que el Anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R¹⁸;

25 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclico o heterociclico;

en la que R⁷ está opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R¹⁹; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R²⁰;

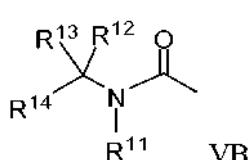
30 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C₁₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcanoílo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcanoiloxi C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)amino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂amino, N,N,N-(alquil C₁₋₁₀)₃amino, alcanoil C₁₋₁₀amino, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂carbamooílo, alquil C₁₋₁₀S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoílo,

35 N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoilamino, alcoxcarbonilamino C₁₋₁₀, carbociclico, carbociclicialquilo C₁₋₁₀, heterociclico, heterociclicialquilo C₁₋₁₀, carbociclit-(alquileno C₁₋₁₀)_p-R²¹-(alquileno C₁₋₁₀)_q- o heterociclit-(alquileno C₁₋₁₀)_r-R²²-(alquileno C₁₋₁₀)_s;

en la que R¹⁰ está opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R²³; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R²⁴; o R¹⁰ es un grupo de fórmula (VB):



en la que:

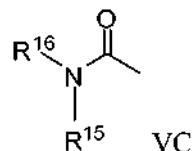
45 R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, carbamoílo, sulfamoílo, alquilo C₁₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcanoílo C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂carbamooílo, alquil C₁₋₁₀S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoílo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoilamino, carbociclico o heterociclico; en la que R¹² y R¹³ pueden

50 estar independiente y opcionalmente sustituidos en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R²⁵; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R²⁶;

55 R¹⁴ se selecciona entre hidrógeno, halo, carbamoílo, sulfamoílo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C₁₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcanoílo C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂carbamooílo, alquil C₁₋₁₀S(O)_a

en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoílo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoilamino, carbociclico, carbociclilalquilo C₁₋₁₀, heterociclico, heterociclilalquilo C₁₋₁₀, carbocicil-(alquieno C₁₋₁₀)_p-R²⁷-(alquieno C₁₋₁₀)_q- o heterocicil-(alquieno C₁₋₁₀)-R²⁸-(alquieno C₁₋₁₀)_s-; en la que R¹⁴ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R²⁹; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R³⁰; o R¹⁴ es un grupo de fórmula (VC):



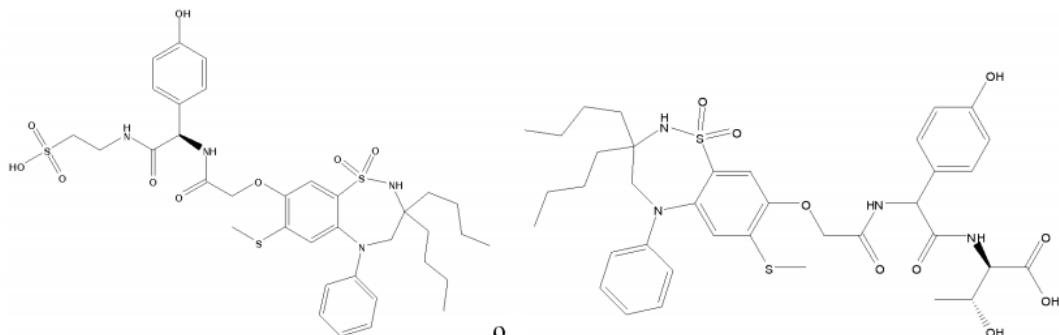
- 5 R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en la que R¹⁶ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más grupos seleccionados entre R³¹; o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclico; en la que dicho heterociclico puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R³⁷; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R³⁸; m es 1-3; en la que los valores de R⁷ pueden ser iguales o diferentes;
- 10 R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ y R³⁷ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcanoílo C₁₋₁₀, alcanoiloxi C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)amino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂amino, N,N,N-(alquil C₁₋₁₀)₃amonio, alcanoil C₁₋₁₀amino, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂carbamooílo, alquil C₁₋₁₀S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoílo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoilamino, alcoxicarbonilamino C₁₋₁₀, carbociclico, carbociclilalquilo C₁₋₁₀, heterociclico, heterociclilalquilo C₁₋₁₀, carbocicil-(alquieno C₁₋₁₀)_p-R³²-(alquieno C₁₋₁₀)_q- o heterocicil-(alquieno C₁₋₁₀)_r-R³³-(alquieno C₁₋₁₀)_s-; en la que R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ y R³⁷ pueden estar independiente y opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más R³⁴; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R³⁵;
- 15 R²¹, R²², R²⁷, R²⁸, R³² o R³³ se seleccionan independientemente entre -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- o -C(O)NR³⁶-, en la que R³⁶ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y x es 0-2;
- 20 p, q, r y s se seleccionan independientemente entre 0-2;
- 25 p, q, r y s se seleccionan independientemente entre 0-2;
- 30 R³⁴ se selecciona entre halo, hidroxi, ciano, carbamoílo, ureido, amino, nitro, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamooílo, N,N-dimetilcarbamooílo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, N-metilsulfamoílo, N,N-dimetsulfamoílo, N-metilsulfamoilamino y N,N-dimetsulfamoilamino;
- 35 R²⁰, R²⁴, R²⁶, R³⁰, R³⁵ y R³⁸ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, carbamoílo, N-(alquil C₁₋₆)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamooílo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo; y en la que un "heteroarilo" es un anillo mono o bicíclico totalmente saturado que contiene 3-12 átomos de los que al menos un átomo se elige entre nitrógeno, azufre y oxígeno, heteroarilo que, a menos que se especifique otra cosa, puede estar unido por un carbono o un nitrógeno;
- 40 en la que un "heterociclico" es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos de los que al menos un átomo se elige entre nitrógeno, azufre y oxígeno, heterociclico que, a menos que se especifique otra cosa, puede estar unido por un carbono o un nitrógeno, en la que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo -C(O)-, y un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar un S-óxido; y en la que un "carbociclico" es un anillo de carbono mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos; en la que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo -C(O);
- 45 50 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o amida hidrolizable *in vivo* formados en un grupo carboxilo o hidroxi adecuado del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula V es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[*(R*)-α-[N-(2-sulfoetil)carbamooíl]-4-hidroxibencil]carbamooilmetoxi)-2,3,4,5-te trahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

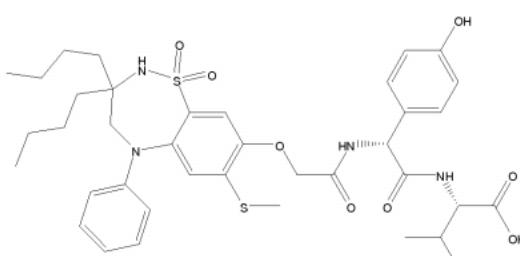
55 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[*(R*)-α-[N-(*(S*)-1-carboxi-2-(*R*)-hidroxipropil)carbamooíl]-4-hidroxibencil]carbamooilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

60 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[*(R*)-α-[N-(*(S*)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamooíl]-4-hidroxibencil]carbamooilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula V es

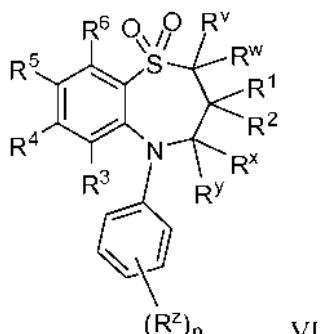


O



5

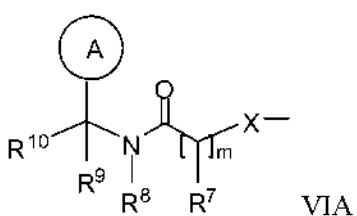
En algunas realizaciones, un ASBTI adecuado para los métodos descritos en el presente documento es un compuesto de Fórmula VI:



10

en la que:

- 15 R^V y R^W se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 uno de R^1 y R^2 se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro se selecciona entre alquilo C₁₋₆;
 R^X y R^Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o uno de R^X y R^Y es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es hidroxi o alcoxi C₁₋₆;
 R^Z se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoil C₁₋₆amino, N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoílo, alquil C₁₋₆S(O)_a en el que a es de 0 a 2, aloxicarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo y N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoílo;
 n es 0-5;
- 20 uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (VIA):



25

R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoil C₁₋₆amino, N-(alquil C₁₋₆)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamooílo, alquil C₁₋₆S(O)_a en la que a es de 0 a 2, alcoxcarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo y N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoílo; en la que R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más R¹⁷;

X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-; en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y b es 0-2;

el Anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el Anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R¹⁸;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclico o heterociclico; en la que R⁷ está opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R¹⁹; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R²⁰;

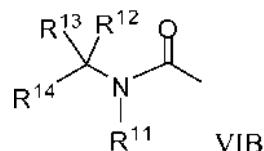
R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C₁₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcanoílo C₁₋₁₀, alcanoiloxi C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)amino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂amino, N,N,N-(alquil C₁₋₁₀)₃amonio, alcanoil C₁₋₁₀amino, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂carbamooílo, alquil C₁₋₁₀S(O)_a en la que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoílo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoilamino, alcoxcarbonilamino C₁₋₁₀, carbociclico,

carbocicliclalquilo C₁₋₁₀, heterociclico, heterocicliclalquilo C₁₋₁₀, carbociclicl-(alquieno C₁₋₁₀)_p-R²¹-(alquieno C₁₋₁₀)_q- o heterociclicl-(alquieno C₁₋₁₀)_r-R²²-(alquieno C₁₋₁₀)_s-; en la que R¹⁰ está opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R²³; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R²⁴; o R¹⁰ es un grupo de fórmula (VIB):

25

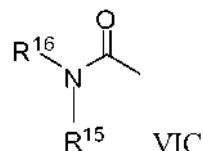


en la que:

30 R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, alquilo C₁₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcanoílo C₁₋₁₀, alcanoiloxi C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)amino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂amino, alcanoil C₁₋₁₀amino, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂carbamooílo, alquil C₁₋₁₀S(O)_a en la que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoílo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoilamino, carbociclico o heterociclico; en la que R¹² y R¹³ pueden estar independiente y opcionalmente sustituidos en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R²⁵; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R²⁶;

40 R¹⁴ se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C₁₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcanoílo C₁₋₁₀, alcanoiloxi C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)amino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂amino, N,N,N-(alquil C₁₋₁₀)₃amonio, alcanoil C₁₋₁₀amino, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamooílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂carbamooílo, alquil C₁₋₁₀S(O)_a en la que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoílo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoílo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoilamino, alcoxcarbonilamino C₁₋₁₀, carbociclico, carbocicliclalquilo C₁₋₁₀, heterociclico, heterocicliclalquilo C₁₋₁₀, carbociclicl-(alquieno C₁₋₁₀)_p-R²⁷-(alquieno C₁₋₁₀)_q- o heterociclicl-(alquieno C₁₋₁₀)_r-R²⁸-(alquieno C₁₋₁₀)_s-; en la que R¹⁴ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R²⁹; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R³⁰; o R¹⁴ es un grupo de fórmula (VIC):



50

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en la que R¹⁶ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más grupos seleccionados entre R³¹;

55 n es 1-3; en la que los valores de R⁷ pueden ser iguales o diferentes;

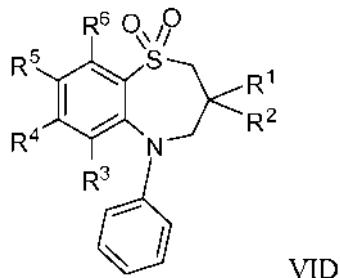
5 $R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{23}, R^{25}, R^{29}$ o R^{31} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, amidino, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcanoilo C₁₋₁₀, alcanoiloxi C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)₃siliolo, N-(alquil C₁₋₁₀)amino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂amino, N,N,N-(alquil C₁₋₁₀)₃amonio, alcanoil C₁₋₁₀amino, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamamoilo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂carbamamoilo, alquil C₁₋₁₀S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂sulfamoilamino, alcoxcarbonilamino C₁₋₁₀, carbociclico, carbocicliclalquilo C₁₋₁₀, heterociclico, heterocicliclalquilo C₁₋₁₀, carbociclicl-(alquieno C₁₋₁₀)_p-R³²-(alquieno C₁₋₁₀)_q o heterociclicl-(alquieno C₁₋₁₀)_r-R³³-(alquieno C₁₋₁₀)_s; en la que $R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{23}, R^{25}, R^{29}$ o R^{31} pueden estar independiente y opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más R³⁴; y en la que si dicho heterociclico contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R³⁵;

10 $R^{21}, R^{22}, R^{27}, R^{28}, R^{32}$ o R^{33} se seleccionan independientemente entre -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- o -C(O)NR³⁶-, en la que R³⁶ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y x es 0-2;

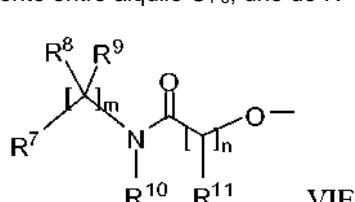
15 p, q, r y s se seleccionan independientemente entre 0-2; R³⁴ se selecciona entre halo, hidroxi, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamamoilo, N,N-dimetilcarbamamoilo, metiltiilo, metilsulfinilo, mesilo, N-metilsulfamoilo, N,N-dimethylsulfamoilo, N-metilsulfamoilamino y N,N-dimethylsulfamoilamino;

20 R²⁰, R²⁴, R²⁶, R³⁰ o R³⁵ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxcarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de tal sal, o un éster hidrolizable *in vivo* formado en un carboxi o hidroxi disponible del mismo, o una amida hidrolizable *in vivo* formada en un carboxi disponible del mismo.

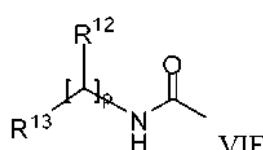
25 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula VI tiene la estructura de Fórmula VID:



30 en la que:
R¹ y R² se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆; uno de R⁴ y R⁵ es un grupo de fórmula (VIE):



35 R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoiloxi C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino, alcanoil C₁₋₄amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamamoilo, alquil C₁₋₄S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcoxcarbonilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂sulfamoilo; en la que R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más R¹⁴;
R⁷ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, -P(O)(OR^a)(OR^b), P(O)(OH)(OR_a), -P(O)(OH)(R^a) o P(O)(OR^a)(R^b), en la que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆; o R⁷ es un grupo de fórmula (VIF):



- R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo cíclico saturado, o R⁸ y R⁹ forman juntos alquieno C₂₋₆; en la que R⁸ y R⁹ o R⁸ y R⁹ juntos pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R¹⁵; y en la que si dicho grupo cíclico saturado contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R²⁰;
- 5 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en la que R¹⁰ está opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R²⁴;
- R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, carbociclico o heterociclico; en la que R¹¹ está opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R¹⁶; y en la que si dicho heterociclico contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R²¹;
- 10 R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, carbociclico o heterociclico; en la que R¹² está opcionalmente sustituido en un carbono con uno más sustituyentes seleccionados entre R¹⁷; y en la que si dicho heterociclico contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R²²;
- R¹³ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^c) o -P(O)(OR^c)(R^d) en la que R^c y R^d se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆;
- 15 m es 1-3; en la que los valores de R⁸ y R⁹ pueden ser iguales o diferentes;
n es 1-3; en la que los valores de R¹¹ pueden ser iguales o diferentes;
p es 1-3; en la que los valores de R¹² pueden ser iguales o diferentes;
- R¹⁴ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre halo, nitrógeno, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoiloxi C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino, alcanoilo C₁₋₄amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamooilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamooilo, alquil C₁₋₄S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂sulfamoilo; en la que R¹⁴ y R¹⁶ pueden estar independiente y opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más R¹⁸;
- 20 R¹⁵ y R¹⁷ se seleccionan independientemente entre halo, nitrógeno, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoiloxi C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino, alcanoilo C₁₋₄amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamooilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamooilo, alquil C₁₋₄S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂sulfamoilo, carbociclico, heterociclico, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) o -P(O)(OR^e)(R^f), en la que R^e y R^f se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆; en la que R¹⁵ y R¹⁷ pueden estar independiente y opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más R¹⁹; y en la que si dicho heterociclico contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R²³;
- 25 R¹⁸, R¹⁹ y R²⁵ se seleccionan independientemente entre halo, hidroxi, ciano, carbamoilo, ureido amino nitrógeno, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamooilo, N,N-dimetilcarbamooilo, metiltio, metilsulfinito, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetsulfamoilo;
- 30 R²⁰, R²¹, R²², R²³ y R²⁶ son independientemente alquilo C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂sulfamoilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₄)carbamooilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamooilo, bencilo, fenetilo, benzoilo, fenilsulfonilo y fenilo;
- 35 R²⁴ se selecciona entre halo, nitrógeno, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoiloxi C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino, alcanoilo C₁₋₄amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamooilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamooilo, alquil C₁₋₄S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂sulfamoilo, carbociclico, heterociclico; en la que R²⁴ puede estar independiente y opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R²⁵; y en la que si dicho heterociclico contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R²⁶;
- 40 en la que cualquier grupo cíclico saturado es un anillo mono o bicíclico total o parcialmente saturado que contiene 3-12 átomos de los que 0-4 átomos se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar unido por un carbono o un nitrógeno;
- 45 en la que cualquier heterociclico es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos de los que al menos un átomo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar unido por un carbono o un nitrógeno, en la que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)- o un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos; y en la que cualquier carbociclico es un anillo de carbono mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos, en el que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)-;
- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 En algunas realizaciones, cualquier compuesto descrito en el presente documento está conjugado covalentemente con un ácido biliar usando cualquier método adecuado. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están unidos covalentemente a una ciclodextrina o un polímero biodegradable (por ejemplo, un polisacárido).
- 60 En ciertas realizaciones los compuestos descritos en el presente documento no se absorben sistémicamente. Además, en el presente documento se proporcionan compuestos que inhiben el reciclado de sales biliares en el tracto gastrointestinal de un individuo. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento,

pueden no transportarse desde el lumen del intestino y/o no interactúan con ASBT. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, no afectan, o afectan mínimamente, la digestión y/o absorción de grasas. En ciertas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto descrito en el presente documento no da como resultado ningún trastorno gastrointestinal o acidosis láctica en un

5 individuo. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran oralmente. En algunas realizaciones, un ASBTI se libera en el íleon distal. Un ASBTI compatible con los métodos descritos en el presente documento puede ser un inhibidor directo, un inhibidor alostérico, o un inhibidor parcial del Transportador Apical de Ácidos Biliares dependiente de Sodio.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos que inhiben ASBT o cualquier transportador de ácidos biliares recuperativo son compuestos que se describen en el documento de Patente EP1810689, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.458.851, 7413536, 7514421, los documentos de Publicación de Solicitud de Estados Unidos con números 2002/0147184, 2003/0119809, 2003/0149010, 2004/0014806, 2004/0092500, 2004/0180861,

15 2004/0180860, 2005/0031651, 2006/0069080, 2006/0199797, 2006/0241121, 2007/0065428, 2007/0066644, 2007/0161578, 2007/0197628, 2007/0203183, 2007/0254952, 2008/0070888, 2008/0070892, 2008/0070889, 2008/0070984, 2008/0089858, 2008/0096921, 2008/0161400, 2008/0167356, 2008/0194598, 2008/0255202,

20 2008/0261990, WO 2002/50027, WO2005/046797, WO2006/017257, WO2006/105913, WO2006/105912, WO2006/116499, WO2006/117076, WO2006/121861, WO2006/122186, WO2006/124713, WO2007/050628, WO2007/101531, WO2007/134862, WO2007/140934, WO2007/140894, WO2008/028590, WO2008/033431,

25 WO2008/033464, WO2008/031501, WO2008/031500, WO2008/033465, WO2008/034534, WO2008/039829, WO2008/064788, WO2008/064789, WO2008/088836, WO2008/104306, WO2008/124505, y WO2008/130616; los compuestos descritos en los mismos que inhiben el transporte de ácidos biliares recuperativo se incorporan por la presente en el presente documento por referencia.

30 En ciertas realizaciones, los compuestos que inhiben ASBT o cualquier transportador de ácidos biliares recuperativo son compuestos que se describen en los documentos de Patente WO93/16055, WO94/18183, WO94/18184, WO96/05188, WO96/08484, WO96/16051, WO97/33882, WO98/38182, WO99/35135, WO98/40375, WO99/64409, WO99/64410, WO00/01687, WO00/47568, WO00/61568, DE 19825804, WO00/38725, WO00/38726, WO00/38727 (incluyendo los compuestos con una estructura de 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzotiepina), WO00/38728,

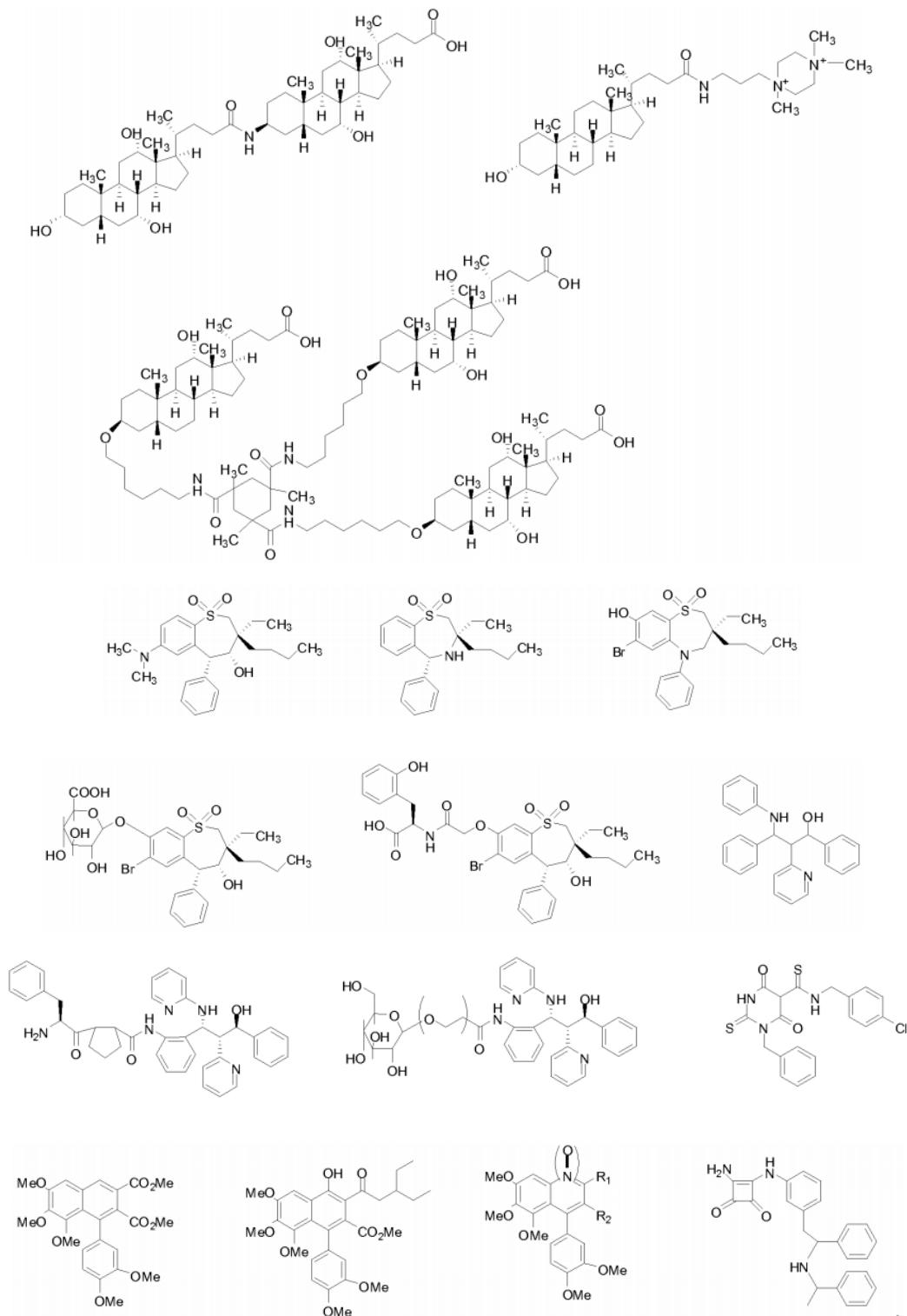
35 40 WO01/66533, WO02/50051, EP0864582 (por ejemplo (3R,5R)-3-butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepin-8-ilo (ácido D-D-glucopiranosidurónico, WO94/24087, WO98/07749, WO98/56757, WO99/32478, WO99/35135, WO00/20392, WO00/20393, WO00/20410, WO00/20437, WO01/34570, WO00/35889, WO01/68637, WO01/68096, WO02/08211, WO03/020710, WO03/022825, WO03/022830, WO03/0222861, JP10072371, los documentos de Patente de Estados Unidos con

45 50 números 5.910,494; 5.723,458; 5.817,652; 5.663,165; 5.998,400; 6.465,451, 5.994,391; 6.107,494; 6.387,924; 6.784,201; 6.875,877; 6.740,663; 6.852,753; 5.070,103, 6.114,322, 6.020,330, 7.179,792, los documentos de Patente EP251315, EP417725, EP489-423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595, EP869121, EP1070703, WO04/005247, los compuestos desvelados que tienen actividad IBAT en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999), Journal of Medicinal Chemistry, 48, 5837-5852, (2005) y Current Medicinal Chemistry, 13, 997-1016,

55 60 (2006); los compuestos descritos en los mismos que inhiben el transporte de ácidos biliares recuperativo se incorporan por la presente en el presente documento por referencia.

En algunas realizaciones, los compuestos que inhiben ASBT o cualquier transportador de ácidos biliares recuperativo son benzotiepinas, benzotiazepinas (incluyendo 1,2-benzotiazepinas; 1,4-benzotiazepinas; 1,5-benzotiazepinas; y/o

45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720



- 5 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento tienen uno o más centros quirales. Como tales, se prevén todos los estereoisómeros en el presente documento. En diversas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están presentes en formas ópticamente activas o racémicas. Se ha de entender que los compuestos de la presente invención incluyen formas racémicas, ópticamente activas, regiosoméricas y estereoisoméricas, o las combinaciones de las mismas que posean las propiedades terapéuticamente útiles descritas en el presente documento. La preparación de formas ópticamente activas se consigue de cualquier forma adecuada, incluyendo a modo de ejemplo no limitante, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral, o por separación cromatográfica usando una fase que estacionaria quiral. En algunas realizaciones, se utilizan mezclas de uno o más isómeros como
- 10

compuesto terapéutico descrito en el presente documento. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos se preparan mediante cualquier medio, incluyendo síntesis enantioselectiva y/o separación de una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros. La resolución de compuestos e isómeros de los mismos se consigue mediante cualquier medio que incluye, a modo de ejemplo no limitante, procesos químicos, procesos enzimáticos, cristalización fraccionada, destilación, cromatografía, y similares.

Los compuestos descritos en el presente documento, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en el presente documento y como se describe, por ejemplo, en Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley & Sons, 1991); Rodd's Chemistry Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley & Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3^a Ed., (Wiley 1999) (todos los cuales se incorporan por referencia para tal divulgación). Los métodos generales para la preparación de compuestos que se describen en el presente documento se modifican mediante el uso de reactivos y condiciones apropiadas, para la introducción de los diversos restos descubiertos en las fórmulas que se proporcionan en el presente documento. A modo de guía se utilizan los siguientes métodos sintéticos.

20 Formación de uniones covalentes por reacción de un electrófilo con un nucleófilo

Los compuestos descritos en el presente documento se modifican usando diversos electrófilos y/o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La Tabla A titulada "Ejemplos de uniones covalentes y precursores de las mismas" enumera ejemplos no limitantes seleccionados de uniones covalentes y precursores de grupos funcionales que proporcionan las uniones covalentes. La Tabla A se usa como guía hacia la diversidad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles que proporcionan uniones covalentes. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y grupos nucleófilos.

Tabla A: Ejemplos de uniones covalentes y precursores de las mismas

Producto de unión covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	ésteres activados	aminas/anilinas
Carboxamidas	acil azidas	aminas/anilinas
Carboxamidas	haluros de acilo	aminas/anilinas
Ésteres	haluros de acilo	alcoholes/fenoles
Ésteres	acil nitrilos	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	acil nitrilos	aminas/anilinas
Iminas	Aldehídos	aminas/anilinas
Hidrazonas	aldehídos o cetonas	Hidrazinas
Oximas	aldehídos o cetonas	Hidroxilaminas
Alquil aminas	haluros de alquilo	aminas/anilinas
Ésteres	haluros de alquilo	ácidos carboxílicos
Tioéteres	haluros de alquilo	Tioles
Éteres	haluros de alquilo	alcoholes/fenoles
Tioéteres	sulfonatos de alquilo	Tioles
Ésteres	sulfonatos de alquilo	ácidos carboxílicos
Éteres	sulfonatos de alquilo	alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhídridos	aminas/anilinas
Tiofenoles	haluros de arilo	Tioles
Aril aminas	haluros de arilo	Aminas
Tioéteres	Aziridinas	Tioles
Ésteres de boronato	Boronatos	Glicoles

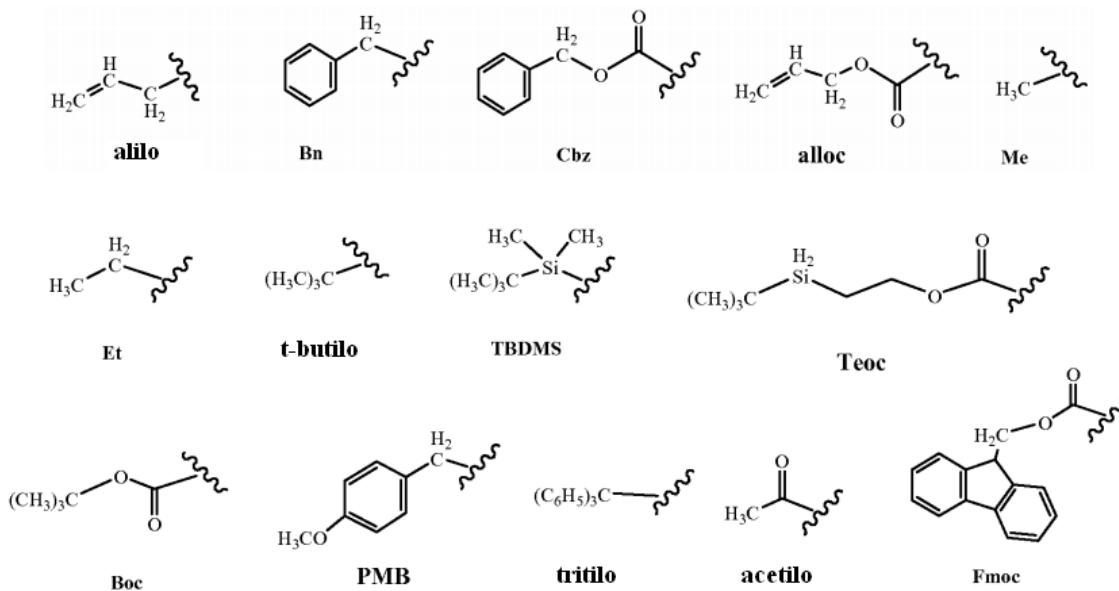
Carboxamidas	ácidos carboxílicos	aminas/anilinas
Ésteres	ácidos carboxílicos	Alcoholes
hidrazinas	Hidrazidas	ácidos carboxílicos
N-acilureas o anhídridos	carbodiimidas	ácidos carboxílicos
Ésteres	diaoalcanos	ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	haloacetamidas	Tioles
Amotriazinas	halotriazinas	aminas/anilinas
Triazinil éteres	halotriazinas	alcoholes/fenoles
Amidinas	imido ésteres	aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	alcoholes/fenoles
Tioureas	isotiocianatos	aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidas	Tioles
Ésteres de fosfito	fosforamiditos	Alcoholes
Silil éteres	haluros de sililo	Alcoholes
Alquil aminas	ésteres de sulfonato	aminas/anilinas
Tioéteres	ésteres de sulfonato	Tioles
Ésteres	ésteres de sulfonato	ácidos carboxílicos
Éteres	ésteres de sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	haluros de sulfonilo	aminas/anilinas
Ésteres de sulfonato	haluros de sulfonilo	fenoles/alcoholes

Uso de grupos protectores

- En las reacciones descritas, es necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, donde se deseen estos en el producto final, con el fin de evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o la totalidad de los restos reactivos y prevenir que tales grupos participen en reacciones químicas hasta que se retire el grupo protector. En algunas realizaciones se contempla que cada grupo protector se puede retirar mediante diferentes medios. Los grupos protectores que se extienden en condiciones de reacción totalmente diferentes cumplen el requisito de la retirada diferencial.
- En algunas realizaciones, los grupos protectores se retiran mediante condiciones ácidas, básicas, reductoras (tales como, por ejemplo, hidrogenólisis), y/o condiciones oxidantes. Algunos grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetsilsilico son lábiles frente a ácidos y se usan para proteger restos reactivos carboxi e hidroxi en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que se pueden retirar mediante hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son lábiles frente a bases. Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi se bloquean con grupos lábiles frente a bases tales como, pero no limitados a, metilo, etilo, y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles frente a ácidos tales como carbamato de t-butilo y con carbamatos que son estables tanto frente a ácidos como a bases pero retirables hidrolíticamente.
- En algunas realizaciones los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi se bloquean con grupos protectores hidrolíticamente retirables tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amino capaces de enlace de hidrógeno con ácidos se bloquean con grupos lábiles frente a bases tales como Fmoc. Los restos reactivos de ácido carboxílico se protegen mediante conversión en compuestos sencillos de éster como se muestra a modo de ejemplo en el presente documento, que incluye la conversión en ésteres de alquilo, o se bloquean con grupos protectores retirables oxidativamente tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras los grupos amino coexistentes se bloquean con carbamatos de sililo lábiles frente a fluoruro.
- Los grupos bloqueantes alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases dado que los primeros son estables y se retiran posteriormente en mediante de catalizadores metálicos o pi-ácido. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se desprotege con una reacción catalizada mediante Pd⁰ en presencia de los grupos protectores carbamato de t-butilo lábil frente a ácidos o un acetato de amina lábil frente a bases. Otra forma más de

grupo protector es una resina a la que se une un compuesto o un compuesto intermedio. Siempre que el resto esté unido a la resina, ese grupo funcional se bloquea y no reacciona. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

- 5 Por lo general, los grupos bloqueantes/protectores se seleccionan entre:

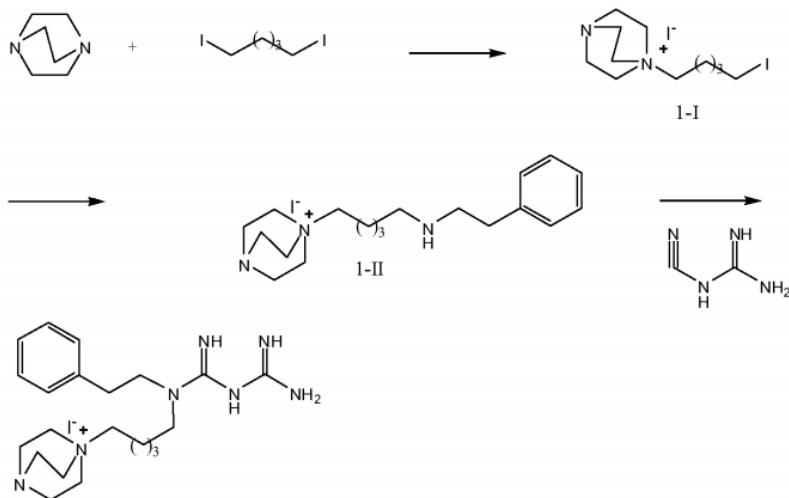


10 Se describen otros grupos protectores, además de una descripción detallada de las técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su retirada, en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994, que se incorporan en el presente documento por referencia para tal divulgación.

15 En algunas realizaciones, los ASBTI descritos en el presente documento se sintetizan como se describe, por ejemplo, en el documento de Patente WO 96/05188, y los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.994.391; 7.238.684; 6.906.058; 6.020.330; y 6.114.322. En algunas realizaciones, los ASBTI descritos en el presente documento se sintetizan partiendo de compuestos que están disponibles en fuentes comerciales o que se preparan usando procedimientos indicados en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan de acuerdo con el proceso expuesto en el Esquema 1:

20

Esquema 1:

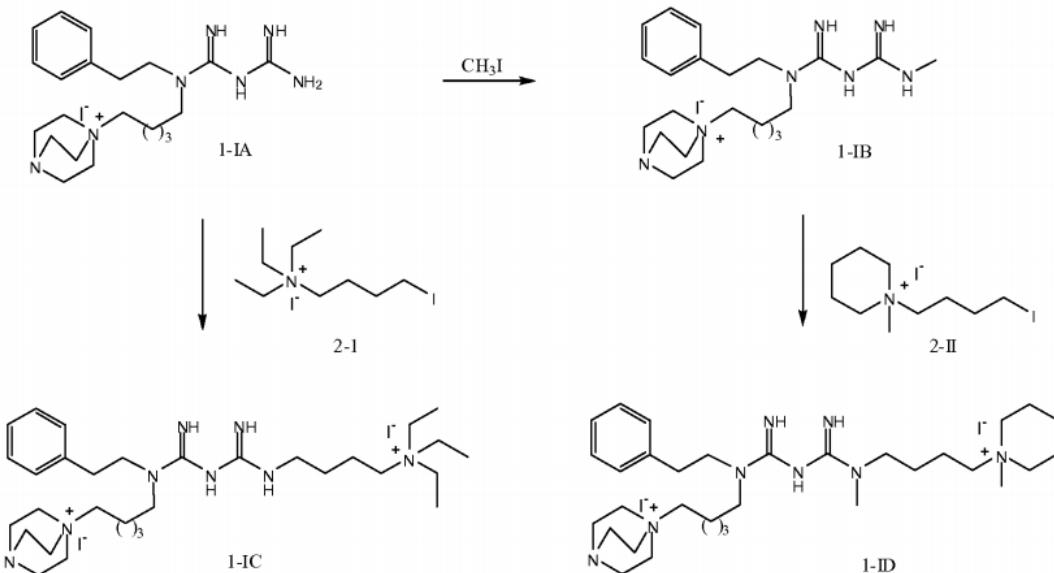


25 En ciertas realizaciones, la síntesis comienza con una reacción de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano con 4-yodo-1-clorobutano para proporcionar un compuesto de estructura 1-I. Tales compuestos se preparan de cualquier forma adecuada, por ejemplo, como se expone en Tremont, S. J. et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 5837-5852. El compuesto de

estructura 1-I se somete a continuación a una reacción con fenantilamina para proporcionar un compuesto de estructura 1-II. El compuesto de estructura 1-II se permite reaccionar a continuación con dicianodiamida para proporcionar un compuesto de Fórmula I.

- 5 En algunas realizaciones, un primer compuesto de Fórmula III se somete a una reacción adicional para proporcionar un segundo compuesto de Fórmula III como se muestra en el siguiente Esquema 2.

Esquema 2:



- 10 Un primer compuesto de Fórmula III, 1-IA, se alquila con yodometano para proporcionar un segundo compuesto de Fórmula III, 1-IB. La alquilación de 1-IB con un compuesto de estructura 2-II proporciona un compuesto adicional de Fórmula III, IC. En una realización alternativa, un primer compuesto de Fórmula III, 1-IA, se alquila con un compuesto de estructura 2-I para proporcionar un segundo compuesto de Fórmula III, 1-IC.

15 Definiciones Generales

La expresión "ácido biliar", como se utiliza en el presente documento, incluye los ácidos esteroideos (y/o el anión carboxilato de los mismos) y las sales de los mismos, que se encuentran en la bilis de un animal (por ejemplo, un ser humano), incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, ácido cólico, colato, ácido desoxicólico, desoxicolato, ácido hiodesoxicólico, hiodesoxicolato, ácido glicocólico, glicocolato, ácido taurocólico, taurocolato, ácido quenodesoxicólico, quenodesoxicolato, ácido litocólico, litocolato y similares. El ácido taurocólico y/o taurocolato se denominan, en el presente documento, TCA. Cualquier referencia a un ácido biliar utilizado en el presente documento incluye la referencia a un ácido biliar, a uno y solo un ácido biliar, a uno o más ácidos biliares o a al menos un ácido biliar. Por tanto, las expresiones "ácido biliar", "sal biliar", "ácido o sal biliar", "ácidos biliares", "sales biliares," y "ácidos o sales biliares", a menos que se indique lo contrario, se utilizan indistintamente en el presente documento. Cualquier referencia a un ácido biliar utilizado en el presente documento incluye la referencia a un ácido biliar o a una sal del mismo. Además, los ésteres de ácidos biliares farmacéuticamente aceptables se utilizan opcionalmente como los "ácidos biliares" descritos en el presente documento, por ejemplo, los ácidos biliares conjugados con un aminoácido (por ejemplo, glicina o taurina). Otros ésteres de ácidos biliares incluyen, por ejemplo, ésteres de alquilo sustituidos o no sustituidos, ésteres de heteroalquilo sustituidos o no sustituidos, ésteres de arilo sustituidos o no sustituidos, ésteres de heteroarilo sustituidos o no sustituidos o similares. Por ejemplo, la expresión "ácido biliar" incluye el ácido cólico conjugado ya sea con glicina o con taurina: glicocolato y taurocolato, respectivamente (y las sales de los mismos). Cualquier referencia a un ácido biliar utilizado en el presente documento incluye la referencia a un compuesto idéntico preparado de forma natural o sintética. Además, ha de entenderse que cualquier referencia singular a un componente (ácido biliar u otro) utilizado en el presente documento incluye la referencia a uno y solo uno, uno o más o al menos uno de dichos componentes. Del mismo modo, cualquier referencia plural a un componente utilizado en el presente documento incluye la referencia a uno y solo uno, uno o más o al menos uno de dichos componentes, a menos que se indique lo contrario. Por otra parte, como se utilizan en el presente documento, los imitadores o miméticos de ácidos o sales biliares descritos en el presente documento son compuestos que imitan las propiedades de señalización agonista del ácido o sal biliar, especialmente en los receptores TGR5 (GPBAR1, BG37, Axor109). Los ejemplos incluyen aquellos descritos en el documento WO 2010/014836, que se incorpora en el presente documento para su divulgación. En algunas realizaciones, los miméticos de ácidos biliares incluyen triterpenoides, tales como el ácido oleanoico, el ácido ursólico o similares.

- Los términos "sujeto", "paciente" o "individuo" se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a mamíferos y no mamíferos, por ejemplo, que padecen un trastorno descrito en el presente documento. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de los mamíferos: los seres humanos, los primates no humanos tales como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento, el mamífero es un ser humano.
- El término "colon", como se utiliza en el presente documento, incluye el ciego, el colon ascendente, el ángulo hepático, el ángulo esplénico, el colon descendente y el sigmoide.
- El término "composición", como se utiliza en el presente documento, incluye la divulgación tanto de una composición como de una composición que se administra en un método como se describe en el presente documento. Además, en algunas realizaciones, la composición de la presente invención es o comprende una "formulación", una forma de dosificación oral o una forma de dosificación rectal como se describe en el presente documento.
- Los términos "tratar" o "tratamiento" y otros equivalentes gramaticales como se utilizan en el presente documento, incluyen aliviar, inhibir o reducir los síntomas, reducir o inhibir la gravedad de, reducir la incidencia de, tratamiento profiláctico de, reducir o inhibir la reaparición de, prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la reaparición de, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, mejorar las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección o detener los síntomas de la enfermedad o afección. Los términos incluyen además lograr un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata, y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente.
- Los términos "prevenir" o "prevención" y otros equivalentes gramaticales, como se utilizan en el presente documento, incluyen prevenir síntomas adicionales, prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección y se pretende que incluyan la profilaxis. Los términos incluyen además lograr un beneficio profiláctico. Para obtener el beneficio profiláctico, las composiciones se administran opcionalmente a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad en particular, a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad o a un paciente en riesgo de reaparición de la enfermedad.
- Cuando se contemplan tratamientos de combinación o métodos de prevención, no se pretende que los agentes descritos en el presente documento estén limitados por la naturaleza particular de la combinación. Por ejemplo, los agentes descritos en el presente documento se administran opcionalmente en combinación como mezclas simples así como como híbridos químicos. Un ejemplo de esto último es cuando el agente está unido covalentemente a un vehículo de dirección o a un producto farmacéutico activo. La unión covalente puede conseguirse de muchas maneras, tales como, aunque no limitadas a, el uso de un agente de reticulación disponible en el mercado. Además, los tratamientos de combinación se administran opcionalmente por separado o de forma conjuntamente.
- Como se utilizan en el presente documento, las expresiones "combinación farmacéutica", "administración de una terapia adicional", "administración de un agente terapéutico adicional" y similares se refieren a una terapia farmacéutica resultante de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que al menos uno de los agentes descritos en el presente documento, y al menos un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que al menos uno de los agentes descritos en el presente documento, y al menos un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas, ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente con límites de tiempo de intervención variables, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más agentes en el cuerpo del paciente. En algunos casos, el coagente se administra una vez o durante un período de tiempo, después de lo cual el agente se administra una sola vez o durante un período de tiempo. En otros casos, el coagente se administra durante un período de tiempo, después de lo cual, se administra una terapia que implica la administración tanto del coagente como del agente. En otras realizaciones más, el agente se administra una sola vez o durante un período de tiempo, después de lo cual, el coagente se administra una sola vez o durante un período de tiempo. Esto también se aplica a las terapias combinadas, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.
- Como se utiliza en el presente documento, se pretende que las expresiones "coadministración", "administrados en combinación con" y sus equivalentes gramaticales abarquen la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente y se pretende que incluyan pautas de tratamiento en las que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o al mismo o diferentes tiempos. En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento pueden coadministrarse con otros agentes. Estas expresiones abarcan la administración de dos o más agentes a un animal de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén

presentes en el animal al mismo tiempo. Ellas incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas y/o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes. Por tanto, en algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento y el otro agente u otros agentes se administran en una única composición. En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento y el otro agente u otros agentes se mezclan en la composición.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" como se utilizan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un agente que se administra que consigue un resultado deseado, por ejemplo, para aliviar en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se trate. En ciertos casos, el resultado es una reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra modificación deseada de un sistema biológico. En ciertos casos, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un agente como se establece en la presente memoria necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa de una enfermedad. Una cantidad apropiada "efectiva" en cualquier caso individual se determina utilizando cualquier técnica adecuada, tal como un estudio de aumento progresivo de la dosis.

Los términos "administrar", "administración" y similares, como se utilizan en el presente documento, se refieren a los métodos que pueden utilizarse para permitir la liberación de agentes o composiciones en el sitio de acción biológica deseado. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a las vías orales, las vías intraduodenales, la inyección parenteral (incluyendo la intravenosa, la subcutánea, la intraperitoneal, la intramuscular, la intravascular o la infusión), las administración tópica y la rectal. Las técnicas de administración que se emplean opcionalmente con los agentes y los métodos descritos en el presente documento se encuentran en fuentes, por ejemplo, Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. actual; Pergamon; y *Remington's Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa. En ciertas realizaciones, los agentes y composiciones descritos en el presente documento se administran por vía oral.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en el presente documento, se refiere a un material que no anula la actividad biológica o las propiedades de los agentes descritos en el presente documento y es relativamente atóxico (es decir, la toxicidad del material tiene significativamente más peso que el beneficio del material). En algunos casos, un material farmacéuticamente aceptable puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables significativos o sin interactuar significativamente de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

El término "vehículo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a agentes químicos relativamente atóxicos que, en algunos casos, facilitan la incorporación de un agente en las células o tejidos.

Las expresiones "no sistémico" o "mínimamente absorbido" tal como se utilizan en el presente documento, se refiere a la biodisponibilidad y/o absorción sistémicas bajas de un compuesto administrado. En algunos casos, un compuesto no sistémico es un compuesto que sustancialmente no se absorbe sistémicamente. En algunas realizaciones, las composiciones de ASBTI descritas en el presente documento liberan el ASBTI al ileón distal, colon y/o recto y no sistémicamente (por ejemplo, una porción sustancial del ASBTI no se absorbe sistémicamente). En algunas realizaciones, la absorción sistémica de un compuesto no sistémico es <0,1 %, <0,3 % <0,5 % <0,6 % <0,7 % <0,8 % <0,9 %, <1 %, <1,5 %, <2 %, <3 % o <5 % de la dosis administrada (% en peso o % en moles). En algunas realizaciones, la absorción sistémica de un compuesto no sistémico es <15 % de la dosis administrada. En algunas realizaciones, la absorción sistémica de un compuesto no sistémico es <25 % de la dosis administrada. En un enfoque alternativo, un ASBTI no sistémico es un compuesto que tiene baja biodisponibilidad sistémica relativa a la biodisponibilidad sistémica de un ASBTI sistémico (por ejemplo, compuesto 100A, 100C). En algunas realizaciones, la biodisponibilidad de un ASBTI no sistémico descrito en el presente documento es <30 %, <40 %, <50 %, <60 % o <70 % de la biodisponibilidad de un ASBTI sistémico (por ejemplo, compuesto 100A, 100C).

En otro enfoque alternativo, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para liberar <10 % de la dosis administrada del ASBTI sistémicamente. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para liberar sistémicamente <20 % de la dosis del ASBTI administrada. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para liberar sistémicamente <30 % de la dosis del ASBTI administrada. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para liberar sistémicamente <40 % de la dosis del ASBTI administrada. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para liberar sistémicamente <50 % de la dosis del ASBTI administrada. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para liberar sistémicamente <60 % de la dosis del ASBTI administrada. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para liberar sistémicamente <70 % de la dosis del ASBTI administrada. En algunas realizaciones, la absorción sistémica se determina de cualquier manera adecuada, incluyendo la cantidad circulante total, la cantidad aclarada después de la administración o similares.

La expresión "inhibidor del ASBT" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte biliar apical dependiente de sodio o cualquier transporte de sales biliares recuperativo. La expresión Transportador Biliar Apical dependiente de Sodio (ASBT) se utiliza de forma intercambiable con la expresión Transportador Ileal de Ácidos Biliares (IBAT).

La expresión "reducción de la ingesta de alimentos" se refiere al consumo de una cantidad menor de alimentos por un individuo sometido a una terapia con cualquier ASBTI descrito en el presente documento en comparación con la cantidad de alimentos consumida en ausencia de la terapia con ASBTI.

5 La expresiones "inducción de la saciedad" o " inducir saciedad" o "saciedad" se refieren a una sensación de plenitud y/o a una reducción de la sensación de hambre.

10 La expresión "trastorno metabólico" se refiere a cualquier trastorno que implica una alteración del metabolismo normal de los hidratos de carbono, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos o una combinación de los mismos. Un trastorno metabólico se asocia a ya sea una deficiencia o un exceso en una vía metabólica dando como resultado un desequilibrio en el metabolismo de los ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, y/o hidratos de carbono. Los factores que afectan al metabolismo incluyen, y no se limitan a, el sistema de control endocrino (hormonal) (por ejemplo, la vía de la insulina, las hormonas enteroendocrinas incluyendo el GLP-1, el GLP-2, la oxintomodulina, el PYY o similares), el sistema de control neural (por ejemplo, el GLP-1 en el cerebro) o similar. Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen y no se limitan a la diabetes, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, el síndrome metabólico, o similares.

15 La expresión "potenciar la secreción de péptidos enteroendocrinos" se refiere a un aumento suficiente en el nivel del agente peptídico enteroendocrino para, por ejemplo, disminuir el hambre en un sujeto, para reprimir el apetito en un sujeto y/o disminuir la ingesta de alimentos de un sujeto o individuo y/o tratar cualquier enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la secreción de péptidos enteroendocrinos potenciada revierte o alivia los síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva, la disfunción ventricular, la hipervolemia tóxica, el síndrome de ovario poliquístico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la integridad intestinal deteriorada, el síndrome del intestino corto, la gastritis, la úlcera péptica o el síndrome del intestino irritable.

20 25 30 En diversas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, un nitrato, cloruro, bromuro, fosfato, sulfato, acetato, hexafluorofosfato, citrato, gluconato, benzoato, propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, tartrato, amsonato, pamoato, p-toluenosulfonato, mesilato y similares. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo no limitante, sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), sales de metales alcalinos (por ejemplo, dependiente de sodio o potasio), sales de amonio y similares.

35 Las expresiones "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significan que el grupo referenciado está sustituido con uno o más grupos adicionales. En ciertas realizaciones, el uno o más grupos adicionales están individual e independientemente seleccionados entre amida, éster, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquilitio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, éster, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, alcoílo, alcoíloxo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, fluoroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, amido.

40 45 Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático. La referencia a un grupo alquilo incluye el "alquilo saturado" y/o el "alquilo insaturado". El grupo alquilo, ya sea saturado o insaturado, incluye grupos de cadena ramificada, lineal o cílicos. A modo de ejemplo solamente, alquilo incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluyen, pero de ningún modo se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Un "alquilo inferior" es un alquilo C₁-C₆. Un grupo "heteroalquilo" sustituye cualquiera de los carbonos del grupo alquilo con un heteroátomo que tiene el número apropiado de átomos de hidrógeno unidos (por ejemplo, un grupo CH₂ a un grupo NH o a un grupo O).

50 Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, donde el alquilo es como se define en el presente documento.

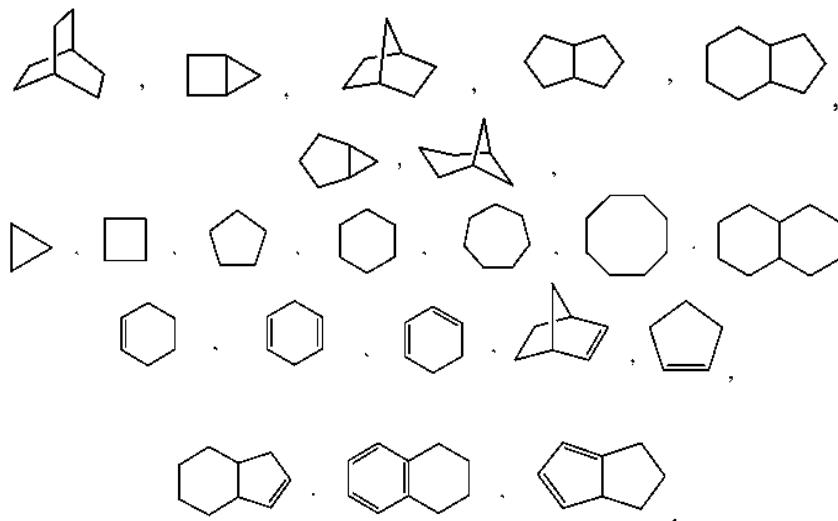
55 60 El término "alquilamina" se refiere al grupo -N(alquil)_xH_y, en donde el alquilo es como se define en el presente documento y X e Y se seleccionan entre el grupo x = 1, y = 1 y x = 2, y = 0. Cuando x = 2, los grupos alquilo, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un sistema de anillo cíclico.

65 65 Un "amida" es un resto químico con la fórmula -C(O)NHR o -NHC(O)R, donde R se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalicíclico (unido a través de un carbono del anillo).

El término "éster" se refiere a un resto químico con fórmula -C(=O)R, donde R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroalicíclico.

Como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos arilo descritos en el presente documento incluyen los anillos que tienen cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo y naftalenilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, los átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. En diversas realizaciones, los cicloalquilos están saturados o parcialmente insaturados. En algunas realizaciones, los cicloalquilos se fusionan con un anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:



10 y similares. Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

15 El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalicílicos que contienen de uno a cuatro heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado entre O, S y N. En ciertos casos, cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen 3 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es el aziridinilo (derivado de aziridina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es el azetidinilo (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es el tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es el piridilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es el quinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son el pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotripiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son el piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotifeno, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

20

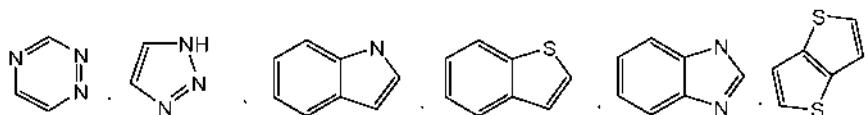
25

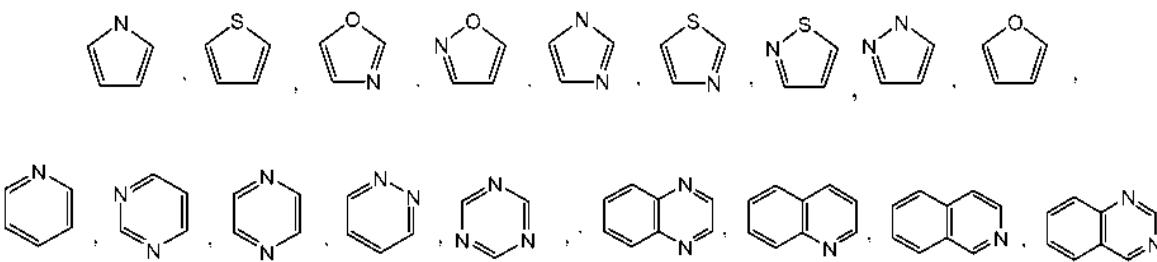
30

35

40

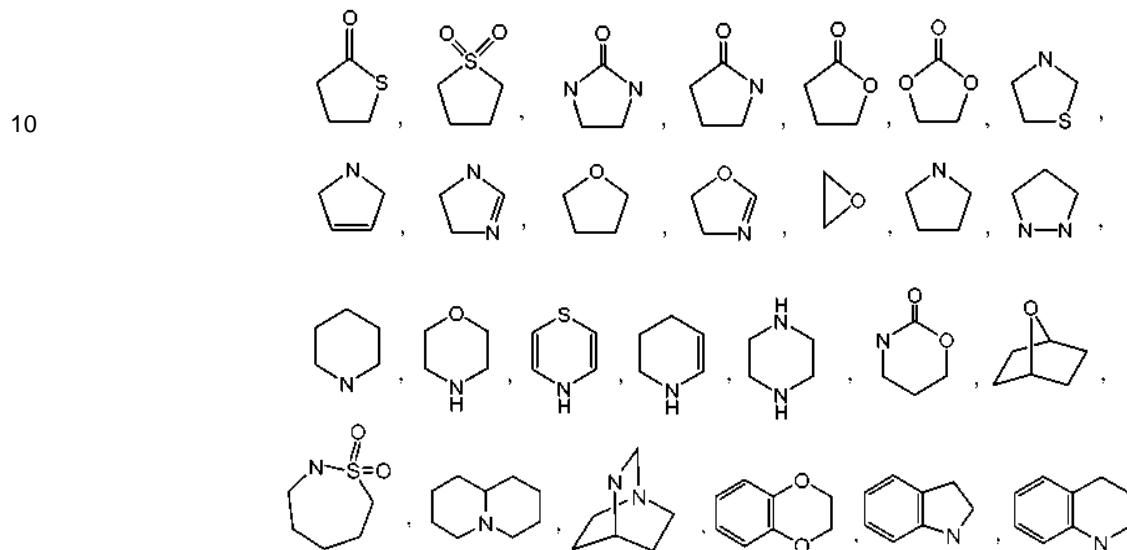
Los términos "heteroarilo" o, como alternativa, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. En ciertas realizaciones, los grupos heteroarilo son monocíclicos o policíclicos. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:





y similares.

- 5 Un grupo "heteroalicílico" o grupo "heterociclo" se refieren a un grupo cicloalquilo, en donde al menos un átomo del anillo esquelético es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En diversas realizaciones, los radicales están con un arilo o heteroarilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterociclo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:



- 15 y similares. El término heteroalícílico también incluye todas las formas de anillos de los hidratos de carbono, incluyendo pero no limitado a los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

El término "halo" o, como alternativa, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras alquilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más halógenos. En realizaciones, donde más de un halógeno está incluido en el grupo, los halógenos son iguales o son diferentes. Los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor.

25 El término "heteroalquilo" incluye alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos que tienen uno o más átomos de la cadena esquelética seleccionados entre un átomo distinto del carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el o los heteroátomos se colocan en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)₂-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)₂-CH₃. En algunas realizaciones, hasta dos heteroátomos están consecutivos, tales como, a modo de ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃.

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -CN.

- 35 Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.
Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo -CNS.

40 Un grupo "iactiocianato" se refiere a un grupo -NCA.

"Alcoiloxi" se refiere a un grupo $\text{R}_2\text{C}(-\text{O})\text{O}-$

"Alcoílo" se refiere a un grupo $\text{RC}(=\text{O})\text{-}$.

El término "modular", como se utiliza en el presente documento se refiere a tener algún efecto sobre, por ejemplo, el aumento, la potenciación o el mantenimiento de un cierto nivel.

- 5 Las expresiones "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significan que el grupo referenciado puede estar sustituido con uno o más grupos individual e independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico C₂-C₆, hidroxi, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, alquilitio C₁-C₆, ariltio, alquilsulfóxido C₁-C₆, arilsulfóxido, alquilsulfona C₁-C₆, arilsulfona, ciano, halo, acilo C₂-C₈, aciloxi C₂-C₈, nitro, haloalquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ y amino, incluyendo alquilamino C₁-C₆ y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyentes opcionales pueden estar L^sR^s, en donde cada L^s se selecciona independientemente entre un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)₂, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -(alquilo C₁-C₆)- o -(alquenilo C₂-C₆); y cada R^s se selecciona independientemente entre H, (alquilo C₁-C₄), (cicloalquilo C₃-C₈), heteroarilo, arilo y heteroalquilo C₁-C₆. Los grupos no aromáticos opcionalmente sustituidos pueden estar sustituido con uno o más grupos oxo (=O). Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la materia y pueden encontrarse en referencias tales como Greene y Wuts, mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, los grupos alquilo descritos en el presente documento están opcionalmente sustituidos con un O que está conectado a dos átomos de carbono adyacentes (es decir, formando un epóxido).
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad eficaz" como se utilizan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente terapéuticamente activo para proporcionar un efecto deseado en un sujeto o individuo. En algunas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad eficaz" de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se refiere a una cantidad suficiente del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos para un trastorno metabólico en un sujeto o individuo. En algunas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad eficaz" de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se refiere a una cantidad suficiente del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos para aumentar la secreción del péptido o los péptidos enteroendocrinos en un sujeto o individuo. En realizaciones específicas, la "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que cuando se libera en el colon o el recto produce una respuesta anorrectal (por ejemplo, aumenta la secreción del péptido o los péptidos enteroendocrinos en el recto y/o colon, en particular en las células L, de un individuo). En algunas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad eficaz" de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se refiere a una cantidad suficiente del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos para disminuir el hambre en un sujeto, para reprimir el apetito en un sujeto y/o disminuir la ingesta de alimentos de un sujeto o individuo.

Células L

- 40 Las células L están dispersas por toda la capa epitelial del intestino desde el duodeno hasta el recto, apareciendo las cantidades más altas en el íleon, el colon y el recto. Se caracterizan por una morfología de célula abierta, con microvellosidades apicales de cara a la luz intestinal y vesículas secretoras localizadas adyacentes a la membrana basolateral y están, por tanto, en contacto directo con los nutrientes en el lumen intestinal. Además, las células L se localizan en las proximidades íntimas tanto de las neuronas como de la microvasculatura intestinal, permitiendo de este modo que las células L estén influidas por ambas señales neurales y hormonales. Así como el Péptido Similar al Glucagón 1 (GLP-1) y el Péptido Similar al Glucagón 2 (GLP-2), las células L también secretan la hormona anorexígena, el péptido YY (PYY) y glutamato. Las células son solo un miembro de una familia mucho mayor de células enteroendocrinas que segregan una serie de hormonas, incluyendo la grelina, el GIP, la colecistocinina, la somatostatina y la secretina, que están involucradas en la coordinación local de la fisiología intestinal, así como en el desempeño de papeles más amplios en el control de la liberación de la insulina y del apetito. Las células L se distribuyen de forma desigual en el tracto gastrointestinal, con concentraciones más altas en la porción distal del tracto gastrointestinal (por ejemplo, en el íleon distal, el colon y el recto).

Productos del proglucagón

- 55 El producto genético del proglucagón se expresa en las células L del intestino delgado, en las células α del páncreas y en el sistema nervioso central. La expresión específica de tejido de las isoformas de la enzima prohormona convertasa dirige la síntesis postraduccional de péptidos específicos derivados de proglucagón en la célula L y la célula α . Específicamente, la escisión del proglucagón por la prohormona convertasa 1/3, que se expresa en la célula L, forma el GLP-1 y el GLP-2, así como los péptidos que contienen glucagón, glicentina y oxintomodulina. En contraste, la expresión por las células α de la prohormona convertasa 2 forma glucagón, péptido pancreático relacionado con la glicentina y el fragmento mayor del proglucagón, que contiene dentro de su secuencia las secuencias tanto del GLP-1 como del GLP-2.

- 65 El Péptido Similar al Glucagón 1 (GLP-1) es una hormona intestinal que tiene un efecto en la regulación de la glucemia, estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa, la expresión génica de la proinsulina y las vías proliferativa y antiapoptótica de las células β , así como inhibiendo la liberación de glucagón, el vaciamiento gástrico y la

ingesta de alimentos. El efecto anorexígeno del GLP-1 está mediado por los receptores del GLP-1 que están presentes tanto en el NTS como en el hipotálamo, y en el páncreas, el pulmón, el cerebro, el riñón, el tracto gastrointestinal y el corazón. La secreción reducida del GLP-1 contribuye a la patogenia de la obesidad y la secreción potenciada o normal restablece la saciedad.

- 5 El estímulo fisiológico primario de la secreción del GLP-1 desde las células L es la ingestión de hidratos de carbono, la glucosa luminal (glucosa no sistémica), la grasa y las proteínas. Los hidrolizados de proteína también son factores desencadenantes potentes de la liberación del GLP-1 y ciertos aminoácidos tales como, pero no limitados a, alanina, serina, glutamina, asparagina y glicina estimulan la liberación del GLP-1. Dentro del grupo de las grasas, los 10 subgrupos de ácidos grasos insaturados de cadena larga y de ácidos grasos de cadena corta son factores desencadenantes potentes de la liberación del GLP-1, mientras que los ácidos grasos de cadena corta también estimulan la liberación del péptido YY. Además de los nutrientes luminales, los péptidos intestinales, los neurotransmisores, así como las hormonas sistémicas, modulan la secreción del GLP-1. Dichos péptidos intestinales incluyen, pero no se limitan a, la somatostatina (formas SS14 y SS28) y dichos neurotransmisores incluyen, pero no se limitan a, la acetilcolina y el ácido γ-aminobutírico (GABA) (de los cuales los dos potencian la liberación del GLP-1) y 15 los agonistas α y β adrenérgicos (que inhiben y/o estimulan respectivamente la secreción del GLP-1 desde las células L). Las hormonas periféricas que participan en la homeostasis energética, tales como la hormona adipocitaria leptina, también estimulan la liberación del GLP-1. Otros secretagogos del GLP-1 incluyen los ácidos o sales biliares, la insulina, el péptido liberador de gastrina (GRP), varios péptidos intestinales incluyendo, pero no limitados a, el 20 polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y la proteína relacionada con el gen de la calcitonina (CGRP). La CGRP es un péptido que se encuentra en todo el sistema nervioso entérico. Por tanto, los secretagogos del GLP-1 incluyen, pero no se limitan a, nutrientes, neurotransmisores, neuropéptidos, péptidos intestinales, hormonas periféricas y ácidos o sales biliares.
- 25 A los 15 minutos de la ingestión de alimentos los niveles de GLP-1 circulante aumentan y permanecen elevados durante un máximo de 3 horas, dependiendo de la composición de la comida. El GLP-1 circulante existe en dos formas equipotentes, GLP-1^{7-36NH₂} y GLP-1⁷⁻³⁷, siendo el GLP-1^{7-36NH₂} la forma predominante. El GLP-1 secretado se degrada rápidamente por la enzima ubicua dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), dando como resultado una vida media extremadamente corta para el GLP-1 de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 2 minutos. Por tanto, los 30 niveles de GLP-1 circulante se mantienen mediante la inhibición de la actividad de la DPP-4 o, como alternativa, mediante la potenciación de la secreción del GLP-1.
- 35 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para aumentar los niveles de GLP circulante (por ejemplo, GLP-1) mediante la administración al tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el íleon distal, el colon y/o el recto) de una cantidad eficaz de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, el método se incluye en un método de tratamiento de un 40 trastorno metabólico. En algunas realizaciones, el método se incluye en un método de tratamiento de la obesidad o la diabetes. La Figura 19 ilustra el aumento de los niveles de GLP-1 circulante tras la administración rectal de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). La Figura 19 ilustra el aumento de los niveles de GLP-1 circulante tras la administración rectal de ácido taurocólico.

Péptidos de pliegue Polipéptido Pancreático (PP)

- 45 Los péptidos de pliegue Polipéptido Pancreático (PP) incluyen el Péptido YY (PYY), el Polipéptido Pancreático (PP) y el Neuropéptido Y (NPY), todos los cuales comparten homología de secuencia y contienen varios residuos de tirosina. Tienen una estructura terciaria común que consiste en una α-hélice y una hélice de poliprolina, conectadas por un giro β, dando como resultado un péptido en forma de U característica, el pliegue PP.
- 50 El Neuropéptido Y (NPY) es uno de los neurotransmisores más abundantes en el cerebro. Los niveles hipotalámicos de NPY reflejan el estado nutricional del cuerpo, en donde los niveles hipotalámicos de ARNm de NPY y la liberación del NPY aumentan con el ayuno y disminuyen después de la alimentación.
- 55 El Polipéptido Pancreático (PP) es producido por células de la periferia de los islotes del páncreas endocrino y, en menor medida, en el páncreas exocrino, el colon y el recto. La liberación del PP es bifásica y se produce en proporción al número de calorías ingeridas, manteniéndose los niveles elevados durante hasta 6 horas postprandialmente. Los niveles circulantes de PP aumentan por la distensión gástrica, la grelina, la motilina y la secretina y se reducen por la somatostatina. Además, el PP circulante presenta un ritmo diurno, con niveles bajos en las primeras horas de la mañana y los más altos por la noche. Se ha descubierto que los niveles de PP reflejan las reservas de energía a largo plazo, con niveles más bajos y la segunda fase de liberación reducida en sujetos obesos, y niveles más altos en los 60 sujetos anoréxicos. El PP circulante es incapaz de cruzar la barrera hematoencefálica, pero ejerce su efecto anorexígeno mediante el envío de señales anorexígenas a través de vías del tronco encefálico, neuropéptidos hipotalámicos y mediante la modulación de la expresión de otras hormonas intestinales tales como la grelina.
- 65 El péptido YY (PYY) es secretado predominantemente por el tracto gastrointestinal distal, en particular el íleon, el colon y el recto. La Figura 18 ilustra la concentración de PYY en diversos lugares del tracto gastrointestinal. Las células L del intestino liberan PYY en proporción a la cantidad de calorías ingeridas y se produce antes de que los nutrientes

- alcancen las células del tracto distal. Por tanto, la liberación puede estar mediada a través de un reflejo neural, así como por el contacto directo con los alimentos. Postprandialmente, los niveles de PYY circulante suben rápidamente hasta una meseta después de 1-2 horas y permanecen elevados durante un máximo de 6 horas. Los niveles de PYY también están influenciados por la composición de la comida, obteniéndose los niveles más altos tras la ingesta de grasa en relación con los hidratos de carbono o la ingesta de proteínas. Otras señales, tales como el ácido gástrico, la CCK y las sales biliares luminales, el factor de crecimiento similar a la insulina 1, la bombesina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, aumentan los niveles de PYY, mientras que la distensión gástrica no tiene ningún efecto y los niveles se reducen por el GLP-1. El N-terminal del PYY circulante le permite cruzar la barrera hematoencefálica.
- 5 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para aumentar los niveles de PYY circulante mediante la administración al tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el íleon distal, el colon y/o el recto) de una cantidad eficaz de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, el método se incluye en un método de tratamiento de un trastorno metabólico. En 10 algunas realizaciones, el método se incluye en un método de tratamiento de la obesidad o la diabetes. La Figura 20 ilustra el aumento de los niveles de PYY circulante después de la administración rectal de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar).
- 15

Tratamiento de potenciación de la secreción de péptidos enteroendocrinos

- 20 La administración intravenosa de GLP-1 disminuye la ingesta de alimentos tanto en individuos delgados como en obesos de una manera dependiente de la dosis, aunque el efecto es pequeño cuando las infusiones alcanzan los niveles circulantes postprandiales. Además, los sujetos obesos a los que se administra GLP-1 subcutáneo antes de cada comida, reducen su ingesta calórica. Por tanto, la modulación/control de la secreción del GLP-1 restablece la saciedad y controla el apetito y la ingesta de alimentos. De forma similar, la infusión de PP disminuye el apetito y la ingesta de alimentos. Los seres humanos obesos tienen un nivel relativamente bajo de PYY circulante y una deficiencia relativa de secreción postprandial de PYY. La administración de PYY provoca un retraso en el vaciamiento gástrico, un retraso en las secreciones del páncreas y el estómago y aumenta la absorción de fluidos y electrolitos desde el íleon después de una comida. Además, la administración intravenosa de PYY disminuye el apetito, inhibe la ingesta de alimentos y reduce el aumento de peso.
- 25
- 30 El apetito, el aumento de peso y la ingesta de alimentos están controlados por los niveles de GLP-1, PYY y PP circulantes o sistémicos. Los métodos y las composiciones descritos en el presente documento utilizan, a modo de ejemplo no limitante, la administración de ácidos o sales biliares y miméticos de ácidos o sales biliares para modular (por ejemplo, aumentar) los niveles circulantes de GLP-1, PYY y PP. En ciertas realizaciones de la presente invención, 35 dicha administración disminuye la ingesta de alimentos y la ganancia de peso, mientras que suprime el apetito.

Ácido biliar

- 40 La bilis contiene agua, electrolitos y numerosas moléculas orgánicas incluyendo ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos y bilirrubina. La bilis es secretada por el hígado y se almacena en la vesícula biliar y, tras la contracción de la vesícula biliar, debido a la ingestión de una comida grasa, la bilis pasa a través del conducto colédoco hacia el intestino. Los ácidos biliares son fundamentales para la digestión y la absorción de las grasas y las vitaminas liposolubles en el intestino delgado. Los seres humanos adultos producen de 400 a 800 ml de bilis al día. Puede considerarse que la secreción de bilis se produce en dos etapas. Inicialmente, los hepatocitos secretan bilis en los canalículos, desde los 45 que fluye hacia las vías biliares y esta bilis hepática contienen grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otras moléculas orgánicas. Después, a medida que la bilis fluye a través de las vías biliares, es modificada por la adición de una secreción acuosa rica en bicarbonato de las células epiteliales ductales. La bilis se concentra, normalmente cinco veces, durante su almacenamiento en la vesícula biliar.
- 50 El flujo de bilis es más bajo durante el ayuno y la mayor parte del mismo se desvía a la vesícula biliar para su concentración. Cuando el quimo de una comida ingerida entra en el intestino delgado, el ácido y las grasas parcialmente digeridas y las proteínas estimulan la secreción de colecistocinina y secretina, de las cuales las dos son importantes para la secreción y el flujo de la bilis. La colecistocinina (colecisto = vesícula biliar y cinina = movimiento) es una hormona que estimula las contracciones de la vesícula biliar y el conducto colédoco, dando como resultado la liberación de la bilis hacia el intestino. El estímulo más potente para la liberación de la colecistocinina es la presencia de grasa en el duodeno. La secretina es una hormona secretada en respuesta al ácido en el duodeno y estimula a las células de las vías biliares para que secreten bicarbonato y agua, que expande el volumen de la bilis y aumenta su flujo hacia fuera en el intestino.
- 55
- 60 Los ácidos biliares son derivados del colesterol. El colesterol, ingerido como parte de la dieta o derivado de la síntesis hepática, se convierte en ácidos biliares en el hepatocito. Los ejemplos de dichos ácidos biliares incluyen los ácidos cólico y quenodesoxicólico, que después se conjugan con un aminoácido (tal como la glicina o la taurina) para proporcionar la forma conjugada que se secreta activamente en los canalículos. Las más abundantes de las sales biliares en los seres humanos son el colato y el desoxicolato, y normalmente se conjugan con glicina o taurina para proporcionar glicocolato o taurocolato respectivamente.
- 65

El colesterol libre es prácticamente insoluble en soluciones acuosas, sin embargo en la bilis que se vuelve soluble por la presencia de los ácidos biliares y los lípidos. La síntesis hepática de ácidos biliares supone la mayor parte de la degradación de colesterol en el cuerpo. En los seres humanos, aproximadamente 500 mg de colesterol se convierten

5 en ácidos biliares y se eliminan en la bilis cada día. Por tanto, la secreción en la bilis es una vía de gran importancia para la eliminación del colesterol. Se secretan grandes cantidades de ácidos biliares en el intestino todos los días, pero solo se pierden del cuerpo cantidades relativamente pequeñas. Esto es debido a que aproximadamente el 95 % de los ácidos biliares liberados al duodeno se absorben de nuevo a la sangre en el íleon, mediante un proceso que se conoce como "Recirculación Enterohepática".

10 La sangre venosa del íleon va directamente a la vena porta y por tanto, a través de los sinusoides del hígado. Los hepatocitos extraen los ácidos biliares de manera muy eficiente de la sangre sinusoidal y poco escapa del hígado sano en la circulación sistémica. Después, los ácidos biliares se transportan a través de los hepatocitos para resecretar en los canalículos. El efecto neto de esta recirculación enterohepática es que cada molécula de sal biliar se reutiliza

15 aproximadamente 20 veces, a menudo dos o tres veces durante una sola fase digestiva. La biosíntesis de la bilis representa el principal destino metabólico del colesterol, suponiendo más de la mitad de los aproximadamente 800 mg/día de colesterol que un adulto medio consume en los procesos metabólicos. En comparación, la biosíntesis de hormonas esteroideas consume solo aproximadamente 50 mg de colesterol por día. Mucho más de 400 mg de sales biliares se requieren y se secretan en el intestino por día y esto se consigue mediante el reciclaje de las sales biliares.

20 La mayoría de las sales biliares secretadas en la región superior del intestino delgado se absorben junto con los lípidos de la dieta que ellas emulsionaron en el extremo inferior del intestino delgado. Ellas se separan de los lípidos de la dieta y se devuelven al hígado para su reutilización. Por tanto, el reciclaje permite que 20-30 g de sales biliares se secretan en el intestino delgado cada día.

25 Los ácidos biliares son anfipáticos, conteniendo la porción derivada de colesterol restos tanto hidrófobos (liposolubles) como polares (hidrófilos) mientras que el conjugado aminoácido es generalmente polar e hidrófilo. Este carácter anfipático permite a los ácidos biliares realizar dos funciones importantes: la emulsión de los agregados lipídicos y la solubilización y transporte de lípidos en un medio acuoso. Los ácidos biliares tienen acción detergente sobre las partículas de grasa de la dieta que provoca que los glóbulos de grasa se rompan o se emulsionen. La emulsión es importante ya que aumenta en gran medida el área superficial de la grasa disponible para la digestión por las lipasas

30 que no puede acceder al interior de las gotículas de lípidos. Además, los ácidos biliares son transportadores de lípidos y son capaces de solubilizar muchos lípidos mediante la formación de micelas y son fundamentales para el transporte y la absorción de las vitaminas liposolubles.

Composiciones farmacéuticas y métodos de uso

35 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se administran para la liberación de agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos a un sujeto o individuo. En ciertas realizaciones, cualesquier composiciones descritas en el presente documento se formulan para la liberación ileal, rectal y/o colónica. En realizaciones más específicas, la composición se formula para la liberación no sistémica o local al recto y/o al colon.

40 Ha de entenderse que, como se utiliza en el presente documento, la liberación al colon incluye la liberación al colon sigmoide, al colon transverso, y/o al colon ascendente. En realizaciones aún más específicas, la composición se formula para la liberación no sistémica o local al recto y/o al colon y se administra por vía rectal. En otras realizaciones específicas, la composición se formula para la liberación no sistémica o local al recto y/o al colon y se administra por vía oral.

45 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición que comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable para la reducción de la ingesta de alimentos en un individuo. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición que comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y,

50 opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable para la reducción de los niveles de glucosa circulante en un individuo. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición que comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable para el aumento de los niveles de insulina en un individuo. En realizaciones específicas, la composición se formula para la liberación del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en el tracto

55 gastrointestinal distal del individuo. Generalmente, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos.

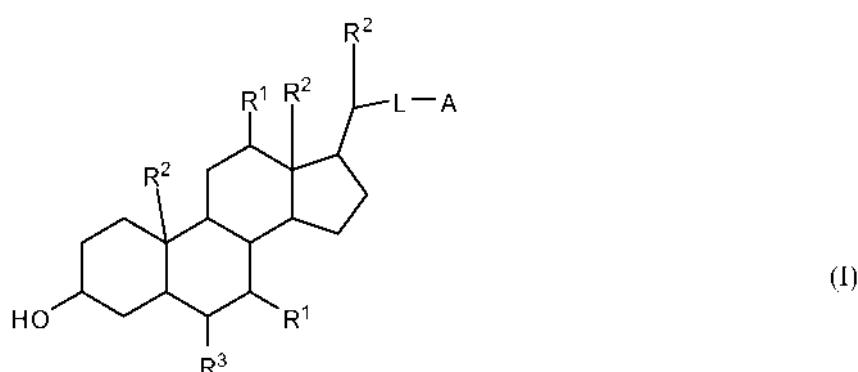
En ciertas realizaciones, la composición comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y un inhibidor de la absorción. En realizaciones específicas, el inhibidor de la absorción es un inhibidor que inhibe la absorción del (o al menos un) agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos con el que se combina. En algunas realizaciones, la composición comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, un inhibidor de la absorción y un vehículo (por ejemplo, un vehículo adecuado por vía oral o un vehículo adecuado por vía rectal, dependiendo del modo de administración previsto). En ciertas realizaciones, la composición comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, un inhibidor de la absorción, un vehículo y uno o más de un inhibidor de la absorción de colesterol, un péptido enteroendocrino, un inhibidor de peptidasa, un agente difusor y un agente humectante.

En ciertas realizaciones los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos se seleccionan entre, a modo de ejemplo no limitante, ácidos biliares, miméticos de ácidos biliares y/o ácidos biliares modificados. En realizaciones más específicas, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para la liberación no sistémica o local de un ácido biliar, un mimético de ácido biliar y/o un ácido biliar modificado (como el componente o componentes activos) al recto y/o al colon, incluyendo el colon sigmoide, el colon transverso, y/o el colon ascendente. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía rectal para la liberación no sistémica o local del componente activo de ácido biliar al recto y/o al colon, incluyendo el colon sigmoide, el colon transverso, y/o el colon ascendente. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía oral para la liberación no sistémica del componente activo de sal biliar al recto y/o al colon, incluyendo el colon sigmoide, el colon transverso, y/o el colon ascendente. En realizaciones específicas, las composiciones formuladas para administración oral, a modo de ejemplo no limitante, se recubren entéricamente o se formulan en formas de dosificación orales, tales como, comprimidos y/o cápsulas. Ha de entenderse que los términos "sujeto" y "individuo" se utilizan indistintamente en el presente documento e incluyen, por ejemplo, seres humanos y pacientes humanos que necesitan el tratamiento.

Agentes Potenciadores de Péptidos Enteroendocrinos

En algunas realizaciones, los agentes potenciadores de péptidos enteroendocrinos proporcionados en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, de las células L), inhibidores de la degradación de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, de las células L) o combinaciones de los mismos.

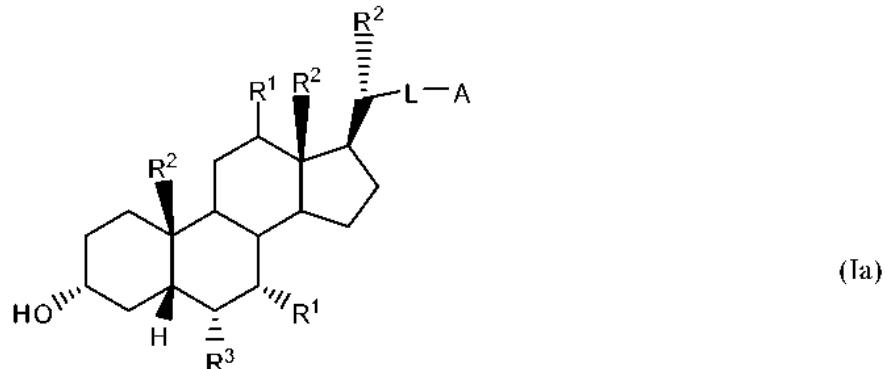
En ciertas realizaciones, los agentes potenciadores de péptidos enteroendocrinos utilizados en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, un ácido esteroideo o un nutriente. En realizaciones específicas, el ácido esteroideo o nutriente descrito en el presente documento es un ácido esteroideo o nutriente que potencia la secreción de un péptido enteroendocrino. En realizaciones específicas, el ácido esteroideo es un ácido de colesterol oxidado. En algunas realizaciones, un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, ácido biliar o mimético de ácido biliar utilizados en cualquier composición o método descritos en el presente documento son un compuesto de Fórmula VII:



En ciertas realizaciones, cada R¹ es independientemente H, OH, O-alquilo inferior (por ejemplo, OCH₃, o OEt). En algunas realizaciones, cada R¹ es independientemente H, OH, alquilo inferior (por ejemplo, C₁-C₆ o C₁-C₃) o heteroalquilo inferior (por ejemplo, C₁-C₆ o C₁-C₃). En ciertas realizaciones, L es un alquilo sustituido o no sustituido o un heteroalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es H, OH, alquilo inferior o heteroalquilo inferior (por ejemplo, OMe). En ciertas realizaciones, R³ es H, OH, O-alquilo inferior, alquilo inferior o heteroalquilo inferior (por ejemplo, OMe). En algunas realizaciones, A es COOR⁴, S(O)_nR⁴ u OR⁵. En ciertas realizaciones, R⁴ es H, un anión, un catión farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un catión de metal alcalino, un catión de metal alcalinotérreo o cualquier otro catión farmacéuticamente aceptable), alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un aminoácido o similares; y n es 1-3. Cada R⁵ se selecciona independientemente entre alquilo inferior y H.

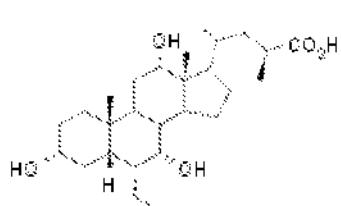
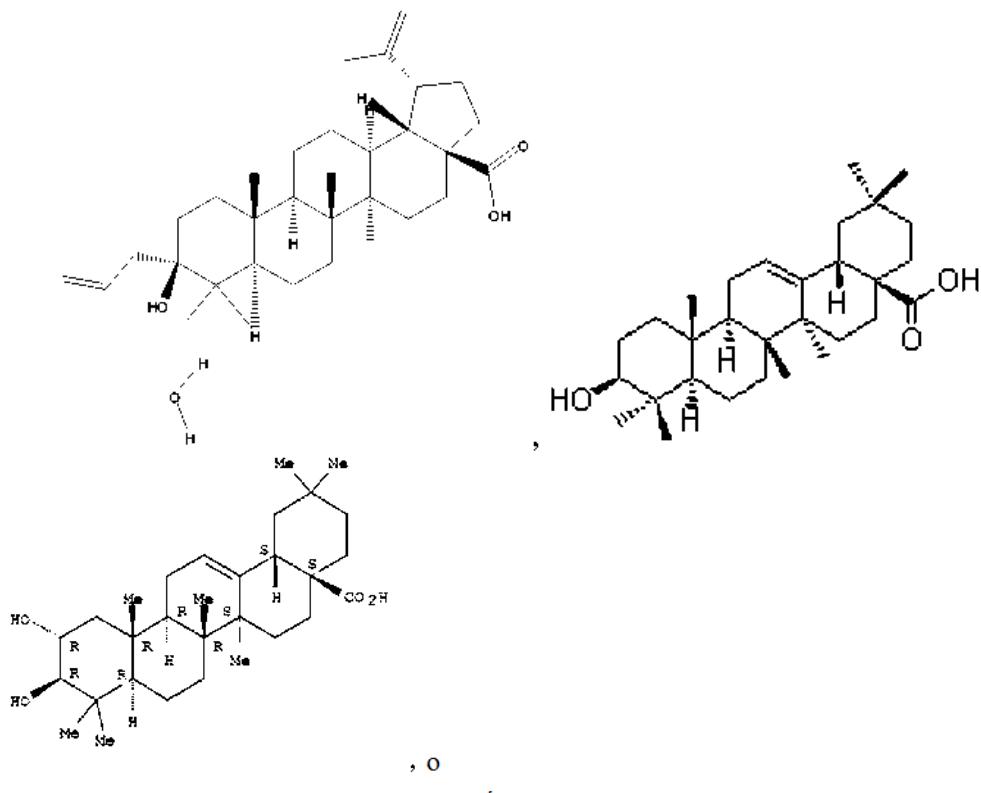
En realizaciones específicas, L es un alquilo no sustituido de cadena ramificada o lineal. En realizaciones más específicas, L es alquilo inferior no sustituido de cadena ramificada o lineal. En algunas realizaciones, L es (CR⁵)_m-CONR⁵-(CR⁵)_p. Cada m es 1-6 y n es 1-6. En realizaciones específicas, m es 2 y n es 1. En otras realizaciones específicas, m es 2 y n es 2. En ciertas realizaciones, A es COOH o COO-. En algunas realizaciones, A es SO₃H o SO₃⁻.

En realizaciones específicas, el compuesto de Fórmula VII tiene una estructura representada por:



- 5 En algunas realizaciones, los miméticos de ácidos biliares incluyen, a modo de ejemplo no limitante, éster bencílico del ácido 6-metil-2-oxo-4-tiofen-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico (o análogos de unión al TGR5 de los mismos), ácido oleanólico (o análogos de unión al TGR5 de los mismos), ácido crataególico, ácido 6 α -etyl-23(S)-metilcólico (S-EMCA, INT-777), hidrato del ácido (3R)-3-hidroxi-3-(2-propen-1-il)-lup-20(29)-en-28-oico (RG-239) o similares.

En algunas realizaciones, un mimético de ácido biliar es



INT-777

En ciertas realizaciones, los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos utilizados en los métodos y composiciones descritos en el presente documento potencian la secreción de un péptido enteroendocrino secretado por las células L (por ejemplo, GLP-1, GLP-2, PYY y similares). La Figura 11 (Figuras 11A y 11B) ilustra la respuesta de los péptidos enteroendocrinos a la administración de sales biliares.

- 5 En algunas realizaciones, el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos es un ácido esteroideo, tal como un ácido o sal biliar, un mimético de ácido o sal biliar, un ácido o sal biliar modificado o una combinación de los mismos. Los ácidos biliares o sales de los mismos utilizados en los métodos y composiciones descritos en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, el ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurocólico, taurodihidrofusidato, ácido taurodesoxicólico, colato, glicocolato, desoxicolato, taurocolato, taurodesoxicolato, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, las sales biliares utilizadas en los métodos y composiciones descritos en el presente documento son sales farmacéuticamente aceptables incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, las sales de sodio y de potasio de los mismos. En realizaciones específicas, el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos es una sal de ácido biliar farmacéuticamente aceptable incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, el glicocolato de sodio, el taurocolato de sodio y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, más de un ácido y/o sal biliar se utiliza en un método y/o composición descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones, el ácido o sal biliar utilizado en el presente documento tiene una solubilidad baja o relativamente baja en agua.
- 10 20 Aunque los ácidos biliares facilitan la digestión y la absorción de los lípidos en el intestino delgado, generalmente se utilizan como excipientes en las formulaciones farmacéuticas. Como excipientes, los ácidos biliares tienen utilidad como agentes tensioactivos y/o como agentes que potencian la transferencia de componentes activos a través de membranas mucosas, para la liberación sistémica de un compuesto farmacéuticamente activo. En ciertas realizaciones de los métodos y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento, sin embargo, un ácido biliar, un mimético de ácido biliar y/o un ácido biliar modificado es el agente activo utilizado para mejorar la secreción de péptidos enteroendocrinos.
- 15 30 En ciertas realizaciones específicas, los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos utilizados en los métodos y composiciones descritos en el presente documento son ácidos o sales biliares. En ciertas realizaciones, el ácido o sal biliar se modifica de manera que inhibía la absorción del ácido o sal biliar a través de la mucosa rectal o colónica.
- 35 40 En ciertas realizaciones, los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos descritos en el presente documento son un agente potenciador de la secreción de péptidos similares al glucagón. En una realización específica, el agente potenciador de la secreción de péptidos similares al glucagón es un ácido biliar, un mimético de ácido biliar o un ácido biliar modificado. En algunas realizaciones, los agentes potenciadores de la secreción de péptidos similares al glucagón se seleccionan entre, a modo de ejemplo no limitante, agentes potenciadores de la secreción del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) o agentes potenciadores de la secreción del péptido similar al glucagón 2 (GLP-2). En algunas realizaciones, los agentes potenciadores de la secreción de péptidos similares al glucagón potencian tanto el GLP-1 como el GLP-2. En una realización específica, el agente potenciador de la secreción del GLP-1 y/o del GLP-2 se selecciona entre ácidos biliares, miméticos de ácidos biliares o ácidos biliares modificados.
- 45 50 En ciertas realizaciones, el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento es un agente potenciador de la secreción de péptidos de pliegue polipéptido pancreático. En realizaciones más específicas, el agente potenciador de la secreción de péptidos de pliegue polipéptido pancreático se selecciona entre, a modo de ejemplo no limitante, agentes potenciadores de la secreción del péptido YY (PYY). En realizaciones específicas, el agente potenciador de la secreción de péptidos de pliegue polipéptido pancreático o el agente potenciador de la secreción del péptido YY se selecciona entre un ácido biliar, un mimético de ácido biliar, un ácido biliar modificado o un ácido graso o sal de los mismos (por ejemplo, un ácido graso de cadena corta).
- 55 60 En algunas realizaciones, el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se selecciona entre, a modo de ejemplo no limitante, hidratos de carbono, glucosa, grasas y proteínas. En ciertas realizaciones, el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se selecciona entre ácidos grasos, incluyendo ácidos grasos de cadena larga y ácidos grasos de cadena corta. Los ácidos grasos de cadena corta y las sales incluyen, a modo de ejemplo no limitante, el ácido propiónico, el ácido butírico, el propionato y el butirato.
- 65 70 En algunas realizaciones, el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se selecciona entre, a modo de ejemplo no limitante, hidratos de carbono, glucosa, grasa, proteína, hidrolizado de proteína, aminoácidos, nutrientes, péptidos intestinales, hormonas periféricas que participan en la homeostasis energética, tales como la hormona adipocitaria leptina, ácidos o sales biliares, insulina, péptido liberador de gastrina (GRP), péptidos intestinales, ácido gástrico, CCK, factor de crecimiento similar a la insulina 1, bombesina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y combinaciones de los mismos que potencian la secreción de péptidos enteroendocrinos.
- 75 80 En ciertas realizaciones, los inhibidores de la degradación de los productos peptídicos enteroendocrinos de las células L incluyen los inhibidores de la DPP-IV, los moduladores del TGR5 (por ejemplo, los agonistas del TGR5) o

combinaciones de los mismos. En ciertos casos, la administración de un inhibidor de la DPP-IV en combinación con cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento reduce o inhibe la degradación del GLP-1 o del GLP-2. En ciertos casos, la administración de un agonista del TGR5 en combinación con cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento potencia la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos de las células

5 L. En algunos casos, el agente potenciador de péptidos enteroendocrinos actúa como agonista o agonista parcial de los receptores de ácidos biliares (por ejemplo, los receptores TGR5 o los receptores del farnesoide-X) en el tracto gastrointestinal.

10 Los inhibidores de la DPP-IV incluyen (2S)-1-{2-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrilo (vildagliptina), (3R)-3-amino-1-[9-(trifluorometil)-1,4,7,8-tetrazabiciclo[4.3.0]nona-6,8-dien-4-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona (sitagliptina), (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil]-2-azabicitolo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (saxagliptina) y 2-[(6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)metil]benzonitrilo (alogliptina). Los moduladores del TGR5 (por ejemplo, los agonistas) incluyen los compuestos desvelados en, por ejemplo, el documento WO2008/091540, el documento WO2008067219 y la Solicitud de los EE.UU. Nº 2008/0221161, los moduladores del TGR5 (por ejemplo, los agonistas) los cuales se incorporan por la presente en el presente documento por referencia.

20 En algunas realizaciones, los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos utilizados en los métodos y composiciones desvelados en el presente documento pueden ser o pueden no ser sustratos para los sistemas eliminadores de ácidos biliares. En algunas realizaciones, los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos pueden no formar micelas y/o no ayudar en la absorción de grasa. En ciertas realizaciones, los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos pueden potenciar o no potenciar la permeabilidad y/o no promover la inflamación. En ciertas realizaciones, el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos puede no irritar el intestino o no promover la diarrea. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se selecciona entre, a modo de ejemplo no limitante, ligandos del receptor toll o de tipo toll.

30 La Figura 12 ilustra el efecto sobre la ingesta de alimentos de la bomba de infusión de TCA en concentraciones de 150°mM y 500°mM. La Figura 13 ilustra el efecto sobre el peso corporal de la bomba de infusión de TCA en concentraciones de 150°mM y 500°mM.

Agonistas del FXR

35 En algunas realizaciones, el agonista del FXR es GW4064, GW9662, INT-747, T0901317, WAY-362450, fexaramina, un ácido cólico, un ácido desoxicólico, un ácido glicocólico, un ácido glicodesoxicólico, un ácido taurocólico, un taurodihydrofusidato, un ácido taurodesoxicólico, un colato, un glicocolato, un desoxicolato, un taurocolato, un taurodesoxicolato, un ácido quenodesoxicólico.

Inhibidores de la absorción

40 En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento son, y los métodos descritos en el presente documento incluyen, la administración de una composición que se formula para la liberación no sistémica de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos al recto y/o al colon (colon sigmoide, transversal y/o ascendente). Como se trató previamente, los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos incluyen, a modo de ejemplo no limitante, ácidos biliares, sales biliares, miméticos de ácidos biliares, miméticos de sales biliares, ácidos biliares modificados, sales biliares modificadas y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la composición descrita en el presente documento que se formula para la liberación no sistémica de agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos incluye además un inhibidor de la absorción.

45 50 Como se utiliza en el presente documento, un inhibidor de la absorción incluye un agente o grupo de agentes que inhiben la absorción del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos a través de la mucosa rectal o colónica. En realizaciones específicas, el inhibidor de la absorción es un inhibidor de la absorción que inhibe la absorción del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos específico con el que se combina.

55 60 65 Los inhibidores de la absorción de ácidos biliares adecuados (también descritos en el presente documento como agentes inhibidores de la absorción) incluyen, a modo de ejemplo no limitante, matrices de intercambio aniónico, poliaminas, polímeros que contienen aminas cuaternarias, sales de amonio cuaternario, polímeros y copolímeros de polialilamina, colesevelam, clorhidrato de colesevelam, CholestaGel (polímero de clorhidrato de N,N,N-trimetil-6-(2-propenilamino)-1-hexanaminium con (clorometil)oxirano, 2-propen-1-amina y clorhidrato de N-2-propenil-1-decanamina), ciclodextrinas, quitosano, derivados de quitosano, hidratos de carbono que se unen a ácidos biliares, lípidos que se unen a ácidos biliares, proteínas y materiales proteicos que se unen a ácidos biliares y anticuerpos y albúminas que se unen a ácidos biliares. Las ciclodextrinas adecuadas incluyen aquellas que se unen a ácidos biliares tales como, a modo de ejemplo no limitante, la β -ciclodextrina y la hidroxipropil- β -ciclodextrina. Las proteínas adecuadas, incluyen aquellas que se unen a ácidos biliares tales como, a modo de ejemplo no limitante, la albúmina de suero bovino, albúmina de huevo, caseína, α^1 -glucoproteína ácida, gelatina, proteínas de soja, proteínas de cacahuete, proteínas de almendra y proteínas vegetales de trigo.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de la absorción es la colestiramina. En realizaciones específicas, la colestiramina se combina con un ácido biliar. La colestiramina, una resina de intercambio iónico, es un polímero de estireno que contiene grupos de amonio cuaternario reticulados por divinilbenceno. En otras realizaciones, el inhibidor de la absorción es el colesterol. En realizaciones específicas, el colesterol se combina con un ácido biliar. El colesterol, una resina de intercambio iónico, es un copolímero de dietilentriamina y 1-cloro-2,3-epoxipropano.

En ciertas realizaciones de las composiciones y métodos descritos en el presente documento, el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos está vinculado a un inhibidor de la absorción, mientras que en otras realizaciones el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y el inhibidor de la absorción son entidades moleculares separadas. En realizaciones específicas, el ácido biliar, el mimético de ácido biliar o el ácido biliar modificado está unido a un inhibidor de la adsorción de ácidos biliares descrito en el presente documento.

Inhibidores de la absorción de colesterol

En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento incluye opcionalmente al menos un inhibidor de la absorción de colesterol. Los inhibidores de la absorción de colesterol adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, la ezetimiba (SCH 58235), análogos de ezetimiba, inhibidores de la ACT, fosforilcolina de estigmostanilo, análogos de fosforilcolina de estigmostanilo, inhibidores de la absorción de colesterol β -lactámicos, polisacáridos de sulfato, neomicina, saponinas vegetales, esteroles vegetales, preparación de fitostanol FM-VP4, sitostanol, β -sitosterol, inhibidores de la acil-CoA:colesterol-O-aciltransferasa (ACAT), Avasimiba, Implitapida, glucósidos esteroideos y similares. Los análogos de ezetimiba adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, SCH 48461, SCH 58053 y similares. Los inhibidores de la ACT adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, anilidas de trimetoxi ácidos grasos tales como CI-976, 3-[decildimetilsililo]-N-[2-(4-metilfenil)-1-feniletil]-propanamida, melinamida y similares. Los inhibidores de la absorción de colesterol β -lactámicos incluyen, a modo de ejemplo no limitante, (3R-4S)-1,4-bis-(4-metoxifenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidinona y similares.

Péptidos Enteroendocrinos

En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen opcionalmente al menos un péptido enteroendocrino. Los péptidos enteroendocrinos adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, los péptidos similares al glucagón GLP-1 y/o GLP-2 o los péptidos de pliegue polipéptido pancreático, el polipéptido pancreático (PP), el neuropéptido Y (NPY) y/o el péptido YY (PYY).

Inhibidores de la Peptidasa

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen opcionalmente al menos un inhibidor de la peptidasa. Dichos inhibidores de la peptidasa incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), inhibidores de la endopeptidasa neutra e inhibidores de la enzima convertidora. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, Vildagliptina, (2S)-1-{2-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrilo, Sitagliptina, (3R)-3-amino-1-[9-(trifluorometil)-1,4,7,8-tetrazabiciclo[4.3.0]nona-6,8-dien-4-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, Saxagliptina y (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil]-2-azabaciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo. Dichos inhibidores de la endopeptidasa neutra incluyen, pero no se limitan a, Candoxatrilat y Ecadotriolo.

Agentes Difusores/Agentes Humectantes

En ciertas realizaciones, la composición descrita en el presente documento comprende opcionalmente un agente difusor. En algunas realizaciones, un agente difusor se utiliza para mejorar la difusión de la composición en el colon y/o el recto. Los agentes difusores adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, la hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, polietilenglicol, dióxido de silicio coloidal, propilenglicol, ciclodextrinas, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ésteres glicerolpolietilenglicólicos, policarbofilo, éteres de di-n-octilo, CetiolTM OE, éteres de polialquilenglicol de alcoholes grasos, AethoxalTM B), palmitato de 2-ethylhexilo, CegesoftTM C 24) y ésteres de ácidos grasos de isopropilo.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente un agente humectante. En algunas realizaciones, un agente humectante se utiliza para mejorar la humectabilidad de la composición en el colon y el recto. Los agentes humectantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, tensioactivos. En algunas realizaciones, los tensioactivos se seleccionan entre, a modo de ejemplo no limitante, polisorbato (por ejemplo, 20 u 80), hetanoato de estearilo, ésteres caprílicos o cápricos de ácidos grasos de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena de C₁₂-C₁₈, ácido isoestearil diglicerol isoesteárico, dodecilsulfato de sodio, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y miristato de isopropilo/estearato de isopropilo/mezcla de palmitato de isopropilo.

Métodos

En el presente documento se proporcionan, en ciertas realizaciones, los métodos para el tratamiento de la obesidad, de la diabetes o de una afección intestinal inflamatoria que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR a un individuo que lo necesite. En el presente documento se proporcionan, en ciertas realizaciones, métodos para tratar la obesidad, la diabetes o una afección intestinal inflamatoria que comprenden poner en contacto el tracto gastrointestinal distal, incluyendo el íleon distal y/o el colon y/o el recto, de un individuo que lo necesite con un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR. En el presente documento también se proporcionan métodos para reducir los ácidos biliares intraenterocíticos, reducir la necrosis y/o el daño en la arquitectura ileal o reducir los niveles sanguíneos o plasmáticos de glucosa de un individuo, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR a un individuo que lo necesite. En el presente documento se proporcionan métodos para estimular las células L en el tracto gastrointestinal distal, incluyendo las células L del íleon distal y/o del colon y/o del recto de un individuo, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR a un individuo que lo necesite. En el presente documento se proporcionan métodos para aumentar la secreción de péptidos enteroendocrinos desde las células L del tracto gastrointestinal distal, incluyendo las células L del íleon distal y/o del colon y/o del recto de un individuo, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR a un individuo que lo necesite. En el presente documento se proporcionan métodos para aumentar la concentración de ácidos biliares y sales de los mismos en las proximidades de las células L que recubren el tracto gastrointestinal distal, incluyendo las células L del íleon distal, y/o del colon y/o del recto de un individuo, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR a un individuo que lo necesite. En algunas de las realizaciones mencionadas anteriormente, el ASBTI se pone en contacto con el íleon distal del individuo que lo necesite. En algunas de las realizaciones mencionadas anteriormente, el ASBTI no se absorbe sistémicamente. En algunas otras realizaciones, el ASBTI se absorbe sistémicamente.

En algunas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, la inhibición de los transportadores de ácidos biliares y/o del reciclaje de ácidos biliares aumenta la concentración de ácidos biliares en las proximidades de las células L a concentraciones que son más altas que los niveles fisiológicos de los ácidos biliares en los individuos que no han sido tratados con un ASBTI. En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, un aumento de la concentración de ácidos biliares en las proximidades de las células L aumenta la secreción de péptidos enteroendocrinos, incluyendo el GLP-1, el GLP-2, el PYY y/o la oxintomodulina desde las células L. En algunos casos, una mayor concentración de GLP-1 y/o GLP-2 y/o PYY y/o oxintomodulina en la sangre y/o el plasma de un individuo, aumenta la sensibilidad a la insulina del individuo, reduce los ácidos biliares intraenterocíticos, reduce la necrosis y/o el daño en la arquitectura ileal, y/o ralentiza el vaciamiento gástrico y/o induce una sensación de saciedad que reduce la ingesta de alimentos y/o induce la pérdida de peso.

En el presente documento se proporcionan métodos para reducir la necrosis y/o el daño en la arquitectura o a las células ileales que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR a un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para reducir los ácidos biliares intraenterocíticos que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR a un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para reducir la ingesta de alimentos en un individuo, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI a un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para reducir la ingesta de alimentos en un individuo que lo necesite que comprende poner en contacto el tracto gastrointestinal distal, incluyendo el íleon distal y/o el colon y/o el recto del individuo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI. En el presente documento se proporcionan métodos para reducir el peso de un individuo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI a un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método de reducción de peso de un individuo que lo necesite que comprende poner en contacto el tracto gastrointestinal distal, incluyendo el íleon distal y/o el colon y/o el recto del individuo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del ASBT. En algunas realizaciones, el método proporciona la inhibición del reciclaje de sales biliares tras la administración de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento a un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se absorbe sistémicamente tras la administración. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento no se absorbe sistémicamente. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra al individuo por vía oral, entérica o rectal. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra y/o se libera en el íleon distal de un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento aumenta la concentración de ácidos biliares en el íleon distal, el colon y/o el recto aumentando de este modo la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos desde las células L del tracto gastrointestinal. En ciertos casos la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI descrito en el presente documento a un individuo que lo necesite aumenta la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-1, el GLP-2, el PYY, la oxintomodulina o similares) desde las células L que revisten el tracto gastrointestinal. En algunas

realizaciones, los niveles elevados del GLP-1 ralentizan el vaciamiento gástrico, y/o inhiben o reducen la secreción gástrica estimulada por la comida, reduciendo de este modo la ingesta de alimentos en el individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra en combinación con un inhibidor de la DPP-IV. En algunos casos, la inhibición de la DPP-IV reduce la degradación de los productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-1) prolongando de este modo el retraso en el vaciamiento gástrico y reduciendo de este modo la ingesta de alimentos. En algunas de dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo no diabético para reducir la ingesta de alimentos en el individuo no diabético. En algunas de dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo diabético para reducir la ingesta de alimentos en el individuo diabético. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento son métodos para reducir la ingesta de alimentos en individuos obesos o con sobrepeso mórbido. En algunas realizaciones, una reducción de la ingesta de alimentos reduce el peso de un individuo (por ejemplo, un individuo obeso o con sobrepeso mórbido).

En el presente documento se proporcionan métodos para inducir la saciedad en un individuo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI a un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para inducir saciedad en un individuo que lo necesite que comprende poner en contacto el tracto gastrointestinal distal, incluyendo el íleon distal y/o el colon y/o el recto del individuo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del ASBT. En algunas realizaciones, el método proporciona la inhibición del reciclaje de sales biliares tras la administración de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento a un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se absorbe sistémicamente tras la administración. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) no se absorbe sistémicamente. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra al individuo por vía oral, entérica o rectal. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra y/o se libera en el íleon distal de un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento aumenta la concentración de ácidos biliares en el íleon distal, el colon y/o el recto e induce la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos desde las células L del tracto gastrointestinal distal. En ciertos casos la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI descrito en el presente documento a un individuo que lo necesite aumenta la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-1, el GLP-2, el PYY, la oxintomodulina o similares) desde las células L que revisten el tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, los niveles elevados del GLP-1 ralentizan el vaciamiento gástrico, e inducen una sensación de saciedad en un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra en combinación con un inhibidor de la DPP-IV. En algunos casos, la inhibición de la DPP-IV reduce la degradación de los productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-1) prolongando de este modo el retraso en el vaciamiento gástrico y manteniendo la sensación de saciedad y/o la sensación de plenitud. En algunas de dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo no diabético. En algunas de dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo diabético. En algunas de dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo obeso o con sobrepeso mórbido.

En el presente documento se proporcionan métodos para prevenir o tratar trastornos metabólicos en un individuo que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR a un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, los trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a, la enterocolitis necrotizante, la gastritis, la colitis ulcerosa, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, la gastroenteritis, la enteritis inducida por radiación, la enteritis inducida por quimioterapia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la úlcera péptica, la dispepsia no ulcerosa (DNU), la enfermedad celíaca, la enfermedad celíaca intestinal, las complicaciones gastrointestinales tras la cirugía bariátrica, la carcinogénesis gástrica o la carcinogénesis gástrica tras la resección gástrica o intestinal. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar trastornos metabólicos en un individuo que lo necesite que comprende poner en contacto el tracto gastrointestinal distal, incluyendo el íleon distal y/o el colon y/o el recto del individuo, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR. En algunas realizaciones, el método proporciona la inhibición del reciclaje de sales biliares tras la administración de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento a un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se absorbe sistémicamente después de la administración. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) no se absorbe sistémicamente. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra al individuo por vía oral, entérica o rectal. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento se administran y/o se liberan en el íleon distal de un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento aumentan la concentración de ácidos biliares en el íleon distal, el colon y/o el recto e inducen la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos desde las células L del tracto gastrointestinal. En ciertos casos la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI descrito en el presente documento a un individuo que lo necesite aumenta la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-1, el GLP-2, el PYY, la oxintomodulina o similares) desde las células L que revisten el tracto gastrointestinal distal. En algunas realizaciones, los niveles elevados del GLP-1 reducen los niveles sanguíneos de glucosa. En algunos casos, los niveles elevados del GLP-1 aumentan la sensibilidad a la insulina en un individuo hiperglucémico. En algunas

realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento se administran en combinación con un inhibidor de la DPP-IV. En algunos casos, la inhibición de la DPP-IV reduce la degradación de los productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-1) prolongando de este modo el efecto del GLP-1 en la reducción de los niveles sanguíneos de glucosa. En algunas de dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo no diabético. En algunas de dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo diabético. En algunas de dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo obeso o con sobrepeso mórbido.

- 5 10 En el presente documento se proporcionan métodos para prevenir o tratar la enteritis inducida por radiación en un individuo que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR a un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar la enteritis por radiación en un individuo que lo necesite que comprende poner en contacto el tracto gastrointestinal distal, incluyendo el íleon distal y/o el colon y/o el recto del individuo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR. En algunas realizaciones, el método proporciona la inhibición del reciclaje de sales biliares tras la administración de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento a un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se absorbe sistémicamente tras la administración. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) no se absorbe sistémicamente. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento se administran al individuo por vía oral, entérica o rectal. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra y/o se libera en el íleon distal de un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento aumentan la concentración de ácidos biliares en el íleon distal, el colon y/o el recto e inducen la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos desde las células L del tracto gastrointestinal. En ciertos casos la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI descrito en el presente documento a un individuo que lo necesite aumenta la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-1, el GLP-2, el PYY, la oxintomodulina o similares) desde células L que revisten el tracto gastrointestinal distal. En algunas realizaciones, los niveles elevados del GLP-2 tienen un efecto regenerador sobre las lesiones inducidas por la radiación en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, después de la radioterapia para el tratamiento del cáncer o la exposición accidental a la radiación). En algunas realizaciones, la administración profiláctica de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR reduce o previene la inflamación intestinal (enteritis gastrointestinal), por ejemplo en un paciente con cáncer sometido a terapia de radiación. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra en combinación con un inhibidor de la DPP-IV. En algunos casos, la inhibición de la DPP-IV reduce la degradación de los productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-2) prolongando de este modo el efecto del GLP-2 en la regeneración y/o la curación del tejido gastrointestinal.

- 40 45 En el presente documento se proporcionan procedimientos para prevenir o tratar el cáncer pancreático y otros cánceres en un individuo, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR a un individuo que lo necesite. Otros tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan al cáncer de colon, mama, intestino y pulmón. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para prevenir o tratar el cáncer pancreático y otros tipos de cáncer en un individuo que lo necesite que comprende poner en contacto el tracto gastrointestinal distal, incluyendo el íleon distal y/o el colon y/o el recto del individuo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI. En algunas realizaciones, el método proporciona la inhibición del reciclaje de sales biliares tras la administración de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento a un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se absorbe sistémicamente tras la administración. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) no se absorbe sistémicamente. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento se administran al individuo por vía oral, entérica o rectal. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra y/o se libera en el íleon distal de un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento aumentan la concentración de ácidos biliares en el íleon distal, el colon y/o el recto e inducen la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos desde las células L del tracto gastrointestinal. En ciertos casos la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI descrito en el presente documento a un individuo que lo necesite aumenta la secreción de productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-1, el GLP-2, el PYY, la oxintomodulina o similares) desde las células L que revisten el tracto gastrointestinal distal. En algunas realizaciones, los niveles elevados de productos peptídicos enteroendocrinos tienen un efecto protector contra el cáncer pancreático y otros cánceres. En algunas realizaciones, la administración profiláctica de un ASBTI reduce o previene el cáncer pancreático y otros cánceres. En algunas realizaciones, un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento se administran en combinación con un inhibidor de la DPP-IV. En algunos casos, la inhibición de la DPP-IV reduce la degradación de los productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-1) prolongando de este modo el efecto del GLP-1 en la prevención del cáncer pancreático y otros cánceres. En algunas de dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo que padece cáncer pancreático y otros cánceres. En algunas de

dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo en riesgo de padecer cáncer pancreático y otros cánceres. En algunas de dichas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra a un individuo en riesgo de padecer cáncer pancreático y otros tipos de cáncer y que tiene otros trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes).

- 5 En algunas realizaciones, la administración de un inhibidor del ASBT y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento permite el tratamiento de un trastorno metabólico sin los efectos secundarios asociados a las terapias convencionales (por ejemplo, biguanidas, tales como la metformina, inhibidores de la DDP-IV o similares) para los trastornos metabólicos. En algunas realizaciones, la administración de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento reduce la incidencia de dolor gastrointestinal y/o de la acidosis láctica que se asocia a la terapia con biguanida y/o al tratamiento con un inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones, la administración de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento evita el aumento de peso que se asocia a la terapia con biguanida y/o al tratamiento con un inhibidor de la DPP-IV y/o a un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o a un agonista del FXR. Los trastornos metabólicos que son susceptibles de tratamiento con compuestos descritos en el presente documento incluyen la diabetes, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.

20 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para disminuir la dosis de una biguanida o de un inhibidor de la DPP-IV para tratar un trastorno metabólico en un individuo que lo necesite mediante la sustitución del tratamiento con una biguanida (por ejemplo, metformina) o un inhibidor de la DPP-IV por un tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento al individuo. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno metabólico que comprende la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento en combinación con una dosis reducida de una biguanida (por ejemplo, metformina) o de un inhibidor de la DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina) o de un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos o de un agonista del FXR.

25 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor del ASBT y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 30 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes a la administración del ASBTI. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 20 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor del ASBT y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 1,5 veces a aproximadamente 10 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI y/o un péptido enteroendocrino agente y/o un agonista del FXR mejorar. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor del ASBT y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 2 veces a aproximadamente 8 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor del ASBT y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 2 veces a aproximadamente 6 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR. En algunos casos, un aumento del nivel de GLP-1 de desde aproximadamente 2 veces a aproximadamente 3 veces después de la administración de un inhibidor del ASBT y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR se asocia a un efecto anti-diabético. En algunos casos, un aumento del nivel de GLP-1 de desde aproximadamente 3 veces a aproximadamente 8 veces después de la administración de un inhibidor del ASBT y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI y/o un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista del FXR se asocia a la reducción de la ingesta de alimentos y/o a la inducción de saciedad y/o a la pérdida de peso.

65 En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 % o al menos el 80 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en al menos el 20 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR.

- 5 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en plasma en al menos el 30 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en plasma en al menos el 40 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR.
- 10
- 15 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar durante un período de tiempo más largo (por ejemplo, al menos 24 horas) en comparación con la reducción de los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar tras la administración de la metformina o de un inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de una dosis única de un ASBTI mantiene los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar reducidos durante al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 14 horas, al menos 16 horas, al menos 18 horas, al menos 20 horas, al menos 24 horas, al menos 30 horas, al menos 36 horas o al menos 48 horas en comparación con la reducción de los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar tras la administración de una sola dosis de metformina o de un inhibidor de la DPP-IV.
- 20
- 25 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR da como resultado niveles más altos de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo en comparación con los niveles de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo normal. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR da como resultado niveles más altos de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo en comparación con los niveles de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo al que se le ha administrado un inhibidor de la DPP-IV.
- 30

En el presente documento también se proporciona un método para tratar afecciones que mejoran mediante el aumento de la secreción de péptidos enteroendocrinos de las células L, que comprende poner en contacto el tracto gastrointestinal distal, incluyendo el íleon distal y/o el colon y/o el recto de un individuo que lo necesite con una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR descritos en el presente documento. Las células L son células enteroendocrinas intestinales altamente especializadas que se expresan por todo el tracto gastrointestinal. La mayoría de las células L se encuentran en el tracto gastrointestinal distal, predominantemente en el íleon y el colon. Las células

- 40 L del sistema endocrino entérico no secretan su hormona continuamente. Por el contrario, responden a los cambios en el entorno dentro del lumen del tubo digestivo, incluyendo los cambios en las concentraciones de ácidos biliares en el lumen del tubo digestivo. El borde apical de las células L está en contacto con el contenido del lumen gastrointestinal. Los péptidos enteroendocrinos secretados por las células L incluyen el GLP-1, el GLP-2, el PYY y la oxintomodulina. En ciertos casos, los métodos descritos en el presente documento potencian la secreción por las células L de una o más hormonas metabólicas y/o enteroendocrinas. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento potencian la secreción por las células L del GLP-1, el GLP-2, el PYY o la oxintomodulina o sus combinaciones. En ciertas realizaciones, una secreción potenciada de múltiples hormonas enteroendocrinas (por ejemplo, la secreción potenciada de PYY y/o GLP-1 y/o GLP-2 y/o oxintomodulina) es más eficaz para la reducción de peso a largo plazo en comparación con la secreción potenciada de cualquier hormona enteroendocrina sola. En ciertas realizaciones, una secreción potenciada de múltiples hormonas enteroendocrinas (por ejemplo, la secreción potenciada de PYY y/o GLP-1 y/o GLP-2 y/o oxintomodulina) es más eficaz para la mejora a largo plazo de la sensibilidad periférica a la insulina en comparación con la secreción potenciada de cualquier hormona enteroendocrina sola. Por tanto, ventajosamente, la administración de un solo agente terapéutico (por ejemplo, cualquier ASBTI descrito en el presente documento) tiene el potencial de afectar simultáneamente a múltiples vías metabólicas (en oposición a la administración de múltiples agentes terapéuticos cada uno de los cuales afecta a una vía metabólica diferente).
- 45
- 50
- 55

En ciertos casos, poner en contacto el íleon distal de un individuo con un ASBTI (por ejemplo, cualquier ASBTI descrito en el presente documento) inhibe la recaptación de ácidos biliares y aumenta la concentración de ácidos biliares en las proximidades de las células L del íleon y/o del colon distal y/o del recto, reduciendo de este modo los ácidos biliares intraenterocíticos, mejorando la liberación de péptidos enteroendocrinos, y/o reduciendo la necrosis o el daño en la arquitectura ileal. Sin que se limite a ninguna teoría en particular, los ácidos biliares y/o sales biliares interactúan con los receptores TGR5 en la superficie apical de las células L para desencadenar la liberación de una o más hormonas enteroendocrinas en la circulación sistémica y/o en el lumen gastrointestinal. En condiciones fisiológicas, la concentración de hormonas enteroendocrinas varía en el tracto gastrointestinal. A modo de ejemplo, en ausencia de un ASBTI, las concentraciones de PYY en el intestino delgado superior son de aproximadamente ~5 pmol/g de tejido,

aproximadamente ~80 pmol/g de tejido en el íleon distal y el colon ascendente, ~200 pmol/g de tejido en el colon sigmoide y ~500 pmol/g de tejido en el recto. En algunas realizaciones, la administración de uno o más ASBTI, de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, aumenta las concentraciones de uno o más péptidos enteroendocrinos en el lumen gastrointestinal y/o en la circulación sistémica en comparación con las concentraciones fisiológicas de los péptidos enteroendocrinos en ausencia de un ASBTI.

Las afecciones que están mediadas por los péptidos enteroendocrinos de las células L incluyen la obesidad, la diabetes, la insuficiencia cardíaca congestiva, la disfunción ventricular, la hipervolemia tóxica, el síndrome de ovario poliquístico, la enfermedad intestinal inflamatoria, la integridad intestinal deteriorada, el síndrome del intestino corto, la gastritis, la úlcera péptica, la enterocolitis necrotizante, la colitis ulcerosa, la enfermedad celíaca, la enfermedad celíaca intestinal, la gastroenteritis, la enteritis inducida por radiación, la enteritis inducida por quimioterapia, la dispepsia no ulcerosa (DNU), las complicaciones gastrointestinales tras la cirugía bariátrica, la carcinogénesis gástrica, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el esófago de Barrett o similares.

La administración de un compuesto descrito en el presente documento se consigue de cualquier manera adecuada incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, por vía oral, entérica, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Cualquier compuesto o composición descritos en el presente documento se administran en un método o formulación apropiada para tratar a un recién nacido o a un lactante. Cualquier compuesto o composición descritos en el presente documento se administran en una formulación oral (por ejemplo, sólida o líquida) para tratar un recién nacido o a un lactante. Cualquier compuesto o composición descritos en el presente documento se administran antes de la ingestión de alimentos, con los alimentos o después de la ingestión de alimentos.

En ciertas realizaciones, un compuesto o una composición que comprenden un compuesto descrito en el presente documento se administra para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un individuo que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o afección. En diversos casos, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de la salud del individuo, el peso y la respuesta a los fármacos y el criterio del médico.

En aplicaciones profilácticas, los compuestos o composiciones que contienen compuestos descritos en el presente documento se administran a un individuo susceptible a, o de otro modo en riesgo de, padecer una enfermedad, trastorno o afección en particular. En ciertas realizaciones de este uso, las cantidades precisas del compuesto administrado dependen del estado de la salud del individuo, del peso y similares. Además, en algunos casos, cuando un compuesto o composición descritos en el presente documento se administran a un individuo, las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad, el trastorno o afección, la terapia previa, el estado de la salud del individuo y la respuesta a los fármacos y el criterio del médico.

En ciertos casos, en donde después de la administración de una dosis seleccionada de un compuesto o composición descritos en el presente documento, la afección de una persona no mejora, a discreción del médico, un compuesto o composición descritos en el presente documento se administran opcionalmente de forma crónica, es decir, durante un período prolongado de tiempo, incluyendo toda la duración de la vida del individuo con el fin de mejorar o, de otra forma, controlar o limitar los síntomas del trastorno, enfermedad o afección del individuo.

En ciertas realizaciones, una cantidad eficaz de un agente dado varía dependiendo de uno o más de varios factores tales como el compuesto particular, la enfermedad o afección y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del sujeto u hospedador que necesita el tratamiento y se determina de acuerdo a las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que se trata y el sujeto u hospedador que se trata. En algunas realizaciones, las dosis administradas incluyen aquellas hasta la dosis máxima tolerable. En algunas realizaciones, las dosis administradas incluyen aquellas hasta la dosis máxima tolerable por un recién nacido o un lactante. En ciertas realizaciones, se administran aproximadamente 0,001-5000 mg por día, desde aproximadamente 0,001-1500 mg por día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg/día o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/día o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/día de un compuesto descrito en el presente documento. En diversas realizaciones, la dosis deseada está convenientemente presentada en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. En diversas realizaciones, una dosis única es de desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. En diversas realizaciones, una dosis única es de desde aproximadamente 0,001, 0,01, 0,1, 1 o 10 mg/kg a aproximadamente 10, 50, 100 o 250 mg/kg. En diversas realizaciones, una dosis única de un ASBTI es de desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. En diversas realizaciones, una dosis única de un ASBTI es de desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. En diversas realizaciones, una dosis única de un ASBTI es de desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En diversas realizaciones, una dosis única de un ASBTI se administra cada 6 horas, cada 12 horas, cada 24 horas, cada 48 horas, cada 72 horas, cada 96 horas, cada 5 días, cada 6 días o una vez a la semana. En algunas realizaciones la dosis única total de un ASBTI y/o un agente

potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR está en el intervalo descrito anteriormente.

En el caso en donde el estado del paciente no mejora, a discreción del médico un ASBTI se administra opcionalmente continuamente; como alternativa, la dosis de fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). La duración del descanso del fármaco varía opcionalmente entre 2 días y 1 año, incluyendo a modo de ejemplo solamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de la dosis durante un descanso del fármaco incluye entre el 10 %-100 %, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 %. En algunas realizaciones la dosis única total de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR está en el intervalo descrito anteriormente.

Una vez que se produce la mejora de las afecciones del paciente (por ejemplo, la pérdida de peso), se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración o ambas, se reducen, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserva la mejoría de la enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, los pacientes requieren un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas (por ejemplo, el aumento de peso).

En ciertos casos, existe un gran número de variables con respecto a una pauta de tratamiento individual y las desviaciones considerables de estos valores recomendados se consideran dentro del ámbito descrito en el presente documento. Las dosificaciones descritas en el presente documento se modifican opcionalmente dependiendo de varias variables tales como, a modo de ejemplo no limitante, la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o afección que se trata, el modo de administración, las necesidades del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se trata y el criterio del médico.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichas pautas terapéuticas se determinan opcionalmente mediante procedimientos farmacéuticos en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero no limitado a, la determinación de la DL₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre la DL₅₀ y la DE₅₀. Se prefieren los compuestos que presentan altos índices terapéuticos. En ciertas realizaciones, los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se utilizan en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en humanos. En realizaciones específicas, la dosificación de los compuestos descritos en el presente documento se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la DE₅₀ con toxicidad mínima. La dosificación varía opcionalmente dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

En algunas realizaciones, la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier ASBTI no sistémico descrito en el presente documento (por ejemplo, un ASBTI que comprende un grupo L-K) se reduce en comparación con la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier ASBTI que se absorbe sistémicamente (por ejemplo, los Compuestos 100A, 100C). En algunas realizaciones, el ABC de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier ASBTI no sistémico descrito en el presente documento (por ejemplo, un ASBTI que comprende un grupo L-K) se reduce al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 % o al menos el 90 % en comparación con el ABC de cualquier ASBTI que se absorbe sistémicamente (por ejemplo, los Compuestos 100A, 100C).

En algunas realizaciones, la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que comprende un grupo L-K) se reduce en comparación con la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 100A. En algunas realizaciones, el ABC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que comprende un grupo L-K) se reduce aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 90 % en comparación con el ABC de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 100A. En algunas realizaciones, el ABC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que comprende un grupo L-K) se reduce aproximadamente el 50 % en comparación con el ABC de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 100A. En otras realizaciones, el ABC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que comprende un grupo L-K) se reduce aproximadamente el 75 % en comparación con el ABC de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 100A.

En algunas realizaciones, la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula II que comprende un grupo L-K) se reduce en comparación con la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 100A. En algunas realizaciones, el ABC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula II que comprende un grupo L-K) se reduce

terapéuticamente eficaz del Compuesto 100A.

- En ciertas realizaciones, la Cmáx de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier ASBTI no sistémico descrito en el presente documento (por ejemplo, un ASBTI que comprende un grupo L-K) se reduce al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 % o al menos el 90 % en comparación con la Cmáx de cualquier ASBTI que se absorbe sistémicamente (por ejemplo, el Compuesto 100A).
- A modo de ejemplo, la Cmáx de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA, IIIB o IIIC se reduce aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 90 % en comparación con la Cmáx de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 100C. En algunas realizaciones, la Cmáx de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA, IIIB o IIIC se reduce aproximadamente el 25 % en comparación con la Cmáx de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 100C. En ciertas realizaciones, la Cmáx de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA o IIIB se reduce aproximadamente el 50 % en comparación con la Cmáx de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 100C. En otras realizaciones, la Cmáx de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA, IIIB o IIIC se reduce aproximadamente el 75 % en comparación con la Cmáx de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 100C.
- En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad metabólica o una afección asociada a una enfermedad metabólica con un ASBTI y/o un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y un vehículo opcional. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de una enfermedad metabólica que comprende la administración de cualquier composición como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona el uso de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad metabólica. En realizaciones específicas, la enfermedad metabólica se selecciona entre, a modo de ejemplo no limitante, la obesidad, la diabetes, la enterocolitis necrotizante, la gastritis, la colitis ulcerosa, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, la gastroenteritis, la enteritis inducida por radiación, la enteritis inducida por quimioterapia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la úlcera péptica, la dispesia no ulcerosa (DNU), la enfermedad celíaca, la enfermedad celíaca intestinal, las complicaciones gastrointestinales tras la cirugía bariátrica, la carcinogénesis gástrica, la carcinogénesis gástrica tras la resección gástrica o intestinal y una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una afección asociada a una enfermedad metabólica. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona el uso de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una afección asociada a una enfermedad metabólica. En algunas realizaciones, las afecciones asociadas a una enfermedad metabólica se seleccionan entre, a modo de ejemplo no limitante, la necrosis o el daño en la arquitectura ileal o en las células ileales, el aumento de peso, la ingesta de alimentos, el apetito, la tolerancia alterada a la glucosa, un trastorno metabólico de la glucosa y la resistencia a la insulina. En ciertas realizaciones, las afecciones asociadas a una enfermedad metabólica se seleccionan entre, a modo de ejemplo no limitante, el síndrome coronario agudo, la hibernación miocárdica, la disfunción ventricular, el riesgo cardíaco, la mortalidad post infarto de miocardio, el catabolismo postquirúrgico, el catabolismo relacionado con la sepsis, el catabolismo relacionado con las enfermedades críticas, la mortalidad postquirúrgica, la mortalidad relacionada con la sepsis, la mortalidad relacionada con enfermedades críticas, la polineuropatía de las enfermedades críticas, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipervolemia tóxica, la insuficiencia renal, la lesión por isquemia-reperfusión, la mortalidad y la morbilidad debidas al ictus, la mortalidad y la morbilidad debidas a la enfermedad neurodegenerativa, la neuropatía, la enfermedad inflamatoria intestinal, la lesión de la mucosa intestinal, la integridad intestinal deteriorada, la enfermedad del intestino irritable, la osteopenia y una fractura ósea o un trastorno óseo. Ha de entenderse que el término "tratar" incluye controlar, suprimir, inhibir, reducir los síntomas de y/o prevenirlos.
- Además, en ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para disminuir los ácidos biliares intraenterocíticos, disminuir la necrosis y/o el daño en la arquitectura ileal, disminuir el apetito, disminuir la ingesta de alimentos y/o disminuir el apetito mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos o composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos o una composición utilizados para la preparación de un medicamento para disminuir el apetito, disminuir la ingesta de alimentos, y/o disminuir el apetito.
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar la obesidad, la diabetes o una afección intestinal inflamatoria en un individuo que comprende liberar a las células L ileales, colónicas, y/o rectales del individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier ASBTI y/o agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos estimula o activa las células L a las que se administra el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos.

La Figura 11 ilustra la reducción de la ingesta de alimentos en respuesta a la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos. La Figura 11 ilustra que con cantidades crecientes de agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos administradas al tracto gastrointestinal distal, menores cantidades de calorías fueron consumidas por los sujetos humanos.

5 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar la diabetes en un individuo que comprende liberar a las células L ileales, colónicas, y/o rectales del individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de la diabetes en un individuo que comprende liberar al íleon, colon y/o recto de un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para elevar los niveles de insulina en un individuo que comprende liberar al íleon, colon y/o recto de un individuo que lo necesite (por ejemplo, una persona diabética) una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para reducir los niveles de glucosa en un individuo que comprende liberar al íleon, colon y/o recto de un individuo que lo necesite (por ejemplo, una persona diabética) una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos estimula o activa las células L del íleon, colon y/o recto a las que se administra el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos.

10 20 25 La Figura 12 ilustra la respuesta insulínica a la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos. La Figura 12 ilustra que con cantidades crecientes de agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos administradas al tracto gastrointestinal distal, los diabéticos humanos mostraron niveles de insulina mayores. La Figura 13 ilustra la respuesta integrada progresiva de los niveles de insulina a la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos.

30 La Figura 14 ilustra la respuesta de la glucosa a la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos. La Figura 14 ilustra que con cantidades crecientes de agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos administradas al tracto gastrointestinal distal, los diabéticos humanos mostraron niveles de glucosa menores. La Figura 15 ilustra la respuesta integrada progresiva de los niveles de glucosa a la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos.

35 40 45 50 55 60 65 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para elevar los niveles de GLP-1, PYY, oxintomodulina, insulina o una combinación de los mismos en un individuo, que comprende liberar al íleon, colon y/o recto de un individuo que lo necesite (por ejemplo, una persona diabética) una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para elevar los niveles de GLP-1, PYY, oxintomodulina e insulina en un individuo, que comprende liberar al íleon, colon y/o recto de un individuo que lo necesite (por ejemplo, una persona diabética) una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método de prevención o tratamiento del cáncer pancreático o de otros tipos de cáncer en un individuo, que comprende liberar a las células L ileales, colónicas, y/o rectales de un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método de prevención o tratamiento del cáncer pancreático o de otros tipos de cáncer en un individuo que comprende liberar al íleon, colon y/o recto de un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos estimula o activa las células L del íleon, colon y/o recto a las que se administra el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos. Otros tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, los cánceres de mama, rectal, de colon y de pulmón.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica administrada incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, un inhibidor de la absorción y un vehículo (por ejemplo, un vehículo adecuado para la vía oral o un vehículo adecuado para la vía rectal, dependiendo del modo de administración previsto). En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica utilizada o administrada comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, un inhibidor de la absorción, un vehículo y uno o más de un inhibidor de la absorción de colesterol, un péptido enteroendocrino, un inhibidor de la peptidasa, un agente difusor y un agente humectante.

En una realización específica, la composición farmacéutica utilizada para preparar una forma de dosificación rectal o administrada por vía rectal comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, un inhibidor de la absorción, un vehículo adecuado para la vía rectal, un inhibidor de la absorción de colesterol opcional,

un péptido enteroendocrino opcional, un inhibidor de la peptidasa opcional, un agente difusor opcional y un agente humectante opcional. En ciertas realizaciones, las composiciones administradas por vía rectal suscitan una respuesta anorrectal. En realizaciones específicas, la respuesta anorrectal es un aumento en la secreción de uno o más péptidos enteroendocrinos por las células (por ejemplo, las células L) del colon y/o el recto (por ejemplo, en la capa epitelial del colon y/o el recto). En algunas realizaciones, la respuesta anorrectal persiste durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas. En otras realizaciones, la respuesta anorrectal persiste durante un período de entre 24 horas y 48 horas, mientras que en otras realizaciones la respuesta anorrectal persiste durante un período mayor de 48 horas.

- 10 5 En otra realización específica, la composición farmacéutica utilizada para preparar una forma de dosificación oral o administrada por vía oral comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, un inhibidor de la absorción, un vehículo adecuado para la vía oral, un inhibidor de la absorción de colesterol opcional, un péptido enteroendocrino opcional, un inhibidor de la peptidasa opcional, un agente difusor opcional y un agente humectante opcional. En ciertas realizaciones, las composiciones administradas por vía oral suscitan una respuesta anorrectal. En 15 realizaciones específicas, la respuesta anorrectal es un aumento en la secreción de uno o más péptidos enteroendocrinos por las células del colon y/o el recto (por ejemplo, en las células L de la capa epitelial del colon y/o el recto). En algunas realizaciones, la respuesta anorrectal persiste durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas. En otras realizaciones, la respuesta anorrectal persiste durante un período de entre 24 horas y 48 horas, mientras que en otras realizaciones la respuesta anorrectal persiste durante un período mayor de 48 horas.

En el presente documento se proporcionan métodos para la prevención y/o el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, la disfunción ventricular, la hipervolemia tóxica, el síndrome de ovario poliquístico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la integridad intestinal deteriorada, el síndrome del intestino corto, la gastritis, la úlcera péptica o la enfermedad del intestino irritable, que comprenden poner en contacto el tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el colon y/o el recto) de un individuo que lo necesite con un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y un inhibidor de la absorción opcional. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de un inhibidor de la DPP-IV, un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos, una biguanida, un mimético de incretina o GLP-1 o un análogo del mismo. En el presente documento se proporcionan métodos para la 20 prevención y/o el tratamiento de la enteritis por radiación que comprenden poner en contacto el tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el colon y/o el recto) de un individuo que lo necesite con un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y un inhibidor de la absorción opcional. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de un inhibidor de la DPP-IV, un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos, una biguanida, un mimético de incretina o GLP-1 o un análogo del mismo. En ciertas realizaciones en el presente 25 documento se proporciona un método promotor de la regeneración del tracto gastrointestinal mediante la administración al tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el colon y/o el recto) del individuo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y un inhibidor de la absorción opcional. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de un inhibidor de la DPP-IV, un agonista del TGR5, una biguanida, un mimético de incretina o GLP-2 o un análogo del mismo. En algunos 30 casos, la enteritis por radiación o una inflamación del intestino, no solo son complicaciones importantes de la radioterapia del cáncer, sino que se producen después de cualquier exposición accidental e intencional a la radiación. En ciertos casos, el GLP-2 secretado por las células L (por ejemplo, mediante la administración a las mismas de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento) desempeña un 35 papel importante en la regeneración de las lesiones del tracto GI.

Vías de Administración y Dosificación

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento y las composiciones que se administran en los métodos descritos en el presente documento se formulan para potenciar la secreción de péptidos enteroendocrinos y para suscitar una respuesta anorrectal. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para su administración rectal u oral. En algunas realizaciones, dichas formulaciones se administran por vía oral o por vía rectal, respectivamente. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se combinan con un dispositivo para la liberación local de las composiciones al recto y/o el colon (el colon sigmoide, el colon transverso o el colon ascendente). En ciertas realizaciones, para la administración rectal, las composiciones descritas en el presente documento se formulan en forma de enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención. En algunas realizaciones, para la administración oral, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para la administración oral y la liberación entérica al colon.

En ciertas realizaciones, las composiciones o métodos descritos en el presente documento no son sistémicos. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento liberan el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos al íleon distal, al colon y/o al recto y no sistémicamente (por ejemplo, una porción sustancial del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos no se absorbe sistémicamente). En algunas realizaciones, las composiciones orales descritas en la presente liberan el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos al íleon distal, al colon y/o al recto y no sistémicamente (por ejemplo, una porción sustancial del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos no se absorbe

sistémicamente). En algunas realizaciones, las composiciones rectales descritas en el presente documento liberan el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos al íleon distal, al colon y/o al recto y no sistémicamente (por ejemplo, una porción sustancial del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos no se absorbe sistémicamente). En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 90 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 80 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 70 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 60 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 50 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 40 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 30 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 25 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 20 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 15 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 10 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento liberan menos del 5 % p/p del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos sistémicamente. En algunas realizaciones, la absorción sistémica se determina de cualquier manera adecuada, incluyendo la cantidad total circulante, la cantidad aclarada después de la administración, o similares.

En ciertas realizaciones, las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento se administran al menos una vez día. En ciertas realizaciones, las formulaciones que contienen agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos se administran al menos dos veces al día, mientras que en otras realizaciones las formulaciones que contienen agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos se administran al menos tres veces al día. En ciertas realizaciones, las formulaciones que contienen agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos se administran hasta cinco veces al día. Ha de entenderse que en ciertas realizaciones, la pauta posológica de la composición que contiene los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos descritos en el presente documento se determina considerando diversos factores tales como la edad, el sexo y la dieta del paciente.

La concentración de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos administrados en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 1°mM a aproximadamente 1 M. En ciertas realizaciones la concentración de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos administrados en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 1°mM a aproximadamente 750°mM. En ciertas realizaciones la concentración de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos administrados en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 1°mM a aproximadamente 500°mM. En ciertas realizaciones la concentración de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos administrados en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 5°mM a aproximadamente 500°mM. En ciertas realizaciones la concentración de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos administrados en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 10°mM a aproximadamente 500°mM. En ciertas realizaciones la concentración de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos administrados en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 25°mM a aproximadamente 500°mM. En ciertas realizaciones la concentración de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos administrados en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 50°mM a aproximadamente 500°mM. En ciertas realizaciones la concentración de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos administrados en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 100°mM a aproximadamente 500°mM. En ciertas realizaciones la concentración de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos administrados en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 200°mM a aproximadamente 500°mM.

En ciertas realizaciones, cualquier composición descrita en el presente documento comprende una cantidad terapéuticamente eficaz (por ejemplo, para tratar la obesidad y/o la diabetes) de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden o los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 g de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente

documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mmol a aproximadamente 1 mol de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,01 mmol a aproximadamente 500 mmol de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mmol a aproximadamente 100 mmol de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,5 mmol a aproximadamente 30 mmol de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,5 mmol a aproximadamente 20 mmol de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 1 mmol a aproximadamente 10 mmol de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,01 mmol a aproximadamente 5 mmol de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende o un método descrito en el presente documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mmol a aproximadamente 1 mmol de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar). En diversas realizaciones, ciertos agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, los ácidos biliares) tienen diferentes potencias y la dosificación se ajusta opcionalmente en consecuencia. Por ejemplo, la investigación en células CHO transfectadas con TGR5 de la potencia agonista del TGR5 de los ácidos biliares naturales indica el siguiente rango de potencia: ácido litocólico (LCA) > ácido desoxicólico (DCA) > ácido murocólico (Muro-CA) > ácido lagodesoxicólico (Lago-DCA) > ácido quenodesoxicólico (CDCA) > ácido cólico (CA) > ácido hidodesoxicólico (HDCA) > ácido ursodesoxicólico (UDCA); y los ensayos en células CHO transfectadas con TGR5 demuestran que la CE₅₀ (en µM) para el UDCA fue de 36,4, para el TauroCA (TCA) 4,95 y para el LCA 0,58.

En ciertas realizaciones, mediante la dirección al tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el íleon distal, el colon y/o el recto), las composiciones y métodos descritos en el presente documento proporcionan eficacia (por ejemplo, en la reducción de la ingesta de alimentos, el tratamiento de la obesidad, el tratamiento de la diabetes) con una dosis reducida del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, en comparación con una dosis oral que no está dirigida al tracto gastrointestinal distal).

Formulaciones de administración rectal

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para la liberación no sistémica de agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos en el recto y/o el colon se formulan para la administración rectal en forma de enemas rectales, espumas rectales, geles rectales y supositorios rectales. Los componentes de dichas formulaciones se describen en el presente documento. Ha de entenderse que, como se utilizan en el presente documento, las composiciones farmacéuticas y las composiciones son o comprenden las formulaciones como se describen en el presente documento.

Enemas rectales

En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan en forma de formulaciones de enemas rectales para la liberación no sistémica de agentes potenciadores de la secreción de

péptidos enteroendocrinos. En ciertas realizaciones, dichos enemas rectales se formulan en forma de una solución, suspensión acuosa o emulsión. En algunas realizaciones, los enemas en solución contienen un vehículo de soporte, un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, un inhibidor de la absorción (por ejemplo, del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos a través de la mucosa rectal o colónica) y uno o más

- 5 de los siguientes: un solubilizante, un conservante, un agente quelante, un tampón para la regulación del pH y un espesante. En ciertas realizaciones, los enemas rectales se formulan en forma de una emulsión o suspensión acuosa que contiene un vehículo de soporte, al menos un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, al menos un agente para inhibir la absorción del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos a través de la mucosa rectal o colónica y uno o más de los siguientes: un conservante, un agente quelante, un tampón para la regulación del pH, un solubilizante, un espesante y un emulsionante/tensioactivo.

En ciertas realizaciones, los enemas rectales se formulan de manera que un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se disuelve o se dispersa en un vehículo de soporte fluido adecuado, incluyendo pero no se limita a agua, alcohol o una mezcla acuosa-alcohólica. En ciertas realizaciones, el vehículo de soporte se espesa con espesantes naturales o sintéticos. En realizaciones adicionales las formulaciones de enemas rectales también contienen un lubricante.

En algunas realizaciones, las dosificaciones unitarias de dichas formulaciones de enemas se administran en bolsas prellenadas o jeringas.

- 20 20 En ciertas realizaciones, el volumen de enema administrado utilizando dichas formulaciones de enemas rectales es un volumen adecuado para conseguir un resultado deseado, por ejemplo, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 1000 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de enema administrado utilizando dichas formulaciones de enemas rectales es de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 900 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de enema administrado utilizando dichas formulaciones de enemas rectales es de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 800 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de enema administrado utilizando dichas formulaciones de enemas rectales es de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 700 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de enema administrado utilizando dichas formulaciones de enemas rectales es de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 600 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de enema administrado utilizando dichas formulaciones de enemas rectales es de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 500 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de enema administrado utilizando dichas formulaciones de enemas rectales es de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 400 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de enema administrado utilizando dichas formulaciones de enemas rectales es de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 300 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de enema administrado utilizando dichas formulaciones de enemas rectales es de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 200 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de enema administrado utilizando dichas formulaciones de enemas rectales es de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml. En algunas realizaciones, dichos enemas pueden tener un volumen de menos de 1 l, menos de 900 ml, menos de 700 ml, menos de 600 ml, menos de 500 ml, menos de 250 ml, menos de 100 ml, menos de 30 ml, menos de 10 ml, menos de 3 ml, o similar.
- 25 35
- 30 40
- 35

Espumas rectales

En ciertos casos, la filtración es un problema asociado a los enemas. De este modo, a menudo es deseable o necesario que los pacientes se acuesten durante la administración de enemas. En algunas realizaciones, la administración rectal utilizando espumas supera el problema de la filtración desde recto después de la administración.

- 45 50 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan en forma de espumas rectales. En algunas realizaciones, las espumas rectales se utilizan para la administración rectal y para la liberación local o no sistémica de agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos en el recto y/o el colon. Dichas formulaciones de espumas rectales contienen un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos disuelto o suspendido en un vehículo de soporte líquido, un inhibidor de la absorción (por ejemplo, del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos a través de la mucosa rectal o colónica), un agente tensioactivo/emulsionante con propiedades espumantes y un propelso (por ejemplo, un gas propelso). En ciertas realizaciones, las formulaciones de espumas rectales también contienen uno o más de los siguientes: un agente suspensor/solubilizante, un espesante, un conservante, un agente quelante, un tampón, un antioxidante, un modificador de la tonicidad y un agente difusor. En ciertas realizaciones, los tensioactivos/emulsionantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y combinaciones de los mismos.
 - 55 60 65
- En ciertas realizaciones, las formulaciones de espumas rectales se envasan en envases presurizados antes de rectal la administración. En ciertas realizaciones, el envase a presión es una lata. En ciertas realizaciones, los propulsores utilizados en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, hidrocarburos (tales como isobutano, n-butano o propano), fluorocarbonos (por ejemplo diclorodifluorometano y diclorotetrafluoroetano), clorofluorocarbonos, éter dimetílico, hidrofluorocarbonos, gases comprimidos, freón (tal como freón 12, freón 114), hidroclorofluorocarbonos, hidrofluorocarbonos o sus mezclas.

En algunas realizaciones, la cantidad máxima de propelente utilizada se determina por su miscibilidad con otros componentes de la composición para formar una mezcla, tal como una mezcla homogénea. En ciertas realizaciones, el nivel mínimo de propelente utilizado en la composición se determina por las características de la espuma deseadas y su capacidad para evacuar sustancial o completamente el envase.

5 En algunas realizaciones, la concentración de propelente utilizada en dichas formulaciones de espumas rectales es de aproximadamente el 1 %, el 2 %, el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 %, el 10 %, el 11 %, el 12 %, el 13 %, el 14 %, el 15 %, el 16 %, el 17 %, el 18 %, el 19 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 50 %, el 55 % a aproximadamente el 60 % (p/p).

10 En ciertas realizaciones, las espumas rectales se forman tras la administración rectal, en donde la válvula dispensadora de la lata permite una rápida expansión del propelente, desencadenando la acción espumante del tensioactivo y la espuma resultante se forma dentro del recto y el colon. En otras realizaciones, las espumas rectales utilizadas para la administración rectal de las composiciones descritas en el presente documento se forman dentro del envase dispensador antes de la administración rectal.

15 La distancia que la espuma puede alcanzar dentro del colon y el recto se controla mediante el control de las propiedades propulsoras de la espuma mediante la variación del tipo y la cantidad de propelente utilizado. El volumen de espuma administrado utilizando dichas formulaciones de espumas rectales es de desde aproximadamente 10 ml a 20 aproximadamente 1000 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una espuma) o utilizada en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, una espuma, un enema o un gel) es de desde aproximadamente 10 ml a aproximadamente 900 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una espuma) o utilizada en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, una espuma, un enema o un gel) es de desde 25 aproximadamente 10 ml a aproximadamente 800 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una espuma) o utilizada en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, una espuma, un enema o un gel) es de desde aproximadamente 10 ml a aproximadamente 700 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una espuma) o utilizada en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, una espuma, un enema o un gel) es de desde 30 aproximadamente 10 ml a aproximadamente 600 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una espuma) o utilizada en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, una espuma, un enema o un gel) es de desde aproximadamente 10 ml a aproximadamente 500 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una espuma) o utilizada en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, una espuma, un enema o un gel) es de desde 35 aproximadamente 10 ml a aproximadamente 400 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una espuma) o utilizada en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, una espuma, un enema o un gel) es de desde aproximadamente 10 ml a aproximadamente 300 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una espuma) o utilizada en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, una espuma, un enema o un gel) es de desde 40 aproximadamente 10 ml a aproximadamente 200 ml. En ciertas realizaciones, el volumen de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una espuma) o utilizada en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, una espuma, un enema o un gel) es de desde aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml. En realizaciones específicas, el volumen de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una espuma) o utilizada en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, una espuma, un enema o un gel) es de desde 45 aproximadamente 20 ml a aproximadamente 60 ml, de aproximadamente 20 ml, de aproximadamente 40 ml o de aproximadamente 60 ml.

Geles rectales

50 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan en forma de geles rectales. En ciertas realizaciones, los geles rectales son adecuados para la administración no sistémica regional o local de uno o más agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos en el recto y/o el colon. En algunas realizaciones, las formulaciones de geles rectales contienen al menos un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos disuelto o suspendido en un disolvente/vehículo de soporte líquido, un inhibidor de la absorción (por ejemplo, del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos a través de la mucosa rectal o colónica) y al menos un agente espesante. En ciertas realizaciones dichas formulaciones de geles rectales también contienen uno o más de los siguientes: un agente o agentes tamponadores, un conservante o conservantes y un antioxidante o antioxidantes.

60 En ciertas realizaciones, los geles rectales tienen consistencias similares a la del gel pero son suficientemente fluidos de modo que son susceptibles de administración local o regional a través de un catéter, aguja, jeringa u otros medios comparables de administración local o regional.

65 En algunas realizaciones, la concentración de un espesante utilizado en una formulación de gel rectal está en una cantidad o una concentración adecuadas para conseguir un espesor o una viscosidad deseadas, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 10 % en peso. En ciertas realizaciones, la concentración del

espesante utilizado en dichas formulaciones de geles rectales varía desde aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 8 % en peso. En ciertas realizaciones, la concentración del espesante utilizado en dichas formulaciones de geles rectales varía desde aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 7 % en peso. En ciertas realizaciones, la concentración del espesante utilizado en dichas formulaciones de geles rectales varía desde aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 6 % en peso. En ciertas realizaciones, la concentración del espesante utilizado en dichas formulaciones de geles rectales varía desde aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 5 % en peso. En ciertas realizaciones, la concentración del espesante utilizado en dichas formulaciones de geles rectales varía desde aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 4 % en peso. En ciertas realizaciones, la concentración del espesante utilizado en dichas formulaciones de geles rectales varía desde aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 3 % en peso. En ciertas realizaciones, la concentración del espesante utilizado en dichas formulaciones de geles rectales varía desde aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 2 % en peso. En ciertas realizaciones, la concentración del espesante utilizado en dichas formulaciones de geles rectales varía desde aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 1 % en peso. En ciertas realizaciones, la formulación de gel rectal incluye metilcelulosa que tiene una concentración de desde aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 2 %, mientras que en otras realizaciones la formulación de gel rectal incluye metilcelulosa que tiene una concentración de aproximadamente el 1 %.

En algunas realizaciones, la cualquier formulación descrita en el presente documento (por ejemplo, la formulación de gel rectal) tiene una viscosidad que varía desde aproximadamente 500 a aproximadamente 50.000 centipoises (cP) a 25 °C. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la formulación descrita en el presente documento es de aproximadamente 500 a aproximadamente 40.000 centipoises (cP) a 25 °C. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la formulación descrita en el presente documento es de aproximadamente 500 a aproximadamente 30.000 centipoises (cP) a 25 °C. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la formulación descrita en el presente documento es de aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000 centipoises (cP) a 25 °C. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la formulación descrita en el presente documento es de aproximadamente 500 a aproximadamente 10.000 centipoises (cP) a 25 °C. En algunas realizaciones, la formulación tiene una viscosidad final de menos de aproximadamente 40.000 centipoises (cP), 20.000 cP, 15.000 cP o 10.000 cP a 25 °C. En algunas realizaciones, la formulación tiene una viscosidad de aproximadamente 5000 cP, 6.000 cP, 7.000 cP, 8.000 cP, 9.000 cP, 10.000 cP, 12.000 cP, 15.000 cP, 18.000 cP, 20.000 cP, 25.000 cP, 30.000 cP, 35.000 cP o 40.000 cP a 25 °C. En algunas realizaciones, la formulación tiene una viscosidad de aproximadamente 1.000-20.000 cP, 5.000-15.000 cP, 6.000-12.000 cP, 7.000-10000 cP, 500-3500 cP, 500-300 cP, 1.000-2.000 cP o aproximadamente 1.500 cP a 25 °C. En realizaciones específicas, la formulación tiene una viscosidad de 1.000 cP a aproximadamente 2500 cP o aproximadamente 1.500 cP a 25 °C. En ciertas realizaciones, la cantidad de espesante utilizado en una composición descrita en el presente documento es suficiente para lograr una viscosidad como se describe en el presente documento. La Figura 4 ilustra el efecto de la viscosidad de una formulación descrita en el presente documento en la ingesta de alimentos de un sujeto.

En algunas realizaciones, las dosificaciones unitarias de dichas formulaciones de geles rectales se administran en bolsas prellenadas o jeringas.

40 Supositorios rectales

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también se formulan en forma de un suppositorio. En ciertas realizaciones, los supositorios se formulan para la administración no sistémica regional o local de uno o más agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos en el recto y/o el colon.

En algunas realizaciones, las formulaciones de supositorios rectales contienen un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, un inhibidor de la absorción (por ejemplo, del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos a través de la mucosa rectal o colónica) y al menos una base de suppositorio farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las formulaciones de supositorios se preparan mediante la combinación de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos con una base de suppositorio farmacéuticamente aceptable, se funden, se vierten en un molde o moldes y se enfrián.

En ciertas realizaciones, las bases de supositorios farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo no limitante, manteca de cacao, cera de abejas, ácidos grasos esterificados, gelatina glicerinada, glicéridos semisintéticos de ácidos grasos vegetales saturados, polietilenglicoles, Witepsol y ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenoado.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de supositorios utilizadas para liberar uno o agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos en el recto y/o el colon también contienen uno o más de los siguientes: agentes tamponadores, conservantes, antioxidantes, tensioactivos y agentes espesantes.

En algunas realizaciones, los supositorios contienen de 0,5 a 10 mg de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos. En realizaciones específicas, los supositorios contienen de 1 a 5 mg de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos.

Componentes utilizados en formulaciones de liberación/administración rectal

En ciertas realizaciones, los vehículos de soporte líquidos de las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, agua purificada, propilenglicol, polietilenglicol, etanol,

- 5 1-propanol, 2-propanol, 1-propen-3-ol (alcohol alílico), propilenglicol, glicerol, 2-metil-2-propanol, formamida, metilformamida, dimetilformamida, etilformamida, dietilformamida, acetamida, metilacetamida, dimetilacetamida, etilacetamida, dietilacetamida, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, tetrametilurea, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, carbonato de propileno, carbonato de 1,2-butileno, carbonato de 2,3-butileno, sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de dietilo, hexametilfosforamida, dimetilacetal de aldehído pirúvico, dimetilisosorbida y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, los estabilizadores utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, glicéridos parciales de ácidos grasos saturados polioxietilénicos.

- 15 En ciertas realizaciones, los tensioactivos/emulsionantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, las mezclas de alcohol cetoestearílico con sorbitán esterificado con ácidos grasos polioxietilénicos, éteres grasos de polioxietileno, ésteres grasos de polioxietileno, ácidos grasos, ácidos grasos sulfatados, ácidos grasos fosfatados, sulfosuccinatos, tensioactivos anfóteros, poloxámeros no iónicos, meroxapoles no iónicos, derivados del petróleo, aminas alifáticas, derivados de polisiloxano, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, laureth-4, dilaurato de PEG-2, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, cocoanfopropionato, poloxámero 188, meroxapol 258, trietanolamina, dimeticona, polisorbato 60, monoestearato de sorbitán, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos.

- 20 25 En algunas realizaciones, los tensioactivos no iónicos utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, fosfolípidos, polí(óxido de etileno) de alquilo, poloxámeros, polisorbatos, dioctilsulfosuccinato de sodio, Brij™-30 (Laureth-4), Brij™-58 (Ceteth-20) y Brij™-78 (Steareth-20), Brij™-721 (Steareth-21), Crillet-1 (Polisorbato 20), Crillet-2 (Polisorbato 40), Crillet-3 (Polisorbato 60), Crillet-45 (Polisorbato 80), Myrj-52 (Esterato de PEG-40), Myrj-53 (Esterato de PEG-50), Pluronic™ F77 (Poloxámero 217), Pluronic™ F87 (Poloxámero 237), Pluronic™ F98 (Poloxámero 288), Pluronic™ L62 (Poloxámero 182), Pluronic™ L64 (Poloxámero 184), Pluronic™ F68 (Poloxámero 188), Pluronic™ L81 (Poloxámero 231), Pluronic™ L92 (Poloxámero 282), Pluronic™ L101 (Poloxámero 331), Pluronic™ P103 (Poloxámero 333), Pluracare™ F 108 NF (Poloxámero 338) y Pluracare™ F 127 NF (Poloxámero 407) y combinaciones de los mismos. Los polímeros de Pluronic™ son adquiribles en el mercado de BASF, EE.UU. y Alemania.

- 30 35 En ciertas realizaciones, los tensioactivos aniónicos utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio (SDS), laurilsulfato de amonio, sales de sulfato de alquilo, sulfonato de alquilbenceno y combinaciones de los mismos.

- 40 45 En algunas realizaciones, los tensioactivos catiónicos utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, otras sales de alquiltrimetilamonio, cloruro de cetipiridinio, sebo polietoxilado y combinaciones de los mismos.

- 50 55 En ciertas realizaciones, los espesantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, polisacáridos naturales, polímeros semisintéticos, polímeros sintéticos y combinaciones de los mismos. Los polisacáridos naturales incluyen, a modo de ejemplo no limitante, goma arábiga, agar, alginatos, carragenano, goma guar, goma arábiga, goma tragacanto, pectinas, dextrano, goma gellan y gomas de xantano. Los polímeros semisintéticos incluyen, a modo de ejemplo no limitante, ésteres de celulosa, almidones modificados, celulosas modificadas, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa. Los polímeros sintéticos incluyen, a modo de ejemplo no limitante, polioxialquilenos, alcohol polivinílico, poliacrilamida, poliacrilatos, carboxipolimetileno (carbómero), polivinilpirrolidona (povidonas), acetato de polivinilo, polietilenglicoles y poloxámero. Otros espesantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, isoestearato de polioxietilenglicol, alcohol cetílico, isoestearato de Poliglicol 300, propilenglicol, colágeno, gelatina y ácidos grasos (por ejemplo, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmitíco, ácido esteárico, ácido palmitoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido oleico y similares).

- 60 65 En algunas realizaciones, los agentes quelantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sales del mismo, fosfatos y combinaciones del mismo.

En algunas realizaciones, la concentración del agente o agentes quelantes utilizados en las formulaciones rectales descritas en el presente documento es una concentración adecuada, por ejemplo, aproximadamente el 0,1 %, el 0,15 %, el 0,2 %, el 0,25 %, el 0,3 %, el 0,4 % o el 0,5 % (p/v).

En algunas realizaciones, los conservantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, parabenos, palmitato de ascorbilo, ácido benzoico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorobutanol, etilendiamina, etilparabeno, metilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, monotioglicerol, fenol, alcohol feniletílico, propilparabeno, benzoato de sodio, propionato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, ácido sóblico, dióxido de azufre, ácido maleico, galato de propilo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, ácido sóblico, sorbitol de potasio, clorobutanol, fenoxyetanol, cloruro de cetilpiridinio, nitrato fenilmercúrico, timerosal y combinaciones de los mismos.

- 5 En ciertas realizaciones, los antioxidantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, oxígeno, quinonas, hidroquinona de *t*-butilo, ácido eritóblico, aceite de oliva (*olea europea*), pentetato de pentasodio, ácido pentético, tocoferol, acetato de tocopherol y combinaciones de los mismos.
- 10 En ciertas realizaciones, la concentración del antioxidante o antioxidantes utilizados en las formulaciones rectales descritas en el presente documento es suficiente para lograr un resultado deseado, por ejemplo, aproximadamente el 0,1 %, el 0,15 %, el 0,2 %, el 0,25 %, el 0,3 %, el 0,4 % o el 0,5 % (p/v).

- 15 20 En ciertas realizaciones, la concentración del antioxidante o antioxidantes utilizados en las formulaciones rectales descritas en el presente documento es suficiente para lograr un resultado deseado, por ejemplo, aproximadamente el 0,1 %, el 0,15 %, el 0,2 %, el 0,25 %, el 0,3 %, el 0,4 % o el 0,5 % (p/v).
- 25 La agentes lubricantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, la grasa o el aceite naturales o sintéticos (por ejemplo, un tris-glicerato de ácido graso y similares). En algunas realizaciones, los agentes lubricantes incluyen, a modo de ejemplo no limitante, la glicerina (también llamada glicerina, glicerol, 1,2,3-propanotriol y trihidroxipropano), polietenglicoles (PEG), polipropilenglicol, poliisobuteno, óxido de polietileno, ácido behénico, alcohol behenílico, sorbitol, manitol, lactosa, polidimetilsiloxano y combinaciones de los mismos.

- 30 35 En ciertas realizaciones, se utilizan polímeros mucoadhesivos y/o bioadhesivos en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento como agentes para inhibir la absorción del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos a través de la mucosa rectal o colónica. Los polímeros bioadhesivos o mucoadhesivos incluyen, a modo de ejemplo no limitante, hidroxipropilcelulosa, homopolímeros de óxido de polietileno, copolímeros de éter polivinílico-ácido maleico, metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa, policarbofilo, polivinilpirrolidona, carbopol, poliuretanos, copolímeros de óxido de polietileno-óxido de polipropileno, carboximetilcelulosa de sodio, polietileno, polipropileno, lectinas, goma de xantano, alginatos, alginato de sodio, ácido poliacrílico, quitosano, derivados del ácido hialurónico y ésteres de los mismos, homopolímero de acetato de vinilo, policarbofilo de calcio, gelatina, gomas naturales, goma karaya, goma tragacanto, algina, quitosano, almidones, pectinas y combinaciones de los mismos.

- 40 45 En algunas realizaciones, los tampones/agentes ajustadores del pH utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitante, el ácido fosfórico, fosfato de sodio o de potasio monobásico, trietanolamina (TRIS), BICINE, HEPES, Trizma, glicina, histidina, arginina, lisina, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico, carbonato, bicarbonato, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico, ácido acético, acetato, ácido cítrico, citrato de sodio anhídrico, citrato de sodio dihidrato y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, se añade un ácido o una base para ajustar el pH. Los ácidos o bases adecuadas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, el HCl, NaOH y KOH.

- 50 En ciertas realizaciones, la concentración del agente o agentes tamponadores utilizados en las formulaciones rectales descritas en el presente documento es suficiente para lograr o mantener un pH fisiológicamente deseable, por ejemplo, aproximadamente el 0,1 %, el 0,2 %, el 0,3 %, el 0,4 %, el 0,5 %, el 0,6 %, el 0,8 %, el 0,9 % o el 1,0 % (p/p).
- 55 Los modificadores de la tonicidad utilizados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, el cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de sodio, manitol, sorbitol o glucosa.

- 55 Dispositivos**
- 60 65 En ciertos aspectos de los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento, se utiliza un dispositivo para la administración rectal de las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento (por ejemplo, los geles rectales, las espumas rectales, los enemas y los supositorios descritos en el presente documento). En ciertas realizaciones, los geles rectales o los enemas rectales se administran utilizando una bolsa o una jeringa, mientras que las espumas rectales se administran utilizando un envase presurizado.

- En ciertas realizaciones, se utiliza un sistema de perfusión para administrar por vía rectal las composiciones y/o formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el sistema comprende un tubo rodeado por una membrana semipermeable que se inserta por vía rectal, y una solución que contiene una composición descrita en el presente documento se bombea en la membrana. En ciertas realizaciones, la membrana se

expande para ponerse en contacto con las paredes rectales y/o del colónicas, en donde los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos perfunden desde el interior de la membrana hacia el exterior. En ciertas realizaciones, la solución se hace recircular como un sistema de perfusión continua.

5 ***Administración Oral para Liberación Colónica***

En ciertos aspectos, la composición o formulación que contiene uno o más agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos se administra oralmente para la liberación local de un ASBTI, un agonista de TGR5 o un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en el colon y/o el recto. Las formas de dosificación unitarias de dichas composiciones incluyen una píldora, un comprimido o una cápsula formulados para la liberación entérica en el colon. En ciertas realizaciones, dichas píldoras, comprimidos o cápsulas contienen las composiciones descritas en el presente documento inmovilizadas o incluidas en microesferas. En algunas realizaciones, las microesferas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, micronúcleos de quitosano, cápsulas de HPMC y microesferas butirato de acetato de celulosa (CAB). En ciertas realizaciones, las formas de dosificación orales se preparan utilizando métodos convencionales conocidos por aquellos expertos en el campo de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los comprimidos se fabrican utilizando procedimientos y equipos convencionales de procesamiento de comprimidos. Un método ejemplar para la formación de comprimidos es mediante la compresión directa de una composición pulverulenta, cristalina o granular que contiene el agente o agentes activos, solos o en combinación con uno o más vehículos, aditivos o similares. En realizaciones alternativas, los comprimidos se preparan utilizando procesos de granulación por vía húmeda o de granulación por vía seca. En algunas realizaciones, los comprimidos se moldean en lugar de comprimirse, partiendo de un material húmedo o de otra manera manejable.

En ciertas realizaciones, los comprimidos preparados para la administración oral contienen diversos excipientes, incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, cargas, estabilizantes, tensioactivos, conservantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y similares. En algunas realizaciones, los aglutinantes se utilizan para transmitir cualidades cohesivas a un comprimido, garantizando que el comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, el almidón (incluyendo el almidón de maíz y el almidón pregelatinizado), la gelatina, los azúcares (incluyendo la sacarosa, la glucosa, la dextrosa y la lactosa), el polietilenglicol, el propilenglicol, las ceras y las gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, polímeros celulosicos (incluyendo la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetylcelulosa, la metilcelulosa, la etilcelulosa, la hidroxietilcelulosa y similares), Vee gum y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, los diluyentes se utilizan para aumentar la masa del comprimido de modo que se proporcione un comprimido de tamaño práctico. Los diluyentes adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, el fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, azúcar en polvo y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, los lubricantes se utilizan para facilitar la fabricación del comprimido; los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, aceites vegetales tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cacao, glicerina, esteárate de magnesio, esteárate de calcio, ácido esteárico y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los disgregantes se utilizan para facilitar la disgregación del comprimido, e incluyen, a modo de ejemplo no limitante, almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas, polímeros reticulados y combinaciones de los mismos. Las cargas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, materiales tales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo y celulosa microcristalina, así como materiales solubles tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio y sorbitol. En ciertas realizaciones, los estabilizadores se utilizan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición de fármacos que incluyen, a modo de ejemplo, las reacciones oxidativas. En ciertas realizaciones, los tensioactivos son agentes de superficie activa aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos.

En algunas realizaciones, los ASBTI, los agonistas del TGR5 o los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos descritos en el presente documento se administran por vía oral en asociación con un vehículo adecuado para la liberación de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos en el tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el íleon distal, el colon y/o el recto).

En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende un ASBTI, un agonista del TGR5 o un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en asociación con una matriz (por ejemplo, una matriz que comprende hipromelosa) que permite la liberación controlada de un agente activo en la parte distal del íleon y/o el colon. En algunas realizaciones, una composición comprende un polímero que es sensible al pH (por ejemplo, una matriz MMX™ de Cosmo Pharmaceuticals) y permite la liberación controlada de un agente activo en la parte distal del íleon. Los ejemplos de dichos polímeros sensibles al pH adecuados para la liberación controlada incluyen y no se limitan a polímeros poliacríticos (por ejemplo, polímeros aniónicos de ácido metacrílico y/o ésteres del ácido metacrílico, por ejemplo, los polímeros Carbopol®) que comprenden grupos ácidos (por ejemplo, -COOH, -SO₃H) y se hinchan al pH básico del intestino (por ejemplo, un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8). En algunas realizaciones, una composición adecuada para la liberación controlada en el íleon distal comprende un agente activo en micropartículas (por ejemplo, un agente activo micronizado). En algunas realizaciones, un núcleo polí(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que no se degrada enzimáticamente es adecuado para la liberación de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar) en el íleon distal. En algunas realizaciones, una forma de dosificación que comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos

enteroendocrinos (por ejemplo, un ácido biliar) se recubre con un polímero entérico (por ejemplo, Eudragit® S-100, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, polímeros aniónicos de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico o similares) para la liberación específica de sitio en el íleon distal y/o el colon. En algunas realizaciones, los sistemas activados por bacterias son adecuadas para la liberación dirigida a la parte distal del íleon. Los ejemplos de sistemas activados por microflora incluyen formas de dosificación que comprenden pectina, galactomanano, y/o hidrogeles azoicos y/o conjugados de glucósidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, β -D-xilopiranósido o similares) del agente activo. Los ejemplos de enzimas de la microflora gastrointestinal incluyen glucosidasas bacterianas tales como, por ejemplo, D-galactosidasa, β -D-glucosidasa, α -L-arabinofuranosidasa, β -D-xilopiranosidasa o similares.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen opcionalmente un compuesto terapéutico adicional descrito en el presente documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un vehículo, aglutinante, agente de carga, agente suspensor, agente saborizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante compatibles o una o más combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a edición (2000), se proporciona un recubrimiento pelicular alrededor de la formulación del compuesto de Fórmula I. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de una partícula y algunas o todas las partículas del compuesto se recubren. En ciertas realizaciones, algunas o todas las partículas de un compuesto descrito en el presente documento están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto descrito en el presente documento no están microencapsuladas y están sin recubrir.

En ciertas realizaciones, una formulación oral para su uso en cualquier método descrito en el presente documento es, por ejemplo, un ASBTI o un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en asociación con un secuestrador de ácidos biliares lábil. Un secuestrador de ácidos biliares lábil es un secuestrador de ácidos biliares con una afinidad lábil por los ácidos biliares. En ciertas realizaciones, un secuestrador de ácidos biliares descrito en el presente documento es un agente que secuestra (por ejemplo, absorbe o se carga con) un ácido biliar, y/o las sales del mismo.

En realizaciones específicas, el secuestrador de ácidos biliares lábil es un agente que secuestra (por ejemplo, absorbe o se carga con) un ácido biliar, y/o las sales del mismo y libera al menos una porción del ácido biliar absorbido o cargado, y/o las sales del mismo en el tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el colon, el colon ascendente, el colon sigmoide, el colon distal, el recto o cualquier combinación de los mismos). En ciertas realizaciones, el secuestrador de ácidos biliares lábil es un secuestrador de ácidos biliares dependiente de enzimas. En realizaciones específicas, la enzima es una enzima bacteriana. En algunas realizaciones, la enzima es una enzima bacteriana que se encuentra en alta concentración en el colon o el recto humanos en relación con la concentración que se encuentra en el intestino delgado. Los ejemplos de sistemas activados por microflora incluyen formas de dosificación que comprenden pectina, galactomanano, y/o hidrogeles azoicos y/o conjugados de glucósidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, β -D-xilopiranósido o similares) del agente activo. Los ejemplos de enzimas de la microflora gastrointestinal incluyen glucosidasas bacterianas tales como, por ejemplo, D-galactosidasa, β -D-glucosidasa, α -L-arabinofuranosidasa, β -D-xilopiranosidasa o similares. En algunas realizaciones, el secuestrador de ácidos biliares lábil es un secuestrador de ácidos biliares dependiente del tiempo (es decir, el secuestrador de ácidos biliares secuestra el ácido biliar y/o las sales del mismo y después de un tiempo libera al menos una porción del ácido biliar y/o las sales del mismo. En algunas realizaciones, un secuestrador de ácidos biliares dependiente del tiempo es un agente que se degrada en un entorno acuoso en el tiempo. En ciertas realizaciones, un secuestrador de ácidos biliares lábil descrito en el presente documento es un secuestrador de ácidos biliares que tiene una baja afinidad por el ácido biliar y/o las sales del mismo, permitiendo así que el secuestrador de ácidos biliares continúe secuestrando los ácidos biliares y/o las sales de los mismos en un entorno donde los ácidos biliares y/o las sales de los mismos están presentes en alta concentración y los libere en un entorno en el que los ácidos biliares y/o las sales de los mismos están presentes en una concentración relativa más baja. En algunas realizaciones, el secuestrador de ácidos biliares lábil tiene una alta afinidad por un ácido biliar primario y una baja afinidad por un ácido biliar secundario, permitiendo que el secuestrador de ácidos biliares secuestre un ácido biliar primario o una sal del mismo y posteriormente libere un ácido biliar secundario o una sal del mismo a medida que el ácido biliar primario o la sal del mismo se convierte (por ejemplo, se metaboliza) en el ácido biliar secundario o la sal del mismo. En algunas realizaciones, el secuestrador de ácidos biliares lábil es un secuestrador de ácidos biliares dependiente del pH. En algunas realizaciones, el secuestrador de ácidos biliares dependiente del pH tiene una alta afinidad por los ácidos biliares a un pH de 6 o inferior y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 6. En ciertas realizaciones, el secuestrador de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH por encima de 6.

En algunas realizaciones, los secuestradores de ácidos biliares lábiles descritos en el presente documento incluyen cualquier compuesto, por ejemplo, un compuesto macroestructurado, que pueda secuestrar ácidos biliares y/o sales de los mismos a través de cualquier mecanismo adecuado. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los secuestradores de ácidos biliares secuestran ácidos biliares y/o sales de los mismos a través de interacciones iónicas, interacciones polares, interacciones estáticas, interacciones hidrófobas, interacciones lipófilas, interacciones hidrófilas, interacciones estéricas o similares. En ciertas realizaciones, los compuestos macroestructurados secuestran ácidos

biliares y/o secuestradores atrapando los ácidos biliares y/o las sales de los mismos en los bolsillos de los compuestos macroestructurados y, opcionalmente, mediante otras interacciones, tales como las descritas anteriormente. En algunas realizaciones, los secuestradores de ácidos biliares (por ejemplo, los secuestradores de ácidos biliares lábiles) incluyen, a modo de ejemplo no limitante, la lignina, lignina modificada, polímeros, polímeros policatiónicos y copolímeros, polímeros y/o copolímeros que comprenden cualesquier uno o más restos de N-alquenilo-N-alquilamina; uno o más restos de N,N,N-trialquil-N-(N'-alquenilamino)alquil-azanio; uno o más restos de N,N,N-trialquil-N-alquenil-azanio; uno o más restos de alquenil-amina; o una combinación de los mismos o cualquier combinación de los mismos.

10 *Enlace covalente del fármaco con un vehículo*

En algunas realizaciones, las estrategias utilizadas para la liberación dirigida al colon incluyen, a modo de ejemplo no limitante, el enlace covalente del ASBTI y/o los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos con un vehículo, el recubrimiento de la forma de dosificación con un polímero sensible al pH para la liberación tras alcanzar el entorno de pH del colon, la utilización de polímeros sensibles a la oxidorreducción, la utilización de una formulación de liberación en el tiempo, la utilización de recubrimientos que se degradan específicamente por las bacterias del colon, el uso de un sistema bioadhesivo y el uso de sistemas de liberación de fármacos controlados osmóticamente.

20 En ciertas realizaciones, dicha administración oral de una composición que contiene un ASBTI y/o un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descritos en el presente documento implica el enlace covalente con un vehículo en donde tras la administración oral el resto unido permanece intacto en el estómago y el intestino delgado. Tras entrar en el colon el enlace covalente se rompe por el cambio en el pH, las enzimas, y/o la degradación por la microflora intestinal. En ciertas realizaciones, el enlace covalente entre el ASBTI y/o el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y el vehículo incluye, a modo de ejemplo no limitante, el enlace azoico, los conjugados de glucósidos, los conjugados de glucurónidos, los conjugados de ciclodextrina, los conjugados de dextrano y los conjugados de aminoácidos (alta hidrofilia y larga longitud de cadena del aminoácido del vehículo).

30 *Recubrimiento con polímeros: polímeros sensibles al pH*

En algunas realizaciones, las formas de dosificación orales descritas en el presente documento están recubiertas con un recubrimiento entérico para facilitar la liberación de un ASBTI y/o un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en el colon y/o el recto. En ciertas realizaciones, un recubrimiento entérico es uno que permanece intacto en el entorno de pH bajo del estómago, pero se disuelve fácilmente cuando se alcanza el pH de disolución óptimo del recubrimiento particular que depende de la composición química del recubrimiento entérico. El espesor del recubrimiento dependerá de las características de solubilidad del material de recubrimiento. En ciertas realizaciones, los espesores de recubrimiento utilizados en dichas formulaciones descritas en el presente documento van desde aproximadamente 25 µm a aproximadamente 200 µm.

40 En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento están recubiertas de manera que un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos de la composición o formulación se libera en el colon y/o el recto sin absorberse en la parte superior del intestino. En una realización específica, la liberación específica en el colon y/o el recto se consigue mediante el recubrimiento de la forma de dosificación con polímeros que se degradan solo en el entorno de pH del colon. En realizaciones alternativas, la composición se recubre con un recubrimiento entérico que se disuelve en el pH de los intestinos y una matriz en la capa exterior que se erosiona lentamente en el intestino. En algunas de dichas realizaciones, la matriz se erosiona lentamente hasta que solo queda una composición de núcleo que comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (y, en algunas realizaciones, un inhibidor de la absorción del agente) y el núcleo se libera en el colon y/o el recto.

50 En ciertas realizaciones, los sistemas dependientes de pH aprovechan el pH que aumenta progresivamente a lo largo del tracto gastrointestinal humano (TGI) desde el estómago (pH de 1-2 que aumenta a 4 durante la digestión), el intestino delgado (pH 6-7) en el sitio de la digestión y 7-8 en el íleon distal. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación para la administración oral de las composiciones descritas en el presente documento están recubiertas con un polímero o polímeros sensibles al pH para proporcionar la liberación retardada y proteger los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos del fluido gástrico. En ciertas realizaciones, dichos polímeros han de ser capaces de soportar los valores de pH inferiores del estómago y de la parte proximal del intestino delgado, pero desintegrarse en el pH neutro o ligeramente alcalino del íleon terminal y/o la unión ileocecal. Por tanto, en ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende un recubrimiento, comprendiendo el recubrimiento un polímero sensible al pH. En algunas realizaciones, los polímeros utilizados para la dirección al colon y/o al recto incluyen, a modo de ejemplo no limitante, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit L-30D, Eudragit FS-30D, Eudragit L100-55, ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa 50, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa 55, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral adecuadas para la liberación en el colon y/o el recto comprenden un recubrimiento que tiene un polímero biodegradable y/o degradable por bacterias o polímeros que se degradan por la microflora (bacterias) del colon. En dichos sistemas biodegradables los polímeros adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitante, polímeros azoicos, poliuretanos segmentados de tipo lineal que contienen

5 grupos azo, poligalactomananos, pectina, dextrano reticulado con glutaraldehído, polisacáridos, amilosa, goma guar, pectina, quitosano, inulina, ciclodextrinas, sulfato de condroitina, dextranos, goma de algarroba, sulfato de condroitina, quitosano, poli(caprolactona), ácido poliláctico y ácido poliláctico-co-glicólico.

10 En ciertas realizaciones de dicha administración oral de composiciones que contienen uno o más ASBTI y/o agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos descritos en el presente documento, las composiciones se liberan en el colon sin absorberse en la parte superior del intestino mediante el recubrimiento de las formas de dosificación con polímeros sensibles a la oxidorreducción que se degradan por la microflora (bacterias) del colon. En dichos sistemas biodegradables dichos polímeros incluyen, a modo de ejemplo no limitante, polímeros sensibles a la oxidorreducción que contienen un enlace azoico y/o disulfuro en la cadena principal.

15 15 En algunas realizaciones, las composiciones formuladas para la liberación en el colon y/o el recto se formulan para la liberación en el tiempo. En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación en el tiempo resisten el ambiente ácido del estómago, retrasando así la liberación de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos hasta que la forma de dosificación entra en el colon y/o el recto.

20 20 En ciertas realizaciones, las formulaciones de liberación en el tiempo descritas en el presente documento comprenden una cápsula (que comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y un inhibidor de la absorción opcional) con tapón de hidrogel. En ciertas realizaciones, la cápsula y el tapón de hidrogel están cubiertos por una capa hidrosoluble y toda la unidad se recubre con un polímero entérico. Cuando la cápsula entra en el intestino delgado se disuelve el recubrimiento entérico y el tapón hidrogel se hincha y se desplaza desde la cápsula después de un período de tiempo y la composición se libera de la cápsula. La cantidad de hidrogel se utiliza para ajustar el período de tiempo para la liberación de los contenidos.

30 30 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende un recubrimiento de múltiples capas, en donde el recubrimiento comprende diferentes capas de polímeros que tienen diferentes sensibilidades al pH. Como la forma de dosificación recubierta se mueve a lo largo del TGI las diferentes capas se disuelven en función del pH con el que se encuentra. Los polímeros utilizados en dichas formulaciones incluyen, a modo de ejemplo no limitante, polimetacrilatos con características de disolución por pH apropiadas, Eudragit® RL y Eudragit® RS (capa interna) y Eudragit® FS (capa externa). En otras realizaciones, la forma de dosificación es un comprimido con recubrimiento entérico que tiene una cubierta exterior de hidroxipropilcelulosa o succinato de acetato de hidroxipropilmetylcelulosa (HPMCAS).

40 40 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende una capa con ftalato de butirato de celulosa, ftalato de hidrógeno de celulosa, ftalato de propionato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, acetato de hidroxipropilmetylcelulosa, succinato de dioxipropilmetylcelulosa, carboximetiletilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetylcelulosa, polímeros y copolímeros formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico y combinaciones de los mismos.

45 **Terapia de combinación**

50 50 En ciertos casos, en el presente documento se proporcionan composiciones y/o terapias de combinación que comprenden cualquier compuesto descrito en el presente documento y un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un potenciador de péptidos endocrinos de células L. En algunos casos, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador del GLP-1. En algunas realizaciones, el potenciador del GLP-1 es el GLP-1, un potenciador de la secreción de GLP-1, un inhibidor de la degradación de GLP-1, los similares o una combinación de los mismos. En ciertos casos, la concentración de GLP-1 potenciada proporciona una reducción de la ingesta de alimentos y/o una reducción del vaciamiento gástrico en sujetos humanos.

55 55 En algunas realizaciones, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador del GLP-2. En ciertos casos, el potenciador del GLP-2 es el GLP-2, un potenciador de la secreción de GLP-2, un inhibidor de la degradación de GLP-2, los similares o una combinación de los mismos. En ciertos casos, la secreción de GLP-2 potenciada inhibe el vaciamiento gástrico y reduce la permeabilidad intestinal. En algunos casos, la secreción de GLP-2 potenciada inhibe la secreción de ácido gástrico. En algunos casos, la secreción de GLP-2 potenciada reduce o previene la inflamación del tracto gastrointestinal (enteritis gastrointestinal). En algunos casos, la secreción de GLP-2 potenciada regenera y/o cura la lesión de los tejidos gastrointestinales (por ejemplo, la enteritis por radiación).

60 60 En algunos casos, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador del PYY. En algunos casos, la secreción de PYY potenciada proporciona una reducción en la sensación de hambre. En algunos casos, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador de la oxintomodulina. En algunos casos, la secreción de oxintomodulina potenciada inhibe la secreción gástrica estimulada por la comida.

Moduladores del receptor TGR5

En algunos casos, el agente terapéutico adicional modula los receptores de ácidos biliares en el lumen gastrointestinal. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional actúa como agonista o agonista parcial de los receptores de ácido biliares (por ejemplo, los receptores TGR5 o los receptores del farnesoide-x) en el tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un análogo de ácidos biliares. En ciertos casos, el agente terapéutico adicional es un agonista del TGR5. En ciertos casos, la administración de un agonista del TGR5 en combinación con cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento potencia la secreción de péptidos enteroendocrinos de las células L. Los moduladores del TGR5 (por ejemplo, los agonistas) incluyen, y no se limitan a, los compuestos descritos en el documento WO 2008/091540, el documento WO 2008/067219 y la Solicitud de los EE.UU. Nº 2008/0221161.

Biguanidas

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una biguanida. En algunos casos, las biguanidas reducen los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de glucosa. Los ejemplos de biguanidas incluyen y no se limitan a la metformina, buformina, fenformina, proguanilo o similares.

Miméticos de incretinas

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un mimético de incretinas. En algunas realizaciones, un mimético de incretinas aumenta la respuesta pancreática a la ingestión de alimentos. En algunos casos, la administración de un mimético de incretinas en combinación con cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento disminuye los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de glucosa. Los ejemplos de miméticos de incretinas incluyen y no se limitan a la exenatida (Byetta®).

Una terapia que se utiliza actualmente para el tratamiento de la diabetes es una inyección subcutánea de exenatida (Byetta®). En algunas realizaciones, una combinación oral de un ASBTI y un inhibidor de la DPP-IV es igual o más eficaz que una inyección de exenatida en la reducción de los niveles plasmáticos de glucosa. En algunas realizaciones, una combinación oral de un ASBTI y un inhibidor de la DPP-IV reduce o elimina la incomodidad asociada a las inyecciones de medicamentos hipoglucemiantes.

Tiazolidindionas

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una tiazolidindiona. En algunos casos las tiazolidindionas revierten la resistencia a la insulina y disminuyen los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de glucosa. Los ejemplos de tiazolidindionas incluyen y no se limitan a la rosiglitazona (Avandia), pioglitazona (Actos), troglitazona (Rezulin), MCC-555, rivoglitzona, ciglitazona o similares.

Péptidos enteroendocrinos

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un péptido enteroendocrino. En algunas realizaciones, los péptidos enteroendocrinos revierten la resistencia a la insulina y disminuyen los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de glucosa. Los ejemplos de péptidos enteroendocrinos que se administran como agentes terapéuticos adicionales incluyen y no se limitan al GLP-1 o los análogos del GLP-1 tales como Taspoglutide® (Ipsen) o similares.

Terapia de combinación con un ASBTI y un inhibidor de la DPP-IV

En realizaciones específicas, el agente terapéutico adicional inhibe la degradación de péptidos enteroendocrinos de las células L. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la DPP-IV. En ciertos casos, la administración de un ASBTI a un individuo que lo necesita potencia la secreción de GLP-1; la administración de un inhibidor de la DPP-IV en combinación con el ASBTI reduce o inhibe la degradación del GLP-1 prolongando de este modo el beneficio terapéutico de los niveles potenciados de GLP-1. En algunas realizaciones, la administración de un ASBTI reduce el peso de un individuo. En algunas realizaciones, la administración de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV reduce el peso de un individuo.

Otra terapia que es el estándar de cuidado actual para el tratamiento de la diabetes es una combinación de metformina y sitagliptina (Janumet®). A dosis de 0, 3, 30, 100, 300 mg/kg de metformina en combinación con 30 mg/kg de sitagliptina, las reducciones de las concentraciones plasmáticas de glucosa se observan desde 3 horas hasta aproximadamente 6 horas después de la dosis (Figura 3). En algunas realizaciones, una combinación de un ASBTI y sitagliptina mantiene las concentraciones plasmáticas de glucosa reducidos durante un período de tiempo más largo (por ejemplo, al menos 24 horas) en comparación con una combinación de metformina y sitagliptina (aproximadamente 6 horas) (Figuras 1 y 2). En algunos casos, la terapia con ASBTI elimina los efectos secundarios asociados a la terapia con metformina y/o a la terapia con un inhibidor de la DPP-IV.

Los inhibidores de la DPP-IV adecuados para su uso con los métodos descritos en el presente documento incluyen y no están limitados a (2S)-1-{2-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrilo (vildagliptina), (3R)-3-amino-1-[9-(trifluorometil)-1,4,7,8-tetrazabiciclo[4.3.0]nona-6,8-dien-4-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona (sitagliptina), (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (saxagliptina) y 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il}metil)benzonitrilo (alogliptina).

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 30 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 20 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 1,5 veces a aproximadamente 10 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 2 veces a aproximadamente 8 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 2 veces a aproximadamente 6 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunos casos, un aumento del nivel de GLP-1 de desde aproximadamente 2 veces a aproximadamente 3 veces después de la administración de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI en combinación con el inhibidor de la DPP-IV se asocia a un efecto antidiabético. En algunos casos, un aumento del nivel de GLP-1 de desde aproximadamente 3 veces a aproximadamente 8 veces después de la administración de un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV se asocia a la reducción de la ingesta de alimentos y/o a la inducción de saciedad y/o pérdida de peso.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 % o al menos el 80 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en al menos el 20 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en al menos el 30 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en al menos el 40 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar durante un período de tiempo más largo (por ejemplo, de al menos 24 horas) en comparación con la reducción en los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar tras la administración de metformina en combinación con un inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de una dosis única de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV mantiene los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar reducidos durante al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 14 horas, al menos 16 horas, al menos 18 horas, al menos 20 horas, al menos 24 horas, al menos 30 horas, al menos 36 horas o al menos 48 horas en comparación con la reducción de los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar tras la administración de una sola dosis de metformina en combinación con un inhibidor de la DPP-IV.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV da como resultado niveles más bajos de ácidos biliares intraenterocíticos en un individuo en comparación con los niveles de ácidos biliares intraenterocíticos en un individuo que padece enterocolitis necrotizante. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV da como resultado niveles más bajos de necrosis y/o daño en la arquitectura ileal de un individuo en comparación con los niveles de necrosis y/o daño en la arquitectura ileal de un individuo que padece enterocolitis necrotizante. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV da como resultado niveles más altos de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo en comparación con los niveles de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo normal. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un ASBTI en combinación con un inhibidor de la DPP-IV da como resultado niveles más altos de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo sometido a una terapia con metformina y/o un inhibidor de la DPP-IV.

Terapia de combinación con un ASBTI, derivación biliar y un inhibidor de la DPP-IV

En algunas realizaciones, un ASBTI se administra en combinación con un inhibidor de la DPP-IV y/o una derivación biliar. Los ejemplos de derivaciones biliares incluyen y no se limitan a las derivaciones que se describen en el documento WO 2007/0050628, la divulgación de las derivaciones biliares descritas en la misma se incorpora en el presente documento por referencia. En algunas de dichas realizaciones, una derivación biliar moviliza los ácidos biliares al íleon distal y/o el recto y/o el colon aumentando de este modo la concentración de ácidos biliares en las proximidades de las células L presentes en la porción distal del tracto gastrointestinal. En algunos casos dicho aumento de la concentración de ácidos biliares en las proximidades de las células L aumenta la secreción de GLP-1 por las células L induciendo de este modo la saciedad y/o la reducción del hambre y/o la pérdida de peso y/o la reducción de los niveles plasmáticos de glucosa o cualquier combinación de los mismos.

Un ASBTI y un segundo principio activo se utilizan de manera que la combinación se presenta en una cantidad terapéuticamente eficaz. Esta cantidad terapéuticamente eficaz surge de la utilización de una combinación de un ASBTI y el otro principio activo (por ejemplo, un inhibidor de la DPP-IV) en donde cada uno se utiliza en una cantidad terapéuticamente eficaz o en virtud de efectos aditivos o sinérgicos derivados del uso combinado, también puede utilizarse cada uno en una cantidad terapéuticamente eficaz subclínica, es decir, una cantidad que, si se utiliza sola, proporciona una eficacia reducida para los efectos terapéuticos señalados en el presente documento, siempre que el uso combinado sea terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, el uso de una combinación de un ASBTI y cualquier otro principio activo como se describe en el presente documento abarca combinaciones en las que se presenta en una cantidad terapéuticamente eficaz del ASBTI o el otro principio activo y el otro está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz subclínica, siempre que el uso combinado sea terapéuticamente eficaz debido a sus efectos aditivos o sinérgicos. Como se utiliza en el presente documento, el término "efecto aditivo" describe el efecto combinado de dos (o más) agentes farmacéuticamente activos que es igual a la suma del efecto de cada agente administrado solo. Un efecto sinérgico es uno en el que el efecto combinado de dos (o más) agentes farmacéuticamente activos es mayor que la suma del efecto de cada agente administrado solo. Cualquier combinación adecuada de un ASBTI con uno o más de los otros principios activos mencionados anteriormente y opcionalmente con una o más de otras sustancias farmacológicamente activas se contemplan dentro del alcance de los métodos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, la elección particular de los compuestos depende del diagnóstico de los médicos y su criterio sobre la afección de la persona y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos opcionalmente se administran de forma concurrente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, el estado del individuo y la elección real de los compuestos utilizados. En ciertos casos, la determinación del orden de administración y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, se basa en una evaluación de la enfermedad a tratar y del estado del individuo.

En algunas realizaciones, las dosificaciones terapéuticamente eficaces varían cuando los fármacos se utilizan en combinaciones de tratamientos. Los métodos para determinar experimentalmente las dosificaciones de fármacos terapéuticamente eficaces y otros agentes para su uso en pautas de tratamiento de combinación se describen en la bibliografía.

En algunas realizaciones de las terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se trata y así sucesivamente. Además, cuando se coadministra con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en el presente documento se administra opcionalmente ya sea simultáneamente con el agente o agentes biológicamente activos, o secuencialmente. En ciertos casos, si se administra secuencialmente, el médico decidirá sobre la secuencia apropiada del compuesto terapéutico descrito en el presente documento en combinación con el agente terapéutico adicional.

Los agentes terapéuticos múltiples (al menos uno de los cuales es un compuesto terapéutico descrito en el presente documento) se administran opcionalmente en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si se administran simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan opcionalmente en una sola forma, unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, ya sea como una sola píldora o como dos píldoras separadas). En ciertos casos, uno de los agentes terapéuticos se proporciona opcionalmente en dosis múltiples. En otros casos, ambos se proporcionan opcionalmente como dosis múltiples. Si no se administran simultáneamente, el tiempo entre las dosis múltiples es cualquier momento adecuado, por ejemplo, desde más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, la combinación de métodos, composiciones y formulaciones no se limita al uso de solo dos agentes; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas (incluyendo dos o más compuestos descritos en el presente documento).

En ciertas realizaciones, una pauta posológica para tratar, prevenir o mejorar la afección o afecciones para las que se busca alivio, se modifica en acuerdo con varios factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del sujeto. Así, en diversas realizaciones, la pauta posológica realmente empleada varía y se desvía de las pautas posológicas expuestas en el presente documento.

En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación descrita en el presente documento se proporcionan dentro de una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a la administración sustancialmente simultánea. En ciertas realizaciones, los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación se administran secuencialmente, administrándose cualquiera de los compuestos mediante una pauta que requiere la administración en dos etapas. En algunas realizaciones, la pauta de administración en dos etapas requiere la administración secuencial de los agentes activos o la administración espaciada de los agentes activos por separado. En ciertas realizaciones, el período de tiempo entre las etapas de administración múltiple varía, a modo de ejemplo no limitante, desde unos pocos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como la potencia, la solubilidad, la biodisponibilidad, la vida media plasmática y el perfil cinético del agente farmacéutico.

En ciertas realizaciones, los compuestos ASBTI descritos en el presente documento se combinan o se utilizan en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: insulina, insulinomiméticos, miméticos de incretinas, GLP-1 o análogos del mismo, GLP-2 o análogos del mismo, oxintomodulina, PYY, inhibidores de la DPP-IV o moduladores del TGR5.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan terapias de combinación. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de una segunda forma de dosificación que comprende un agente terapéutico adicional. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de las composiciones descritas en el presente documento se administran como parte de una pauta. Por tanto, los agentes terapéuticos adicionales y/o forma de dosificación farmacéutica adicional pueden aplicarse a un paciente, ya sea directamente o indirectamente, y simultáneamente o secuencialmente, con las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento.

En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se utilizan en combinación con al menos un supresor del apetito (por ejemplo, un inhibidor del transporte de 5HT, un inhibidor del transporte de NE, un antagonista/agonista inverso de CB-1, un antagonista de la grelina, un antagonista/agonista inverso de H3, un antagonista del MCH1R, un agonista/antagonista del MCH2R, una antagonista de NPY1, un agonista de NPY2, un antagonista del mGluR5, la leptina, un agonista/modulador de la leptina, un derivado de la leptina, un antagonista opioide, un antagonista de la orexina, un agonista de BRS3, una agonista de la CCK-A, CNTF, un agonista/modulador de CNTF, una derivado de CNTF, un agonista de 5HT2c, un agonista de Mc5r, un inhibidor de la recaptación de monoaminas, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un agonista del GLP-1, axokina, fenfluramina, nalmefeno, fentermina, rimonabant, sibutramina, topiramato, compuesto Phytopharm 57 y combinaciones de los mismos). En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento se utilizan en combinación con al menos un agente potenciador de la velocidad metabólica (por ejemplo, un inhibidor de la ACC2, un agonista β3, inhibidor de DGAT1, un inhibidor de DGAT2, un inhibidor de la FAS, un inhibidor de la PDE, una hormona tiroidea β agonista, un activador de UCP-1,2 o 3, un acil-estrógeno, un antagonista de glucocorticoïdes, un inhibidor de 11 β-HSD-1, un agonista de MC3R, un SCD-1, oleoil-estrona, 3-[3,5,7-trimetil-1-adamantil]metil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina; 3-(1-adamantil)-4-etil-5-(etiltio)-4H-1,2,4-triazol; 3-adamantanil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3^a-decahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a][11]anuleno, 3-(1-adamantil)-5-(3,4,5-trimetoxi fenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol y combinaciones de los mismos). En algunas realizaciones, un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se combina o se administra con un inhibidor de la fosfodiesterasa. En ciertas realizaciones, un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se combina o se administra con la cafeína. En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento se utilizan en combinación con al menos un inhibidor de la absorción nutrientes (por ejemplo, un inhibidor de la lipasa; un inhibidor del transportador de ácidos grasos; un inhibidor del transportador de dicarboxilato; un inhibidor del transportador de glucosa; un inhibidor del transportador de fosfato; orlistat y combinaciones de los mismos). En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento se utilizan en combinación con al menos un

supresor del apetito y al menos un agente potenciador de la velocidad metabólica. En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento se utilizan en combinación con al menos un supresor del apetito y por lo menos un inhibidor de la absorción de nutrientes. En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento se utilizan en combinación con al menos un

5 inhibidor de la absorción de nutrientes y al menos un agente potenciador de la velocidad metabólica. En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento se utilizan en combinación con al menos un supresor del apetito, al menos un agente potenciador de la velocidad metabólica y al menos un inhibidor de la absorción de nutrientes.

10 En algunas realizaciones, las terapias con agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos descritas en el presente documento se utilizan en combinación con tratamientos de derivación biliar. En ciertas realizaciones, una derivación biliar es un catéter de pared delgada con estents colocado endoscópicamente dentro del conducto colédoco. En ciertas realizaciones, el catéter recorre una extensión por el tracto gastrointestinal, proporcionando la liberación de ácidos y/o sales biliares en el tracto gastrointestinal distal. La Figura 16 ilustra la colocación de una derivación biliar útil para la liberación de ácidos y/o sales biliares endógenos en el tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el íleon distal, el colon y/o el recto).

15 En algunas realizaciones, una combinación descrita en el presente documento comprende un inhibidor de la DPP-4 (utilizada de forma intercambiable en el presente documento con DPP-IV). En ciertas realizaciones, un método descrito en el presente documento comprende la administración de un inhibidor de la DPP-4. En algunos casos, la inhibición de la DPP-IV reduce la degradación de los productos peptídicos enteroendocrinos (por ejemplo, el GLP-1) prolongando de este modo el efecto del GLP-1 en la reducción de los niveles sanguíneos de glucosa.

20 Los inhibidores de la DPP-IV adecuados para su uso con los métodos descritos en el presente documento incluyen y no se limitan a (2S)-1-{(3-hidroxi-1-adamantil)amino}acetil}pirrolidina-2-carbonitrilo (vildagliptina), (3R)-3-amino-1-[9-(trifluorometil)-1,4,7,8-tetrazabiciclo[4.3.0]nona-6,8-dien-4-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona (sitagliptina), (1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (saxagliptina) y 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)benzonitrilo (alogliptina).

25 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 30 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 20 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 1,5 veces a aproximadamente 10 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 2 veces a aproximadamente 8 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo desde aproximadamente 2 veces a aproximadamente 6 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunos casos, un aumento del nivel de GLP-1 desde aproximadamente 2 veces a aproximadamente 3 veces después de la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor de la DPP-IV se asocia a un efecto antidiabético. En algunos casos, un aumento del nivel de GLP-1 desde aproximadamente 3 veces a aproximadamente 8 veces después de la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la DPP-IV en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o plasma del individuo antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor

de la DPP-IV se asocia a la reducción de la ingesta de alimentos y/o la inducción de la saciedad y/o la pérdida de peso.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con un inhibidor de la DPP-IV

5 reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 % o al menos el 80 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con un inhibidor de la DPP-IV reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en al menos el 20 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con un inhibidor de la DPP-IV reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en al menos el 30 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con un inhibidor de la DPP-IV reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar en al menos el 40 % en comparación con los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar antes de la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con el inhibidor de la DPP-IV.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con un inhibidor de la DPP-IV

25 reduce los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar durante un período de tiempo más largo (por ejemplo, de al menos 24 horas) en comparación con la reducción de los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar tras la administración de metformina en combinación con un inhibidor de la DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de una dosis única de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con un inhibidor de la DPP-IV mantiene los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar reducidos durante al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 14 horas, al menos 16 horas, al menos 18 horas, al menos 20 horas, al menos 24 horas, al menos 30 horas, al menos 36 horas o al menos 48 horas en comparación con la reducción de los niveles sanguíneos y/o plasmáticos de azúcar tras la administración de metformina en combinación con un inhibidor de la DPP-IV.

30 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con un inhibidor de la DPP-IV da como resultado niveles más altos de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo respecto a los niveles de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo normal. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos en combinación con un inhibidor de la DPP-IV da como resultado niveles más altos de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo en comparación con los niveles de GLP-1 en la sangre y/o plasma de un individuo sometido a la terapia con metformina y/o un inhibidor de la DPP-IV.

Kits

45 En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan kits que contienen un dispositivo para la administración rectal prellenado con una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En ciertas realizaciones, los kits contienen un dispositivo para la administración rectal y una composición farmacéutica (por ejemplo, una forma de dosificación rectal) como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones los kits incluyen bolsas prellenadas para la administración de enemas rectales, mientras que en otras realizaciones los kits incluyen bolsas prellenadas para la administración de geles rectales. En ciertas realizaciones los kits incluyen jeringas precargadas para la administración de enemas rectales, mientras que en otras realizaciones los kits incluyen jeringas precargadas para la administración de geles rectales. En ciertas realizaciones los kits incluyen latas presurizadas precargadas para la administración de espumas rectales.

Composiciones farmacéuticas

55 En el presente documento se proporciona, en ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto descrito en el presente documento. En ciertos casos, la composición farmacéutica comprende un inhibidor del ASBT (por ejemplo, cualquier ASBTI descrito en el presente documento).

60 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional utilizando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables incluyendo, por ejemplo, excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que sean adecuadas para su uso farmacéutico. En ciertas realizaciones, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de las

composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se encuentra, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice de Pharmacy*, Decimonovena Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Editores, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, Nueva York, 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Una composición farmacéutica, como se utiliza en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento, tal como, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-VI, con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes espesantes, y/o excipientes. En ciertos casos, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un individuo o célula. En ciertas realizaciones de la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en el presente documento se administran en una composición farmacéutica a un individuo que tiene una enfermedad, trastorno o afección que ha de tratarse. En realizaciones específicas, el individuo es un ser humano. Como se analiza en el presente documento, los compuestos descritos en el presente documento o bien se utilizan por separado o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran a un individuo de cualquier manera, incluyendo una o más de múltiples vías de administración, tales como, a modo de ejemplo no limitante, las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluye uno o más compuestos descritos en el presente documento como un principio activo en forma de ácido libre o de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se utilizan en forma de un N-óxido o en forma cristalina o amorfa (es decir, un polimorfo). En algunas situaciones, un compuesto descrito en el presente documento existe en forma de tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento existe en forma no solvatada o solvatada, en donde las formas solvatadas comprenden cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol y similares. También se considera que las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento se describen en el presente documento.

Un "vehículo" incluye, en algunas realizaciones, un excipiente farmacéuticamente aceptable y se selecciona sobre la base de la compatibilidad con los compuestos descritos en el presente documento, tales como, los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-VI y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los vehículos ejemplares incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes suspensores, agentes dispersantes, agentes de carga, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. Véase, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice de Pharmacy*, Decimonovena Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Editores, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, Nueva York, 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Por otra parte, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan como una forma de dosificación. De este modo, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación que comprende un compuesto descrito en el presente documento, adecuada para la administración a un individuo. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación adecuadas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones, formas de dosificación orales sólidas, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones bucodispersables rápidas, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

Liberación en el íleon distal y/o el colon

En ciertas realizaciones, una forma de dosificación comprende una matriz (por ejemplo, una matriz que comprende hipromelosa) que permite la liberación controlada de un agente activo en el yeyuno distal, el íleon proximal, el íleon distal y/o el colon. En algunas realizaciones, una forma de dosificación comprende un polímero que es sensible al pH (por ejemplo, una matriz MMX™ de Cosmo Pharmaceuticals) y permite la liberación controlada de un agente activo en el íleon y/o el colon. Los ejemplos de dichos polímeros sensibles al pH adecuados para la liberación controlada incluyen y no se limitan a polímeros poliacrílicos (por ejemplo, polímeros aniónicos de ácido metacrílico y/o ésteres del ácido metacrílico, por ejemplo, los polímeros Carbopol®) que comprenden grupos ácidos (por ejemplo, -COOH, -SO₃H) y se hinchan al pH básico del intestino (por ejemplo, un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8). En algunas realizaciones, una forma de dosificación adecuada para la liberación controlada en el íleon distal comprende un agente activo en micropartículas (por ejemplo, un agente activo micronizado). En algunas realizaciones, un núcleo polí(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que no se degrada enzimáticamente es adecuado para la liberación de un ASBTI

en el íleon distal. En algunas realizaciones, una forma de dosificación que comprende un ASBTI se recubre con un polímero entérico (por ejemplo, Eudragit® S-100, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilcelulosa, polímeros aniónicos de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico o similares) para la liberación específica de sitio en el íleon distal y/o el colon. En algunas realizaciones, los sistemas activados por

5 bacterias son adecuadas para la liberación dirigida al íleon. Los ejemplos de sistemas activados por microflora incluyen formas de dosificación que comprenden pectina, galactomanano, y/o hidrogeles azoicos y/o conjugados de glucósidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, β-D-xilopiranósido o similares) del agente activo. Los ejemplos de 10 enzimas de la microflora gastrointestinal incluyen glucosidasas bacterianas tales como, por ejemplo, D-galactosidasa, β-D-glucosidasa, α-L-arabinofuranosidasa, β-D-xilopiranosidasa o similares.

10 Las formas de dosificación farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento incluyen opcionalmente un compuesto terapéutico adicional descrito en el presente documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un vehículo, aglutinante, agente de carga, agente suspensor, agente saborizante, agente edulcorante, agente desgregante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante compatibles o una o más combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a edición (2000), se proporciona un recubrimiento pelicular alrededor de la formulación del compuesto de Fórmula I-IV. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de una partícula y algunas o todas las partículas del compuesto se recubren. En ciertas realizaciones, algunas o todas las partículas de un compuesto descrito en el presente documento están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto descrito en el presente documento no están microencapsuladas y están sin recubrir.

20 25 Un inhibidor del ASBT (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-VI) se utiliza en la preparación de medicamentos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la obesidad y/o la diabetes. Un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento en un individuo que necesite dicho tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un inhibidor del ASBT descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un N-óxido farmacéuticamente aceptable, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho individuo.

Proceso de identificación sistemática

30 35 En ciertas realizaciones del presente documento se proporcionan procesos y kits para la identificación de compuestos adecuados para el tratamiento de la obesidad, los trastornos metabólicos o los trastornos mediados por los péptidos enteroendocrinos de las células L. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan ensayos para la identificación de compuestos que inhiben selectivamente el ASBT o potencian la secreción de péptidos enteroendocrinos de células L o una combinación de los mismos mediante:

- 40 a. proporcionar células que son un modelo de células L intestinales (por ejemplo, células SLC-1, células GLUTag, células NCI-H719);
 b. poner en contacto las células con un compuesto (por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento);
 c. detectar o medir el efecto del compuesto sobre la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, GLP-1, GLP-2) por las células.

45 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan ensayos para la identificación de compuestos que son compuestos no sistémicos mediante:

- 50 a. proporcionar células que son un modelo de la permeabilidad intestinal (por ejemplo, células Caco-2);
 b. cultivar las células en forma de una monocapa sobre soportes de plástico semipermeables que están ajustados en los pocillos de las placas de cultivo de múltiples pocillos;
 c. poner en contacto la superficie apical o basolateral de las células con un compuesto (por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento) e incubar durante un período de tiempo adecuado;
 55 d. detectar o medir la concentración del compuesto en ambos lados de la monocapa mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM) y calcular la permeabilidad intestinal del compuesto.

60 En ciertas realizaciones, los compuestos no sistémicos se identifican mediante ensayos de permeabilidad de membrana artificial paralelos adecuados (PAMPA).

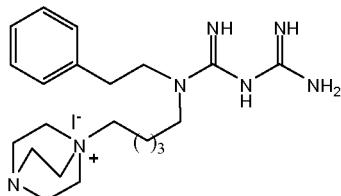
65 En ciertas realizaciones, los compuestos no sistémicos se identifican mediante el uso de preparaciones de intestino vasculares-perfundidas aisladas.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan ensayos para la identificación de compuestos que inhiben el reciclaje de las sales de ácidos biliares mediante

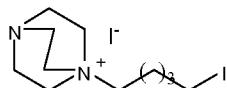
- a. proporcionar células que son un modelo de células intestinales con transportadores de ácidos biliares apicales (por ejemplo, células BHK, células CHO);
 b. incubar las células con un compuesto (por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento) y/o un ácido biliar radiomarcado (por ejemplo, taurocolato ^{14}C) durante un período de tiempo adecuado;
 5 c. lavar las células con un tampón adecuado (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato);
 d. detectar o medir la concentración residual del ácido biliar radiomarcado en las células.

Ejemplos

- 10 Ejemplo 1: Síntesis de diamida de 1-fenetyl-1-((1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanil)pentil)imidodicarbonimídico, sal de yoduro

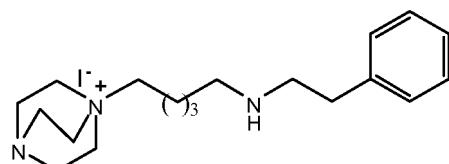
Etapa 1: Síntesis de 5-(1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanil)-1-yodo pentano, sal de yoduro

- 15 Se suspende 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano en THF. Se añade diyodopentano gota a gota y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtra.



Se suspende 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano en THF. Se añade diyodopentano gota a gota y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtra.

- 20 Etapa 2: Síntesis de *N*-fenetyl-5-(1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanil)-1-yodo pentano, sal de yoduro.



- 25 Se suspende 5-(1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanil)-1-yodo pentano, sal de yoduro en acetonitrilo. Se añade fenetilamina gota a gota y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtra.

Etapa 3: Síntesis de diamida de 1-fenetyl-1-((1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanil)pentil)imidodicarbonimídico, sal de yoduro.

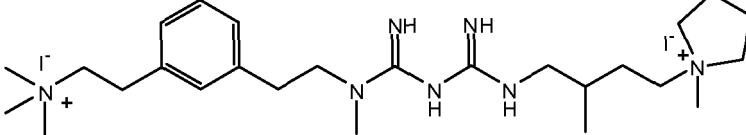
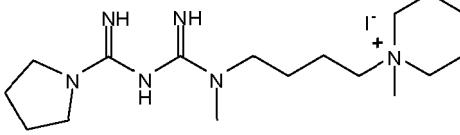
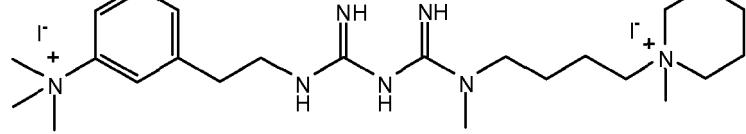
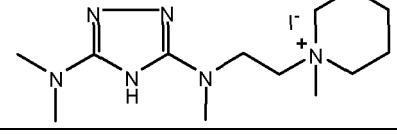
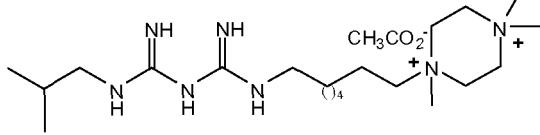
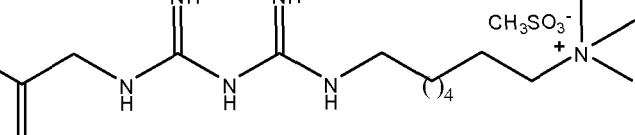
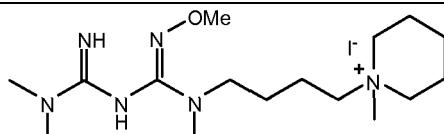
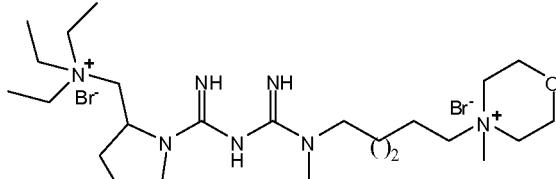
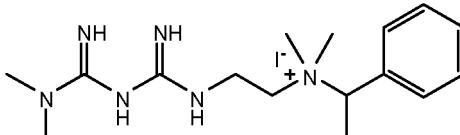
- 30 Se calienta *N*-fenetyl-5-(1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanil)-1-yodo pentano, sal de yoduro con dicianodiamida en n-butanol durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida.

Los compuestos de la Tabla 1 se preparan utilizando métodos como se describen en el presente documento y utilizando materiales de partida apropiados.

- 35

Tabla 1

Compuesto N°	Estructura
1	
2	

3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

Ejemplo 2: Ensayo in vitro para la inhibición de la captación de ácidos biliares mediada por el ASBT

5 Células de riñón de hámster bebé (BHK) se transfecan con ADNc de ASBT humano. Las células se siembran en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 60.000 células/pocillo. Los ensayos se realizan dentro de las 24 horas de la siembra.

10 El día del ensayo la mon capa de células se lava con 100 ml de tampón de ensayo. El compuesto de ensayo se añade a cada pocillo junto con taurocolato [^{14}C] 6mM en tampón de ensayo (concentración final de taurocolato [^{14}C] 3mM en cada pocillo). Los cultivos celulares se incuban durante 2 horas a 37 °C. Los pocillos se lavan con PBS. Se añade fluido de recuento de centelleo a cada pocillo, las células se agitan durante 30 minutos antes de medir la cantidad de radiactividad en cada pocillo. Un compuesto de ensayo que tiene actividad inhibidora del ASBT significativa proporciona un ensayo en donde se observan bajos niveles de radiactividad en las células.

Ejemplo 3: Ensayo in vitro para la secreción de GLP-1

Se utilizan células humanas NCI-H716 como modelo de células L. Dos días antes de cada experimento del ensayo, las células se siembran en placas de cultivo de 12 pocillos recubiertas con Matrigel® para inducir la adhesión celular. El 5 día del ensayo, las células se lavan con tampón. Las células se incuban durante 2 horas con medio solo o con el compuesto de ensayo. El medio extracelular se ensaya para determinar la presencia de GLP-1. Los péptidos del medio se recogen por adsorción en fase inversa y los extractos se almacenan hasta el ensayo. La presencia de GLP-1 se 10 ensaya usando un antisero dirigido contra el extremo carboxilo terminal de la amida de GLP-1 (GLP-1 inmunorreactivo total; Affinity Research Products, Nottingham, Reino Unido). La detección de niveles aumentados de GLP-1 en un pocillo que contiene un compuesto de ensayo identifica el compuesto de ensayo como un compuesto que 15 puede potenciar las secreciones de GLP-1 por las células L.

Ejemplo 4: Ensayo de biodisponibilidad in vivo

15 Los compuestos de ensayo se solubilizan en soluciones salinas. Se tratan ratas Sprague Dawley a 2-10 mg/kg de peso corporal mediante la administración por vía iv y oral. Se toman muestras de sangre periférica de la arteria femoral en períodos de tiempo seleccionados de hasta 8 horas. Las concentraciones plasmáticas de los compuestos se determinan por HPLC cuantitativa y/o espectrometría de masas. Se determinan los valores de aclaramiento y ABC para los compuestos.

20 Para la administración oral, la biodisponibilidad se calcula también extrayendo muestras de plasma de la vena porta. Las cánulas se insertan en la arteria femoral y la vena porta hepática para obtener estimaciones de la absorción total de fármaco sin aclaramiento de primer paso hepático. La fracción absorbida (F) se calcula por

$$F = AUC_{po}/AUC_{iv}$$

Ejemplo 5: Modelo animal in vivo de enterocolitis necrotizante y obesidad

30 Se utilizan ratas Sprague-Dawley (SD) como un modelo de enterocolitis necrotizante (ECN). La ECN se induce mediante la recopilación de ratas SD prematuras por cesárea 1 día antes del nacimiento programado. Las crías de ratas SD se alimentan con una fórmula a base de leche de vaca y se someten a asfixia y a estrés por frío dos veces al día para desarrollar la ECN.

35 Se utiliza un modelo de obesidad de ratón no genética. La obesidad se induce en una cohorte de ratones C57BL/6 (de tipo silvestre), mediante una dieta de cafetería de alto contenido de grasa. A los ratones se les administran 30 mg/kg de compuesto 8 una vez al día en forma de una solución oral en solución salina. Los ratones se pesan diariamente durante un período de dos semanas. La dieta de cafetería se continúa durante todo el experimento. Los ratones obesos a los que se les administró una solución salina sola (placebo) sirven como controles negativos. El aumento de peso en el grupo de control se compara con el aumento o pérdida de peso del grupo de ensayo.

Ejemplo 6: Evaluaciones histológicas de necrosis o daño de la arquitectura ileal o de las células ileales en la ECN

40 Las secciones histológicas se obtienen después de la administración de un ASBTI y/o un agente potenciador de péptidos enteroendocrinos y/o un agonista del FXR en el íleon de ratas SD que padecen ECN y se comparan con las 45 correspondientes secciones histológicas de una rata SD normal. Los cambios histológicos se puntuán por un evaluador ciego y se clasifican utilizando el siguiente sistema de puntuación:

Puntuación	Observaciones Histológicas
0	Normal, sin necrosis o daños
1	Muy leve, ligera separación de la submucosa y/o la lámina propia
2	Leve, alguna separación de la submucosa y/o la lámina propia
3	Moderado, separación moderada de la submucosa y/o la lámina propia
4	Grave, separación grave de la submucosa y/o la lámina propia y/o edema grave en la submucosa y las capas musculares, desprendimiento vellosito regional
5	Necrosis, pérdida de vellosidades y pérdida de la arquitectura ileal

Las puntuaciones histológicas superiores o iguales a 3 se considera que han desarrollado ECN.

Se administra una sola administración de 1,1-dióxido de (−)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina para producir una reducción dependiente de la dosis de la puntuación histológica. Los ratones de control se tratan solo con el vehículo de control (solución salina en 10 % de DMSO).

5 Ejemplo 6B: Ensayo para determinar los niveles de ácidos biliares luminales e intraenterocíticos ileales

Los niveles de ácidos biliares luminales ileales en ratas SD se determinan mediante el lavado abundante de una sección de 3 cm del íleon distal con PBS frío estéril. Después de lavar con PBS adicional, la misma sección del íleon se pesa y después se homogeniza en PBS fresco para la determinación de los niveles de ácidos biliares intraenterocíticos. Se utiliza un sistema CL/EM/EM para evaluar los niveles de ácido cólico, DCA, LCA, ácido quenodesoxicólico y ácido ursodesoxicólico.

Ejemplo 7A: Ensayo in vivo para la reducción de los niveles sanguíneos de glucosa

15 Se mantuvieron en ayunas ratones db/db macho de 6-7 semanas de edad (30 g aproximadamente) durante 2 h. Una combinación de 1,1-dióxido de (−)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina (Compuesto 100A) en dosis de 0, 0,1, 1, 10, mg/kg en un 10 % de DMSO-agua y 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de la DPP-IV) en una mezcla de valina-pirrolidina en agua se administró por vía oral a ratones db/db macho (n = 7-10 por grupo). La muestra de sangre (~1 µl de la cola para los ensayos de nivel de glucosa) se tomó a t = -24 h, 0, 60, 180, 240, 300, 360 min y 24 h después de la administración.

25 Una única administración de 1,1-dióxido de (−)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina en combinación con sitagliptina produjo una reducción dependiente de la dosis de los niveles sanguíneos de glucosa elevados en comparación con los ratones de control tratados con sitagliptina sola o con solución de vehículo del 10 % de DMSO (Figura 1). Las reducciones de las concentraciones plasmáticas de glucosa se observan desde 3 horas hasta 24 horas después de la dosis y están acompañadas después de 6 horas por una reducción del 5,5 %, del 5,6 %, del 15 % y del 42,3 % de la glucosa plasmática desde la línea de base, (dosis de 0,01, 1 y 10 mg/kg de 1,1-dióxido de (−)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina respectivamente). Las concentraciones plasmáticas de glucosa en los ratones de control tratados solo con el vehículo de control (solución salina en un 10 % de DMSO) aumentaron un 1,5 % después de 6 h. La administración del ASBTI solo también disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa en ratones db/db macho como se muestra en la Figura 1. La pérdida de peso se muestra en la Figura 9.

35 Ejemplo 7B: Ensayo in vivo para la reducción de los niveles sanguíneos de glucosa

Se mantuvieron en ayunas ratones db/db macho de 8-9 semanas de edad (40 g aproximadamente) durante 2 h. Una combinación de metano sulfonato de 1-[4-[4-(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Compuesto 100B) a dosis de 0, 3, 30, 100 mg/kg en solución salina-agua y 30 mg/kg de sitagliptina (inhibidor de la DPP-IV) en una mezcla de valina-pirrolidina en agua se administró por vía oral a ratones macho db/db (n = 6-11 por grupo). La muestra de sangre (~1 µl de la cola para los ensayos de nivel de glucosa) se tomó a t = -24 h, 0, 1,3, 4, 5, 6 h y 24 h después de la administración.

45 Una única administración de metano sulfonato de 1-[4-[4-(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano en combinación con sitagliptina produjo una reducción dependiente de la dosis de los niveles sanguíneos de glucosa elevados en comparación con los ratones de control tratados con sitagliptina sola o con solución de vehículo de solución salina-agua (Figura 2). Las reducciones de las concentraciones plasmáticas de glucosa se observan desde 3 horas hasta 24 horas después de la dosis y están acompañadas después de 6 horas por una reducción del 5,5 %, del 5,6 %, del 15 % y del 42,3 % de la glucosa plasmática desde la línea de base, (dosis de 0, 3, 30 y 100 mg/kg de metano sulfonato de 1-[4-[4-(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano respectivamente). Las concentraciones plasmáticas de glucosa en los ratones de control tratados solo con el vehículo de control (solución salina-agua) aumentaron un 1,5 % después de 6 h (Figura 2). La pérdida de peso se muestra en la Figura 8.

60 La administración de dosis de metano sulfonato de 1-[4-[4-(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano solo también disminuye los niveles plasmáticos de glucosa de manera dependiente de la dosis (Figura 4).

65 Ejemplo 8: Investigación de la administración por vía oral de metano sulfonato de 1-[4-[4-(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Compuesto 100B) y metformina en combinación con un inhibidor de la DPP-IV sobre

los niveles plasmáticos de GLP-1 en ratas normales

Se mantuvieron en ayunas ratas HSD macho de 12 semanas de edad durante 16 h y se les administró una dosis oral de 0, 3, 30, 100 mg/kg del ASBTI metano sulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (sintetizado por Nanosyn Inc., CA, EE.UU.) o metformina (Control, 0, 3, 30, 100, 300 mg/kg) en solución salina y una dosis de 30 mg/kg de sitagliptina en una mezcla de valina-pirrolidina en agua ($n = 5$ por grupo). Las muestras de sangre en un volumen de 0,6 ml para cada punto de tiempo se tomaron de la vena caudal con un tubo capilar heparinizado 0, 1, 3 y 5 h después de la administración de los compuestos y se determinaron los niveles plasmáticos de GLP-1. Se utilizaron aprotinina y 10 μ l de inhibidor de la DPP-IV por ml de sangre para la conservación de la muestra de sangre durante la centrifugación de 10 min y para el almacenamiento a -70 °C o menos. El GLP-1 (pM Activo) se ensayó mediante kits de ELISA Millipore (Millipore Corporation, 290 Concord Road, Billerica, MA). El ASBTI solo o el ASBTI en combinación con sitagliptina provocaron una elevación de los niveles de GLP-1 de una manera dependiente de la dosis (Figura 6, Figura 7) en ratas normales. La Figura 5 muestra la elevación de los niveles de GLP-1 en el plasma de ratas normales tras la administración de una combinación de metformina y sitagliptina.

Ejemplo 9: Investigación de los Compuestos 100A y 100B administrados por vía oral en combinación con un inhibidor de la DPP-IV frente a la exenatida subcutánea

Se realiza un experimento similar al descrito anteriormente para ensayar las dosis de 0, 0,01, 1 y 10 mg/kg del ASBTI 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina (Compuesto 100A) en combinación con 30 mg/kg de sitagliptina y una inyección subcutánea de exenatida. Una dosis oral de una combinación de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina (10 mg/kg) en combinación con 30 mg/kg de sitagliptina reduce los niveles plasmáticos de glucosa en un 35 %, mientras que una inyección subcutánea de exenatida (0,2 mg/kg) reduce el nivel plasmático de glucosa en un 31 % 3 horas después de la dosis (Figura 10).

Se realiza un experimento similar al descrito anteriormente para comparar el efecto reductor de glucosa de las dosis administradas por vía oral de 0, 3, 30 y 100 mg/kg del ASBTI metano sulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Compuesto 100B) en combinación con una dosis de 30 mg/kg de sitagliptina frente a dosis de 0,02, 0,2 y 2 mg/kg de exenatida. La Figura 10 muestra que una combinación oral de metano sulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano en combinación con una dosis de 30 mg/kg de sitagliptina reduce los niveles sanguíneos de glucosa más que una sola inyección subcutánea de 0,02 mg/kg de exenatida 3 horas después de la dosificación.

Ejemplo 10: Formulación de comprimidos

Se tamizan primero 10 kg de un compuesto de Fórmula I-VI a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, 500 micrómetros). Despues se añaden 25 kg de lactosa monohidrato, 8 kg de hidroxipropilmelcelulosa, el compuesto tamizado de Fórmula I-VI y 5 kg de hidrógenofosfato de calcio (anhidro) a un mezclador adecuado (por ejemplo, un mezclador de tambor) y se mezclan. La mezcla se tamiza a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, 500 micrómetros) y se mezcla de nuevo. Se tamiza aproximadamente el 50 % del lubricante (2,5 kg, estearato de magnesio), se añade a la mezcla y se mezcla brevemente. El lubricante restante (2 kg, estearato de magnesio) se tamiza, se añade a la mezcla y se mezcla brevemente. Los gránulos se tamizan (por ejemplo, 200 micrómetros) para obtener partículas de granulación del tamaño deseado. En algunas realizaciones, los gránulos se recubren opcionalmente con el polímero que controla la liberación de un fármaco tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, metilcelulosa o un copolímero de ácido metacrílico, para proporcionar una formulación de liberación prolongada. Con los gránulos se llenan cápsulas de gelatina.

Ejemplo 11A: Ensayo clínico en humanos del efecto del 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina (Compuesto 100A) sobre la enterocolitis necrotizante (ECN).

Objetivo: El objetivo de un estudio de 6 meses es mostrar evidencia de la eficacia 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina en la reducción de la incidencia y la severidad de la ECN en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.

Diseño del estudio: Este es un estudio de 6 meses. Una cohorte de 1.000 pacientes se divide en grupo placebo y grupos tratados con el fármaco. Se administrará una dosis optimizada de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina con leche o fórmula.

Los criterios de inclusión son: Niños con un peso al nacer de menos de 1500 gramos; edad gestacional de 24-33 semanas; diagnosticados con enterocolitis necrotizante basándose en la fase de Bell II o superior; o con perforación intestinal como se evidencia por el aire libre intraperitoneal que se observa en la radiografía abdominal, por las heces, bilis o pus que se encuentran en la paracentesis o por la evidencia clínica de perforación en el dictamen conjunto del cirujano o neonatólogo.

Los criterios de exclusión son: Niños sanos, anomalías congénitas importantes, trastornos crónicos de otros órganos, evidencia de anomalía gastrointestinal.

10 Respuesta del paciente a la terapia con 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina: La respuesta del paciente se evalúa a través de medidas de resultado primarias y secundarias.

15 Medidas de resultado primarias: mortalidad por la enfermedad, progresión de la enfermedad, fracaso del tratamiento, tiempo de recuperación.

Medidas de resultado secundarias: concentración de citocinas inflamatorias, duración de la inflamación, aumento de peso, duración de la estancia hospitalaria.

20 Muestreo de sangre: Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración del análogo del Compuesto 100. Se obtienen muestras de sangre venosa (2 ml) para la determinación de las concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente en los siguientes tiempos después de la dosificación: días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 y después cada 14 días. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se transportan en hielo seco.

25 Farmacocinética: Los pacientes se someten a la recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 y después cada 14 días. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante métodos modelo independientes en un sistema informático Digital Equipment Corporation VAX 8600 utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$); tiempo hasta el pico de concentración sérica ($t_{\text{máx}}$); área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo de sangre (ABC_{0-72}) calculada con el uso de la regla trapezoidal lineal; y vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima por regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal del gráfico concentración-tiempo log-lineal. La media, la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos se calculan para cada tratamiento.

30 Análisis estadístico: La relación entre 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina y la reducción de la enterocolitis necrotizante se analiza mediante el ensayo χ^2 .

35 Ejemplo 11B: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto del metano sulfonato de 45 1-[4-[4-(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Compuesto 100B) sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

40 Ejemplo 11C: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoi]-4-hidroxibencil]carbamoi]metoxi)-2,3,4,5-te trahidro-1,2,5-benzotiadiazepina sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

45 Ejemplo 11D: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)- α -[N-(S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil]carbamoi]-4-hidroxibencil]carb amoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

50 Ejemplo 11E: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)- α -[N-(S)-1-carboxi-2-metilpropil]carbamoi]-4-hidroxibencil]carbamoi]metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

55 Ejemplo 11F: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto del 1-[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-butil-7-(dimetilamino)-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenil]ami no]-5-oxopentil]amino]-1-desoxi-D-glucitol sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

Ejemplo 11G: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto del ((2R,3R,4S,5R,6R)-4-benciloxi-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroxi-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil]-ureido}-3,5-dihidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)sulfatato etanolato de potasio, hidrato sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

5 Ejemplo 11H: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de SD-5613 (Pfizer, también conocido como 97-G) sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

10 Ejemplo 11I: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la combinación del 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina y miméticos o ácidos biliares sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

15 Ejemplo 11J: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la combinación del metano sulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az-a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Compuesto 100B) y miméticos o ácidos biliares sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

20 Ejemplo 11K: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la combinación de la 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)-α-[N-(2-sulfoetil)carbamoi]-4-hidroxibencil]carbamoi-metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina y miméticos o ácidos biliares sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

25 Ejemplo 11L: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la combinación de la 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoi]-4-hidroxibencil]carbamoi-metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina y miméticos o ácidos biliares sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

30 Ejemplo 11M: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la combinación de la 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoi]-4-hidroxibencil]carbamoi-metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina y miméticos o ácidos biliares sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

35 Ejemplo 11N: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la combinación del 1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenil]amino]-5-oxopentil]amino]-1-desoxi-D-glucitol y miméticos o ácidos biliares sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

40 Ejemplo 11O: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la combinación del ((2R,3R,4S,5R,6R)-4-benciloxi-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroxi-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil]-ureido}-3,5-dihidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)sulfatato etanolato de potasio, hidrato y miméticos o ácidos biliares sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

45 Ejemplo 11P: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 11A para determinar el efecto de la combinación de SD-5613 (Pfizer, también conocido como 97-G) y miméticos o ácidos biliares sobre la reducción de la enterocolitis necrotizante.

50 Ejemplo 12A: Un ensayo clínico en humanos del efecto del 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina (Compuesto 100A) sobre la saciedad y la reducción en la ingesta de alimentos y los niveles plasmáticos de glucosa e insulina.

55 **Objetivo:** El objetivo del estudio de 8 semanas es mostrar evidencia de la eficacia del 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina para inducir la saciedad y para reducir la ingesta de alimentos. Un objetivo secundario de este estudio es determinar el efecto del 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina sobre el consumo de alimentos (cantidad y composición) durante una comida gratis (cena); el bienestar después de la suplementación durante una semana; el intervalo entre comidas; y el peso corporal y la relación cintura-cadera (RCC).

60 Diseño del estudio: Este es un estudio de 8 semanas. Una cohorte de 500 pacientes se divide en grupo placebo y grupos tratados con el fármaco. Se administrarán 50 mg de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina 30 minutos antes de la

ingestión de la comida y antes de la ingestión de la cena por un total de 100 mg de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina por día.

Los criterios de inclusión son: un IMC ≥ 27 , 70 años de edad o menos, circunferencia de la cintura $\geq 102^{\circ}\text{cm}$ para los hombres o $\geq 88^{\circ}\text{cm}$ para las mujeres, trastornos de la alimentación, diabetes

Los criterios de exclusión son: ictus/IM/enfermedad cardiovascular inestable dentro de los 6 meses, enfermedad renal, hepática o psiquiátrica clínicamente significativa, participación en un programa de pérdida de peso formal o en una intervención en el estilo de vida, glaucoma o presión intraocular, uso de cualquier medicamento antidiabético.

Muestreo de sangre: Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración del análogo del Compuesto 100. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente en los siguientes tiempos después de la dosificación: días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 14. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20°C . Las muestras de suero se transportan en hielo seco.

Farmacocinética: Los pacientes se someten a la recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 14. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante métodos modelo independientes en un sistema informático Digital Equipment Corporación VAX 8600 utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$); tiempo hasta el pico de concentración sérica ($t_{\text{máx}}$); área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo de sangre (ABC_{0-72}) calculada con el uso de la regla trapezoidal lineal; y vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima por regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal del gráfico concentración-tiempo log-lineal. La media, la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos se calculan para cada tratamiento.

Respuesta del paciente a la terapia con 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina: La respuesta del paciente se evalúa a través de visitas al hospital semanales, medidas de peso y de cintura y análisis de sangre de rutina.

Medidas de resultado primarias: Puntuaciones de saciedad (puntuaciones analógicas visuales), bienestar después de la suplementación durante una semana

Medidas de resultado secundarias: Demostrar una mejora sobre el placebo en la pérdida de peso absoluto y en la relación cintura-cadera. Demostrar una mejora en la calidad de vida.

Ejemplo 12B: Se realiza un ensayo clínico en humanos similar al ensayo del Ejemplo 12A para determinar el efecto del metano sulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Compuesto 100B) sobre la saciedad y la reducción de la ingesta de alimentos y los niveles plasmáticos de glucosa e insulina.

Ejemplo13: Un ensayo clínico en Fase I en humanos de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina sola o en combinación con sitagliptina sobre la saciedad y la reducción de la ingesta de alimentos y los niveles plasmáticos de glucosa e insulina.

Objetivo del estudio: Un estudio de aumento de dosis en fase I

Población de pacientes: Obeso diabético de tipo II

Diseño del estudio: Estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, de dosis única controlado con placebo

Se administrará una sola dosis de sitagliptina a diez sujetos diez minutos antes de la administración de una dosis única de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina antes de la ingestión de alimentos. A un segundo grupo de diez sujetos se le administrará una dosis única de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina 30 minutos antes de la ingestión de alimentos. Se administrarán niveles crecientes de dosis del ASBTI (1, 3, 10 y 30 mg/kg) en cada visita. Cada visita a las instalaciones de ensayo estará separada por al menos 72 horas.

Se presentará un desayuno estilo buffet y se medirá la ingesta de alimentos a discreción. Los pacientes registrarán la saciedad relacionada con la comida o el hambre y las náuseas en un gráfico. Se medirán los péptidos intestinales saciogénicos postprandialmente entre los analitos plasmáticos. Se monitorizarán los niveles sanguíneos/plasmáticos de insulina, glucosa, GLP-1 y PYY durante 24 horas. Se pedirá a los sujetos que registren la ingesta de alimentos durante 72 horas después de cada dosis.

Criterios de valoración: La seguridad y la tolerabilidad, la farmacodinamia, la ingesta de alimentos 24 horas después de la dosificación.

5 Ejemplo 14: Un ensayo clínico en Fase II en humanos del 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina (Compuesto 100A) sola o en combinación con sitagliptina y su efecto sobre la obesidad o la diabetes.

10 Fase 2A: Este será un estudio de 16 semanas, doble ciego, de grupos paralelos. Se administrará una sola dosis de sitagliptina en combinación con 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina como se ha descrito anteriormente. A un segundo grupo de sujetos se le administrará una dosis única de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina 30 minutos antes de la ingestión de alimentos. Se presentará un desayuno estilo buffet como se ha descrito anteriormente y se medirán la saciedad y la ingesta de alimentos.

15 Fase 2A: Este será un estudio de 6 semanas, simple ciego, de grupos paralelos que se realizará como se ha descrito anteriormente. Se medirán los niveles de glucosa en sangre/plasma, la composición corporal y se realizará una evaluación exhaustiva de la ingesta de alimentos durante la duración del estudio.

20 Fase 2B: Este será un estudio de 16 semanas, doble ciego, de grupos paralelos, de variación de dosis, que se realizará como se ha descrito anteriormente. Se supervisarán la seguridad, la tolerancia a la dosis, los niveles de glucosa en sangre/plasma, la pérdida de peso y la HbA1c durante la duración del estudio.

25 Ejemplo 15: Un ensayo clínico en Fase II en humanos similar al ensayo del Ejemplo 14 se realiza para determinar el efecto del metano sulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Compuesto 100B) solo o en combinación con sitagliptina y el efecto sobre la obesidad o la diabetes.

30 Ejemplo 16: Un ensayo clínico en Fase II en humanos similar al ensayo del Ejemplo 14 se realiza para determinar el efecto del compuesto 4 solo o en combinación con sitagliptina y el efecto sobre la obesidad o la diabetes.

35 Ejemplo 17: Un ensayo clínico en Fase I en humanos del 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Compuesto 100B) en combinación con sitagliptina sobre la saciedad y la reducción de la ingesta de alimentos y el nivel plasmático de insulina y glucosa.

Objetivo del estudio: Un estudio de aumento de dosis en fase I

40 Población de pacientes: Obeso diabético de tipo II

Diseño del estudio: Estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, de dosis única controlado con placebo

45 Se administrará una sola dosis de sitagliptina a diez sujetos diez minutos antes de la administración de una dosis única de metano sulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano antes de la ingestión de alimentos. A un segundo grupo de diez sujetos se le administrará una dosis única de metano sulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-az a-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano 30 minutos antes de la ingestión de alimentos. Se administrarán niveles crecientes de dosis del ASBTI (1, 3, 10 y 30 mg/kg) en cada visita. Cada visita a las instalaciones de ensayo estará separada por al menos 72 horas.

55 Se presentará un desayuno estilo buffet y se medirá la ingesta de alimentos a discreción. Los pacientes registrarán la saciedad relacionada con la comida o el hambre y las náuseas en un gráfico. Se medirán los péptidos intestinales saciogénicos postprandialmente entre los analitos plasmáticos. Se monitorizarán los niveles sanguíneos/plasmáticos de insulina, glucosa, GLP-1 y PYY durante 24 horas. Se pedirá a los sujetos que registren la ingesta de alimentos durante 72 horas después de cada dosis.

60 Criterios de valoración: La seguridad y la tolerabilidad, la farmacodinamia, la ingesta de alimentos 24 horas después de la dosificación.

65 Ejemplo 18: Se realiza un ensayo clínico en Fase I en humanos similar ensayo del Ejemplo 17 para determinar el efecto del compuesto 2 en combinación con sitagliptina sobre la saciedad y la reducción de la ingesta de alimentos, y el nivel plasmático de insulina y glucosa.

Ejemplo 19: Un ensayo clínico en humanos del efecto del compuesto 4 sobre la saciedad y la reducción de la ingesta de alimentos

Objetivo: El objetivo del estudio de 8 semanas es mostrar evidencia de la eficacia del compuesto 4 para inducir la saciedad y reducir la ingesta de alimentos. Un objetivo secundario del estudio es determinar el efecto del compuesto 4 en el consumo de alimentos (cantidad y composición) durante una comida gratis (cena); el bienestar después de la suplementación durante una semana; el intervalo entre comidas; y el peso corporal y la relación cintura-cadera (RCC).

Diseño del estudio: Este es un estudio de 8 semanas. Una cohorte de 500 pacientes se divide en grupo placebo y grupos tratados con el fármaco. Se administrarán 50 mg del compuesto 4 30 minutos antes de la ingestión de la comida y antes de la ingestión de la cena por un total de 100 mg del compuesto 4 por día.

Los criterios de inclusión son: un IMC ≥ 27 , 70 años de edad o menos, circunferencia de la cintura $\geq 102^{\circ}\text{cm}$ para los hombres o $\geq 88^{\circ}\text{cm}$ para las mujeres.

Los criterios de exclusión son: ictus/IM/enfermedad cardiovascular inestable dentro de los 6 meses, enfermedad renal, hepática o psiquiátrica clínicamente significativa, participación en un programa de pérdida de peso formal o en una intervención en el estilo de vida, glaucoma o presión intraocular, uso de cualquier medicamento antidiabético, cirugía bariátrica previa.

Muestreo de sangre: Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración del análogo del Compuesto 100. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente en los siguientes tiempos después de la dosificación: días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 14. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20°C . Las muestras de suero se transportan en hielo seco.

Farmacocinética: Los pacientes se someten a la recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 14. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante métodos modelo independientes en un sistema informático Digital Equipment Corporación VAX 8600 utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$); tiempo hasta el pico de concentración sérica ($t_{\text{máx}}$); área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo de sangre (ABC_{0-72}) calculada con el uso de la regla trapezoidal lineal; y vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima por regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal del gráfico concentración-tiempo log-lineal. La media, la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos se calculan para cada tratamiento.

Respuesta del paciente a la terapia con el Compuesto 4: La respuesta del paciente se evalúa a través de visitas al hospital semanales, medidas de peso y de cintura y análisis de sangre de rutina.

Medidas de resultado primarias: Puntuaciones de saciedad (puntuaciones analógicas visuales), bienestar después de la suplementación durante una semana

Medidas de resultado secundarias: Demostrar una mejora sobre el placebo en la pérdida de peso absoluto y en la relación cintura-cadera. Demostrar una mejora en la calidad de vida.

Ejemplo 20: Ensayo clínico en humanos del efecto del 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina (Compuesto 100A) sobre el riesgo de padecer cáncer pancreático.

Objetivo: El objetivo de un estudio de 1 año es mostrar evidencia de la eficacia del 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina sobre la reducción del riesgo de padecer cáncer pancreático.

Diseño del estudio: Este es un estudio de 1 año. Una cohorte de 1.000 pacientes se divide en grupo placebo y grupos tratados con el fármaco. Se administrarán 50 mg de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina 30 minutos antes de la ingestión de la comida y antes de la ingestión de la cena por un total de 100 mg de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etyl-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina por día.

Los criterios de inclusión son: 70 años de edad o menos, circunferencia de la cintura $\geq 102^{\circ}\text{cm}$ para los hombres o $\geq 88^{\circ}\text{cm}$ para las mujeres, adenocarcinoma ductual pancreático.

Los criterios de exclusión son: ictus/IM/enfermedad cardiovascular inestable dentro de los 6 meses, enfermedad renal, hepática o psiquiátrica clínicamente significativa, participación en un programa de pérdida de peso formal o en una intervención en el estilo de vida, glaucoma o presión intraocular, uso de cualquier medicamento antidiabético, historia

previa de cáncer.

Respuesta del paciente a la terapia con el 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina: La respuesta del paciente se evalúa a través de visitas al hospital semanales, medidas de peso y de cintura y análisis de sangre de rutina.

Muestreo de sangre: Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración del análogo del Compuesto 100. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente en los siguientes tiempos después de la dosificación: días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 y después cada 14 días. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se transportan en hielo seco.

Farmacocinética: Los pacientes se someten a la recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 y después cada 14 días. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante métodos modelo independientes en un sistema informático Digital Equipment Corporación VAX 8600 utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$); tiempo hasta el pico de concentración sérica ($t_{\text{máx}}$); área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo de sangre (ABC_{0-72}) calculada con el uso de la regla trapezoidal lineal; y vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima por regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal del gráfico concentración-tiempo log-lineal. La media, la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos se calculan para cada tratamiento.

Respuesta del paciente a la terapia con el Compuesto 4: La respuesta del paciente se evalúa a través de visitas al hospital semanales, medidas de peso y de cintura y análisis de sangre de rutina.

Análisis estadístico: La relación entre el 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina y el riesgo de padecer cáncer pancreático se analiza en modelos de regresión logística multivariable que incluyen la edad, el sexo, la raza, el tabaquismo, el alcohol, el IMC, los antecedentes familiares de cáncer, la duración de la diabetes y el uso de insulina. Para el control de la causalidad inversa debida a la diabetes causada por cáncer pancreático, el riesgo de padecer cáncer pancreático se calcula después de la exclusión de las personas con una duración de la diabetes ≤ 2 años. El nivel de HbA1c ($\leq 7\%$ o $> 7\%$), un marcador del control glucémico, se compara entre el placebo y los usuarios de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina mediante el ensayo χ^2 . Los factores demográficos y de riesgo, así como la duración de la diabetes y el uso de insulina se comparan entre los usuarios de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina y el placebo mediante el ensayo χ^2 .

Ejemplo 21: ESPUMAS RECTALES

a) *Taurocolato de sodio 500°mM*

Método de preparación:

Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete y un turboemulsionador, se disuelven 26,88 gramos de taurocolato de sodio, 0,25 gramos de metabisulfito de potasio, 0,3 gramos de EDTA (sal de disodio), 0,38 gramos de benzoato de sodio y 0,2 gramos de goma de xantano en 100 ml de agua purificada. Mientras se agita, se añaden 4 gramos de Polisorbato 20 y 4 gramos de isoestearato de Poliglicol 300 y se continúa agitando durante 15 minutos. La suspensión después se bombea en latas de aerosol y se sella inmediatamente mediante el remachando de la válvula dispensadora. La lata después se presuriza mediante el bombeo de 6,5 gramos de Freón 12 y 3,5 gramos de Freón 114 en la lata.

b) *Glicocolato de sodio 500 mM*

Método de preparación:

Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete y un turboemulsionador, se disuelven 24,38 gramos de glicocolato de sodio, 0,25 gramos de metabisulfito de potasio, 0,3 gramos de EDTA (sal de disodio), 0,38 gramos de benzoato de sodio y 0,2 gramos de goma de xantano en 100 ml de agua purificada. Mientras se agita, se añaden 4 gramos de Polisorbato 20 y 4 gramos de isoestearato de Poliglicol 300 y se continúa agitando durante 15 minutos. La suspensión después se bombea en latas de aerosol y se sella inmediatamente mediante el remachando de la válvula dispensadora. La lata después se presuriza mediante el bombeo de 6,5 gramos de Freón 12 y 3,5 gramos de Freón 114 en la lata.

c) *Sal no biliar (control)*

Método de preparación:

- 5 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete y un turboemulsionador, se disuelven 0,25 gramos de metabisulfito de potasio, 0,3 gramos de EDTA (sal de disodio), 0,38 gramos de benzoato de sodio y 0,2 gramos de goma de xantano se disuelven en 100 ml de agua purificada. Mientras se agita, se añaden 4 gramos de Polisorbato 20 y 4 gramos de isoestearato de Poliglicol 300 y se continúa agitando durante 15 minutos. La suspensión después se bombea en latas de aerosol y se sella inmediatamente mediante el remachando de la válvula dispensadora. La lata después se presuriza mediante el bombeo de 6,5 gramos de Freón 12 y 3,5 gramos de Freón 114 en la lata.

Análisis de la ingesta de alimentos

- 15 La espuma rectal de taurocolato de sodio descrita anteriormente se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley) y la espuma rectal de control sin el taurocolato de sodio se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley). Cada sujeto se expone a alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 6 horas pensando los alimentos cada 30 minutos.
- 20 La espuma rectal de glicocolato de sodio descrita anteriormente se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley) y la espuma rectal de control sin el glicocolato de sodio se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley). Cada sujeto se expone a alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 6 horas pensando los alimentos cada 30 minutos.

Ejemplo 22: ENEMAS RECTALES

a) *Taurocolato de sodio 500°mM*

Método de preparación:

- 30 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelven 26,88 gramos de taurocolato de sodio, 0,25 gramos de metabisulfito de potasio, 0,3 gramos de EDTA (sal de disodio), 0,38 gramos de benzoato de sodio en 100 ml de agua purificada y se continúa la agitación durante 10 minutos. Después, la solución se carga en una jeringa.

b) *Glicocolato de sodio 500 mM*

Método de preparación:

- 40 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete y un turboemulsionador, se disuelven 24,38 gramos de glicocolato de sodio, 0,25 gramos de metabisulfito de potasio, 0,3 gramos de EDTA (sal de disodio), 0,38 gramos de benzoato de sodio, en 100 ml de agua purificada y se continúa la agitación durante 10 minutos. Después, la solución se carga en una jeringa.

c) *Sal no biliar (control)*

Método de preparación:

- 50 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete y un turboemulsionador, se disuelven 0,25 gramos de metabisulfito de potasio, 0,3 gramos de EDTA (sal de disodio), 0,38 gramos de benzoato de sodio, en 100 ml de agua purificada y se continúa la agitación durante 10 minutos. Después, la solución se carga en una jeringa.

Análisis de la ingesta de alimentos

- 60 El enema rectal de taurocolato de sodio descrito anteriormente se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley) y el enema rectal de control sin el taurocolato de sodio se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley). Cada sujeto se expone a alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 6 horas pensando los alimentos cada 30 minutos.

- 65 El enema rectal de glicocolato de sodio descrito anteriormente se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley) y el enema rectal de control sin el glicocolato de sodio se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague

Dawley). Cada sujeto se expone a alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 6 horas pensando los alimentos cada 30 minutos.

Ejemplo 23: SUPOSITORIOS RECTALES

- 5 a) *Taurocolato de sodio*
- Método de preparación:
- 10 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se añaden 2,69 gramos de taurocolato de sodio y 0,1 gramos de metilcelulosa a 10 gramos de triglicéridos de ácidos grasos superiores saturados (Witepsol® S55; Dynamic Novel Aktiengesellschaft, Alemania Occidental) y la combinación se funde a 50 C y se agita. Mientras que la composición es un líquido se carga en recipientes de supositorios para ratas (50 mg por recipiente) y después se inactiva en agua con hielo.

- 15 b) *Glicocolato de sodio 500 mM*

Método de preparación:

- 20 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se añaden 2,69 gramos de glicocolato de sodio y 0,1 gramos de metilcelulosa a 10 gramos de triglicéridos de ácidos grasos superiores saturados (Witepsol® S55; Dynamic Novel Aktiengesellschaft, Alemania Occidental) y la combinación se funde a 50 C y se agita. Mientras que la composición es un líquido se carga en recipientes de supositorios para ratas (50 mg por recipiente) y después se inactiva en agua con hielo.

- 25 c) *Sal no biliar (control)*

Método de preparación:

- 30 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se añaden 0,1 gramos de metilcelulosa a 10 gramos de triglicéridos de ácidos grasos superiores saturados (Witepsol® S55; Dynamic Novel Aktiengesellschaft, Alemania Occidental) y la combinación se funde a 50 C y se agita. Mientras que la composición es un líquido se carga en recipientes de supositorios para ratas (50 mg por recipiente) y después se inactiva en agua con hielo.

- 35 Análisis de la ingesta de alimentos

El supositorio rectal de taurocolato de sodio descrito anteriormente se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley) y el supositorio rectal de control sin el taurocolato de sodio se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley). Cada sujeto se expone a alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 6 horas pensando los alimentos cada 30 minutos.

- 40 El supositorio rectal de glicocolato de sodio descrito anteriormente se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley) y el supositorio rectal de control sin el glicocolato de sodio se administra por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley). Cada sujeto se expone a alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 6 horas pensando los alimentos cada 30 minutos.

- 45 Ejemplo 24: GELES RECTALES - Taurocolato de sodio/control

a) *Taurocolato de sodio 500°mM*

Método de preparación:

- 50 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelven 26,88 gramos de taurocolato de sodio y 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y se agitan durante 15 minutos. Después, 6 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

- 55 b) *Sal no biliar (control)*

Método de preparación:

- 60 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelve 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y se agitan durante 15 minutos. Después, 6 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

Análisis de la ingesta de alimentos

El gel rectal de taurocolato de sodio descrito anteriormente se administró por vía rectal a 6 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley) y el gel rectal de control sin el taurocolato de sodio se administró por vía rectal a 6 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley). Despues, cada rata se expuso a alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determinó durante un período de 6 horas pensando los alimentos despues de 30 minutos, 60 minutos, 120 minutos, 240 minutos y 360 minutos.

10 Resultados

La ingesta de alimentos acumulada en ratas instiladas con geles que contienen taurocolato se reduce en comparación con las ratas instiladas con gel solo (Figura 5). La Figura 5 ilustra la ingesta individual de alimentos en ratas que tienen el gel que contiene la sal biliar en el recto (líneas de puntos) o el vehículo control (líneas continuas). Se encuentra que el efecto del taurocolato en la ingesta de alimentos es estadísticamente significativa.

15 Ejemplo 5: GELES RECTALES - Respuesta a la Dosis de Taurocolato de Sodio20 a) *Taurocolato de sodio 50°mM*20 Método de preparación:

Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelven 2,688 gramos de taurocolato de sodio y 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y se agitan durante 15 minutos. Despues, 12 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

25 b) *Taurocolato de sodio 150°mM*30 Método de preparación:

Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelven 8,066 gramos de taurocolato de sodio y 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y se agitan durante 15 minutos. Despues, 12 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

35 c) *Taurocolato de sodio 500°mM*35 Método de preparación:

Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelven 26,88 gramos de taurocolato de sodio y 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y se agitan durante 15 minutos. Despues, 12 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

40 d) *Sal no biliar (control)*45 Método de preparación:

Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelve 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y se agitan durante 15 minutos. Despues, 12 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

50 Análisis de la ingesta de alimentos

Se utiliza un diseño cuadrado latino 4x4 para monitorizar el efecto de las diferentes concentraciones de taurocolato en la ingesta de alimentos de ratas Sprague Dawley que ayunaron durante la noche. Cada concentración se analiza por triplicado con cuatro ratas utilizadas por repetición. Por tanto, se utilizaron doce ratas para cada composición rectal gel (gel 50°mM, gel 150°mM, gel 500°mM y el gel de control) y todas las ratas recibieron cada uno de los 4 tratamientos. Despues de la administración rectal de los geles, cada rata se expone a continuación, a los alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 24 horas pesando los alimentos despues de 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas.

60 Resultados

Se observa que la ingesta de alimentos acumulada en ratas instiladas con geles que contienen taurocolato está relacionada con la cantidad de taurocolato administrada de forma dependiente de la dosis (Figura 6). Por otra parte, se observa que las diferencias en la ingesta de alimentos se mantienen durante al menos 24 horas.

La DE₅₀ para la inhibición de la ingesta de alimentos se obtiene mediante la representación normalizando la respuesta a la dosis para el efecto anorexígeno del taurocolato con los datos de control como un logaritmo de la dosis de taurocolato frente al porcentaje de la ingesta acumulativa del control (Figura 7). La DE₅₀ para la inhibición de la ingesta de alimentos en 1 hora es de 528°mM para dosis de 3 ml (1,6°mmol/rata), mientras que para la ingesta de 24 horas la DE₅₀ es de 7,2°mmol/rata. Sorprendentemente, la dependencia de la dosis para la inhibición de la ingesta no es diferente entre las 8 y las 24 horas, indicando de este modo la duración de la respuesta anorexígena.

Ejemplo 26: GELES RECTALES - Glicocolato de sodio/Control

- 10 a) *Glicocolato de sodio 500°mM*

Método de preparación:

15 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelven 24,38 gramos de glicocolato de sodio y 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y se agitan durante 15 minutos. Después, 6 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

b) *Sal no biliar (control)*

- 20 Método de preparación:

Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelve 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y se agitan durante 15 minutos. Después, 6 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

25 Análisis de la ingesta de alimentos

30 El gel rectal de glicocolato de sodio descrito anteriormente se administra por vía rectal a 6 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley) y el gel rectal de control sin el glicocolato de sodio se administra por vía rectal a 6 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley). Despues, cada sujeto se expone a alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 6 horas pensando los alimentos después de 30 minutos, 60 minutos, 120 minutos, 240 minutos y 360 minutos.

35 Ejemplo 27: GELES RECTALES - Respuesta a la Dosis de Glicocolato de Sodio

- a) *Glicocolato de sodio 50°mM*

Método de preparación:

40 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelven 2,44 gramos de glicocolato de sodio y 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y después se agitan durante 15 minutos. Después, 12 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

- 45 b) *Glicocolato de sodio 150°mM*

Método de preparación:

50 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelven 7,32 gramos de taurocolato de sodio y 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y se agitan durante 15 minutos. Después, 12 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

c) *Glicocolato de sodio 500°mM*

- 55 Método de preparación:

Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelven 24,38 gramos de glicocolato de sodio y 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y después se agitan durante 15 minutos. Después, 12 jeringas conectadas a tubos de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

- 60 d) *Sal no biliar (control)*

Método de preparación:

65 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete, se disuelve 1 gramo de metilcelulosa en 100 ml de agua purificada y se agitan durante 15 minutos. Después, 12 jeringas conectadas a tubos

de sonda se llenan cada una con 3 ml de la composición.

Análisis de la ingesta de alimentos

- 5 Se utiliza un diseño cuadrado latino 4x4 para monitorizar el efecto de las diferentes concentraciones de glicocolato en la ingesta de alimentos de ratas Sprague Dawley que ayunaron durante la noche. Cada concentración se analiza por triplicado con cuatro ratas utilizadas por repetición. Por tanto, se utilizan doce ratas para cada composición rectal gel (gel 50 mM, gel 150 mM, gel 500 mM y el gel de control) y todas las ratas reciben cada uno de los 4 tratamientos. Despues de la administración rectal de los geles, cada rata se expone a continuación, a los alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 24 horas pesando los alimentos despues de 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas.

Ejemplo 28: COMPRIMIDOS ENTÉRICOS RECUBIERTOS

- 15 a) 5 mg de Taurocolato de Sodio

Método de Preparación:

Preparación del núcleo: se mezclan 5 mg de taurocolato de sodio, 25 mg de celulosa microcristalina, 20 mg de manitol y 10 mg de croscarmelosa de sodio en un mezclador Hobart durante 15 minutos. La mezcla se granula con solución de polivinilpirrolidona al 20 % (4 mg) hasta que se obtiene la granulación óptima. El granulado se seca durante la noche a 50 °C. El granulado despues se pasa a través de una malla #30. El granulado se mezcla despues con 1 mg de estearato de magnesio. Utilizando un punzón redondo cóncavo estándar de ¼" F-Press, el granulado se comprime en un comprimido. Preparación de comprimidos de capa polimérica erosionable y de doble matriz: se mezclan uniformemente 415 mg de hidroxipropilmetylcelulosa, 75 mg de celulosa microcristalina y 6 mg de polivinilpirrolidona con un mortero. La mezcla pulverulenta se granula con una solución de alcohol al 50 % v/v hasta que se obtiene la granulación óptima. El granulado se seca durante la noche a 50 °C. El granulado se pasa despues a través de un tamiz de malla #40. El granulado se mezcla despues con 2,5 mg de estearato de magnesio. Utilizando una prensa Carver y un punzón redondo cóncavo estándar de 7/16", la mitad de la granulación se coloca en la cavidad del troquel, el núcleo se coloca despues en la cavidad y la otra mitad de la granulación se coloca en la cavidad del troquel. La masa se comprime a 2,27 toneladas para formar el comprimido de doble matriz. Recubrimiento entérico: Utilizando un mezclador de rodete, se disuelven 42 g de ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa y 4,2 g de monoglicéridos acetilados destilados, en 514 ml de una mezcla de cetona y alcohol absoluto (1:1). Utilizando un sistema de pulverización, los comprimidos de doble matriz se recubren despues con la solución de recubrimiento entérico. Se aplican aproximadamente 60 mg del material de recubrimiento (base seca) por comprimido.

- b) Glicocolato de Sodio 500 mM

Método de Preparación:

40 Preparación del núcleo: se mezclan 5 mg de glicocolato de sodio, 25 mg de celulosa microcristalina, 20 mg de manitol y 10 mg de croscarmelosa de sodio en un mezclador Hobart durante 15 minutos. La mezcla se granula con solución de polivinilpirrolidona al 20 % (4 mg) hasta que se obtiene la granulación óptima. El granulado se seca durante la noche a 50 °C. El granulado despues se pasa a través de una malla #30. El granulado se mezcla despues con 1 mg de estearato de magnesio. Utilizando un punzón redondo cóncavo estándar de ¼" F-Press, el granulado se comprime en un comprimido. Preparación de comprimidos de capa polimérica erosionable y de doble matriz: se mezclan uniformemente 415 mg de hidroxipropilmetylcelulosa, 75 mg de celulosa microcristalina y 6 mg de polivinilpirrolidona con un mortero. La mezcla pulverulenta se granula con una solución de alcohol al 50 % v/v hasta que se obtiene la granulación óptima. El granulado se seca durante la noche a 50 °C. El granulado se pasa despues a través de un tamiz de malla #40. El granulado se mezcla despues con 2,5 mg de estearato de magnesio. Utilizando una prensa Carver y un punzón redondo cóncavo estándar de 7/16", la mitad de la granulación se coloca en la cavidad del troquel, el núcleo se coloca despues en la cavidad y la otra mitad de la granulación se coloca en la cavidad del troquel. La masa se comprime a 2,27 toneladas para formar el comprimido de doble matriz. Recubrimiento entérico: Utilizando un mezclador de rodete, se disuelven 42 g de ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa y 4,2 g de monoglicéridos acetilados destilados, en 514 ml de una mezcla de cetona y alcohol absoluto (1:1). Utilizando un sistema de pulverización, los comprimidos de doble matriz se recubren despues con la solución de recubrimiento entérico. Se aplican aproximadamente 60 mg del material de recubrimiento (base seca) por comprimido.

- c) Sal no biliar (control)

60 Método de preparación:

Preparación del núcleo: se mezclan 25 mg de celulosa microcristalina, 20 mg de manitol y 10 mg de croscarmelosa de sodio en un mezclador Hobart durante 15 minutos. La mezcla se granula con solución de polivinilpirrolidona al 20 % (4 mg) hasta que se obtiene la granulación óptima. El granulado se seca durante la noche a 50 °C. El granulado despues se pasa a través de una malla #30. El granulado se mezcla despues con 1 mg de estearato de magnesio.

Utilizando un punzón redondo cóncavo estándar de ¼" F-Press, el granulado se comprime en un comprimido. Preparación de comprimidos de capa polimérica erosionable y de doble matriz: se mezclan uniformemente 415 mg de hidroxipropilmelcelulosa, 75 mg de celulosa microcristalina y 6 mg de polivinilpirrolidona con un mortero. La mezcla pulverulenta se granula con una solución de alcohol al 50 % v/v hasta que se obtiene la granulación óptima. El granulado se seca durante la noche a 50 °C. El granulado se pasa después a través de un tamiz de malla #40. El granulado se mezcla después con 2,5 mg de estearato de magnesio. Utilizando una prensa Carver y un punzón redondo cóncavo estándar de 7/16", la mitad de la granulación se coloca en la cavidad del troquel, el núcleo se coloca después en la cavidad y la otra mitad de la granulación se coloca en la cavidad del troquel. La masa se comprime a 2,27 toneladas para formar el comprimido de doble matriz. Recubrimiento entérico: Utilizando un mezclador de rodete, se disuelven 42 g de ftalato de hidroxipropilmelcelulosa y 4,2 g de monoglicéridos acetilados destilados, en 514 ml de una mezcla de cetona y alcohol absoluto (1:1). Utilizando un sistema de pulverización, los comprimidos de doble matriz se recubren después con la solución de recubrimiento entérico. Se aplican aproximadamente 60 mg del material de recubrimiento (base seca) por comprimido.

15 Análisis de la ingesta de alimentos

El comprimido de taurocolato de sodio descrito anteriormente (o, cuando sea necesario dado el tamaño y la identidad de un sujeto, un comprimido similar que tenga una dosis y tamaño apropiados) se administra por vía oral a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche y el comprimido de control sin el taurocolato de sodio se administra por vía oral a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche. Cada sujeto se expone a los alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 6 horas pesando la comida cada 30 minutos.

25 El comprimido de glicocolato de sodio descrito anteriormente (o, cuando sea necesario dado el tamaño y la identidad de un sujeto, un comprimido similar que tenga una dosis y tamaño apropiados) se administra por vía oral a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche y el comprimido de control sin el glicocolato de sodio se administra por vía oral a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche. Cada sujeto se expone a los alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 6 horas pesando la comida cada 30 minutos.

30 Ejemplo 29: INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN

a) *Control: Taurocolato de Sodio 500 mM*

35 Método de Preparación:

40 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete y un turboemulsionador, se disuelven 26,88 gramos de taurocolato de sodio, 0,25 gramos de metabisulfito de potasio, 0,3 gramos de EDTA (sal de disodio) y 0,38 gramos de benzoato de sodio en 100 ml de agua purificada. Mientras se agita, se añaden 4 gramos de Polisorbato 20 y 4 gramos de isoestearato de Poliglicol 300 y se continúa agitando durante 15 minutos. La suspensión después se bombea en latas de aerosol y se sella inmediatamente mediante el remachando de la válvula dispensadora. La lata después se presuriza mediante el bombeo de 6,5 gramos de Freón 12 y 3,5 gramos de Freón 114 en la lata.

45 b) *Taurocolato de Sodio 500 mM + inhibidor de la absorción candidato*

Método de preparación:

50 Utilizando un recipiente de disolución de acero inoxidable equipado con un agitador de rodete y un turboemulsionador, se disuelven 26,88 gramos de taurocolato de sodio, 0,25 gramos de metabisulfito de potasio, 0,3 gramos de EDTA (sal de disodio), 0,38 gramos de benzoato de sodio y entre 0,01 gramos y 20 gramos de un inhibidor de la absorción candidato, en 100 ml de agua purificada. Mientras se agita, se añaden 4 gramos de Polisorbato 20 y 4 gramos de isoestearato de Poliglicol 300 y se continúa agitando durante 15 minutos. La suspensión después se bombea en latas de aerosol y se sella inmediatamente mediante el remachando de la válvula dispensadora. La lata después se presuriza mediante el bombeo de 6,5 gramos de Freón 12 y 3,5 gramos de Freón 114 en la lata.

Análisis de la inhibición de la Absorción

60 Las espumas descritas anteriormente se administran por vía rectal a 5 sujetos conscientes que ayunaron durante la noche (por ejemplo, ratas Sprague Dawley). Cada sujeto se expone a los alimentos previamente pesados y el consumo acumulado de los alimentos se determina durante un período de 6 horas pesando la comida cada 30 minutos. La ingesta de alimentos se compara entre los grupos. El inhibidor de la absorción candidato inhibe la absorción del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (en este caso taurocolato de sodio) cuando el agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos es capaz de interactuar con las células L durante un período de tiempo más largo (es decir, cuando no se absorbe sistémicamente), reduciendo por tanto la ingesta de alimentos en comparación con la formulación de control.

Como alternativa, la capacidad del inhibidor de la absorción para inhibir la absorción del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (en este caso taurocolato de sodio) a través la mucosa del colon y/o del recto se determina midiendo la concentración sistémica del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos. La concentración sistémica del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se mide antes de la administración y en un momento posterior a la administración del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, después de una hora). La disminución de la concentración sistémica del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos indica que el inhibidor de la absorción candidato inhibe la absorción del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos.

10 Ejemplo 30: Método de inhibición de la ingesta de alimentos

Los estudios se realizan después de un ayuno durante la noche posterior a la administración de (8-10 horas antes de la sal biliar) 100 mg de Januvia (sitagliptina), un inhibidor de la DDP-4 que protege al GLP-1 de la inactivación por proteólisis. El aumento progresivo de la dosis implica incrementos semilogarítmicos de la dosis según se tolere. Las dosis previstas son de 1, 2, 7 y 20 milimoles de ácido desoxicólico. Cada dosis se administra en un día diferente con al menos tres días entre las dosis.

20 Los sujetos se someten a un examen físico completo incluyendo las investigaciones de laboratorio un hemograma completo, glucosa, lípidos en ayunas, ensayos de función hepática, urea y electrolitos, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial, hemoglobina A_{1c} y análisis de orina. Los sujetos se excluyeron si la glucosa sanguínea en ayunas es >300 mg/dl, si la hemoglobina A_{1c} es >11 % o si existen ensayos de función hepática anormales (tales como los niveles de transaminasas > 3 veces el límite superior de la normalidad).

25 Los sujetos con medicación oral no recibirán dichos medicamentos durante el período de ayuno antes del estudio o durante el período de estudio.

30 Los sujetos se estudian en cuatro ocasiones distintas, por ejemplo, a intervalos semanales con una separación de al menos tres días entre las diferentes ocasiones. Los sujetos se estudian después de un ayuno de una noche (10 horas). Diez horas antes del procedimiento, cada sujeto tomará 100 mg de Januvia por vía oral (sitagliptina), un inhibidor de la DDP-4 para proteger la amida del GLP-1 (7-36) de la degradación en la circulación. Un catéter permanente (Intracath) se coloca en una vena del antebrazo para el muestreo de sangre. Se toma una muestra de sangre basal inicial (5 ml) y el catéter se mantiene con solución salina normal. Las muestras de sangre se toman en Vacutainers con EDTA (parte superior púrpura). Después de 15 minutos se recogerá una segunda muestra de sangre (5 ml). El placebo (vehículo) o el desoxicólico de sodio a dosis de 1, 2, 7 y 20°mmoles, incorporados en 20 ml o 60 ml de carboximetilcelulosa al 1 % se introduce por el recto mediante una jeringa (tipo) durante un período de un minuto. Se recogen muestras de sangre de 5 ml adicionales a los 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos después de la instilación del placebo o el desoxicólico.

40 En muestras de plasma de cada punto temporal se medirán la glucosa, la insulina, el GLP-1 (activo) y el PYY (total), utilizando kits de ensayo (Linco) de la Millipore Corporation. Las medidas de estas hormonas proporcionan un punto final para determinar la eficacia en la producción de la ingesta de alimentos reducida.

45 Además, se mide la ingesta de alimentos durante un período de dos horas después del final del estudio de infusión. Durante este período, a los sujetos se les ofrece un almuerzo buffet con comida en exceso de modo que se satisfarán todos los apetitos. La cantidad de comida se cuantifica preprandialmente y postprandialmente y se calcula la ingesta calórica. Antes, al final del estudio de infusión y dos horas después de la presentación de un almuerzo buffet, se hacen clasificaciones del apetito en una escala analógica visual de 100°mm (los valores más altos indican mayor apetito) con el texto que expresa las clasificaciones más positivas y más negativas en cada extremo de la escala.

50 Ejemplo 31

55 En ciertos casos, la administración de las sales biliares u otros agentes potenciadores de péptidos enteroendocrina en el recto tiene varias ventajas y proporciona información sustancial acerca de todo el proceso de liberación de las hormonas intestinales distales, el GLP-1, la oxintomodulina y el PYY. En nuestros estudios en humanos hemos demostrado lo siguiente:

- Aumento de los niveles sanguíneos de GLP-1 y de PYY sensible a la dosis.
- Aumento consecuente en la secreción de insulina y reducción de los niveles de glucosa
- Reducción sensible a la dosis y sustancial de la ingesta de alimentos
- Elevación de las altas concentraciones locales de sales biliares en el recto sin diarrea.

60 Ejemplo 32

65 Los estudios se realizaron después de un ayuno durante la noche posterior a la administración de (8-10 horas antes de la sal biliar) 100 mg de sitagliptina, un inhibidor de la DDP-4 que protege al GLP-1 de la inactivación por proteólisis. El aumento progresivo de la dosis implicó aumentos semilogarítmicos en las dosis de ácido taurocólico. Las dosis utilizadas fueron 0,66, 2,0, 6,66 y 20,0°mmoles (358, 1.075, 3.584, 10.754 mg) de ácido taurocólico. El ácido

taurocólico se administró en el recto mediante una jeringa en un volumen total de 20 ml de gel de carboximetilcelulosa al 1 %. Cada dosis se administró en un día diferente con al menos tres días entre las dosis. La Figura 9 ilustra el aumento de los niveles circulantes de GLP-1 tras la administración rectal de ácido taurocólico. La figura 10 ilustra el aumento de los niveles circulantes de PYY tras la administración rectal de ácido taurocólico.

Ejemplo 33

Objetivo: El objetivo de un estudio de 1 año es mostrar evidencia de la eficacia del taurocolato de sodio en la reducción del riesgo de cáncer pancreático.

Diseño del estudio: Este es un estudio de 1 año. Una cohorte de 1.000 pacientes se divide en grupo placebo y grupos tratados con el fármaco. Se administrarán por vía rectal 50 mg de taurocolato de sodio 30 minutos antes de la ingestión de la comida y antes de la ingestión de la cena por un total de 100 mg de taurocolato de sodio por día.

Los criterios de inclusión son: 70 años de edad o menos, circunferencia de la cintura $\geq 102^{\circ}\text{cm}$ para los hombres o $\geq 88^{\circ}\text{cm}$ para las mujeres, adenocarcinoma ductual pancreático.

Los criterios de exclusión son: Ictus/IM/enfermedad cardiovascular inestable dentro de los 6 meses, enfermedad renal, hepática o psiquiátrica clínicamente significativa, participación en un programa de pérdida de peso formal o en una intervención en el estilo de vida, glaucoma o presión intraocular, uso de cualquier medicamento antidiabético, historia previa de cáncer.

Respuesta del paciente a la terapia con taurocolato de sodio: La respuesta del paciente se evalúa a través de visitas al hospital semanales, medidas de peso y de cintura y análisis de sangre de rutina.

Muestreo de sangre: Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración del análogo del Compuesto 100. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente en los siguientes tiempos después de la dosificación: días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 y después cada 14 días. Cada muestra de suero se divide en dos alicuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se transportan en hielo seco.

Farmacocinética: Los pacientes se someten a la recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 y después cada 14 días. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante métodos modelo independientes en un sistema informático Digital Equipment Corporación VAX 8600 utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$); tiempo hasta el pico de concentración sérica ($t_{\text{máx}}$); área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo de sangre (ABC_{0-72}) calculada con el uso de la regla trapezoidal lineal; y vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima por regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal del gráfico concentración-tiempo log-lineal. La media, la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos se calculan para cada tratamiento.

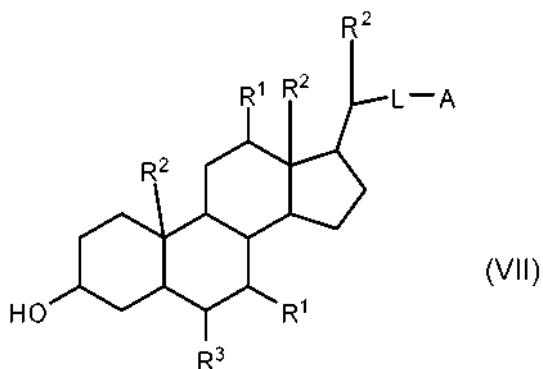
Respuesta del paciente a la terapia con el Compuesto 4: La respuesta del paciente se evalúa a través de visitas al hospital semanales, medidas de peso y de cintura y análisis de sangre de rutina.

Análisis estadístico: La relación entre taurocolato de sodio y el riesgo de padecer cáncer pancreático se analiza en modelos de regresión logística multivariable que incluyen la edad, el sexo, la raza, el tabaquismo, el alcohol, el IMC, los antecedentes familiares de cáncer, la duración de la diabetes y el uso de insulina. Para el control de la causalidad inversa debida a la diabetes causada por cáncer pancreático, el riesgo de padecer cáncer pancreático se calcula después de la exclusión de las personas con una duración de la diabetes ≤ 2 años. El nivel de HbA1c ($\leq 7\%$ o $> 7\%$), un marcador del control glucémico, se compara entre el placebo y los usuarios de 1,1-dióxido de (-)-(3R,5R)-trans-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina mediante el ensayo χ^2 . Los factores demográficos y de riesgo, así como la duración de la diabetes y el uso de insulina se comparan entre los usuarios de taurocolato de sodio y el placebo mediante el ensayo χ^2 .

Aunque se han mostrado y descrito en el presente documento realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la materia que dichas realizaciones se proporcionan a modo de ejemplo solamente. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones se les ocurrirán a los expertos en la materia sin apartarse de la invención. Debe entenderse que las diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento pueden emplearse en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos por la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un Inhibidor de Transportador Apical de Ácidos Biliares dependiente de Sodio (ASBTI) para su uso en el tratamiento de una afección intestinal inflamatoria que comprende administrar no sistémicamente al íleon distal de un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI, en donde el ASBTI es hidrato de etanolato de ((2R,3R,4S,5R,6R)-4-benciloxi-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroxi-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiazepin-5-il)-fenil]-ureido}-3,5-dihidroxi-tetrahidropiran-2-ilmetil)sulfato potásico; o un solvato o una sal del mismo.
- 5 2. El ASBTI para su uso en la reivindicación 1, en donde la afección intestinal inflamatoria se selecciona entre el grupo que consiste en enterocolitis necrotizante, gastritis, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, gastroenteritis, enteritis inducida por radiación, enteritis inducida por quimioterapia, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlcera péptica, dispepsia no ulcerosa (NUD), enfermedad celiaca, enfermedad celiaca intestinal, complicaciones gastrointestinales después de cirugía bariátrica, carcinogénesis gástrica o carcinogénesis gástrica después de resección gástrica o intestinal.
- 10 3. El ASBTI para su uso en las reivindicaciones 1 o 2, en donde menos de un 10 % del ASBTI se absorbe sistémicamente.
- 15 4. El ASBTI para su uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además la administración de un segundo agente seleccionado entre un agente potenciador de péptido enteroendocrino y/o un agonista de receptor X farnesoide nuclear (FXR), un homólogo de receptor hepático 1 (LRH-1), un inhibidor de DPP-IV, un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista de H₂, un agente procinético, una biguanida, un mimético de incretina, una tiazolidinona, un agente mucoadhesivo y GLP-1 o un análogo del mismo.
- 20 5. El ASBTI para su uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el individuo es un lactante nacido prematuramente, un lactante alimentado por vía entérica o un lactante alimentado por fórmula.
- 25 6. El ASBTI para su uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el ASBTI administrado no sistémicamente reduce los ácidos biliares intraenterocitos o reduce la necrosis y/o el daño a la arquitectura ileal en un individuo que lo necesita.
- 30 7. El ASBTI para su uso en la reivindicación 4, en el que el agente potenciador de péptido enteroendocrino es un ácido biliar, una sal biliar, un mimético de ácido biliar, un mimético de sal biliar o una combinación de los mismos, opcionalmente en donde el ácido biliar o el mimético de ácido biliar es ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurocólico, taurodihidrofusidato, ácido taurodesoxicólico, colato, glicocolato, desoxicolato, taurocolato, taurodesoxicolato, ácido quenodesoxicólico o una sal de los mismos, un análogo de unión a TGR5, agonista de M-BAR, agonista de GPR119, agonista de GPR120, agonista de GPR131, agonista de GPR140, agonista de GPR143, agonista de GPBAR1, agonista de BG37, agonista de FXR, éster de bencilo del ácido 6-metil-2-oxo-4-tiofen-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico, INT-777, RG-239, ácido oleanólico o ácido crataególico, o un compuesto representado por la Fórmula (VII):
- 35 40



45 en la que:

- cada R¹ es independientemente H, OH, alquilo inferior o heteroalquilo inferior;
 L es un alquilo sustituido o sin sustituir o un heteroalquilo sustituido o sin sustituir;
 cada R² es independientemente H, OH, alquilo inferior o heteroalquilo inferior;
 R³ es H, OH, O-alquilo inferior, alquilo inferior o heteroalquilo inferior;
 A es COOR⁴, S(O)_nR⁴ o OR⁵;
 R⁴ es H, un anión, un catión farmacéuticamente aceptable, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o un aminoácido;

n es 1-3;

R⁵ es alquilo inferior o H.

- 5 8. El ASBTI para su uso en la reivindicación 4, en donde el agonista de FXR es GW4064, GW9662, INT-747, T0901317, WAY-362450, fexaramina, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurocólico, taurodihidrofusidato, ácido taurodesoxicólico, colato, glicocolato, desoxicolato, taurocolato, taurodesoxicolato, ácido quenodesoxicólico o una sal de los mismos, o una combinación de los mismos.
- 10 9. El ASBTI para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el ASBTI y/o el segundo agente se administran antes de la ingestión de alimento, opcionalmente en donde el ASBTI y/o el segundo agente se administran menos de aproximadamente 60 minutos o menos de aproximadamente 30 minutos antes de la ingestión de alimento.
- 15 10. El ASBTI para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el ASBTI y/o el segundo agente se administran oralmente, opcionalmente en donde el ASBTI y/o el segundo agente se administran en forma de una formulación de liberación sensible al pH ileal o revestida entéricamente.

FIGURA 1

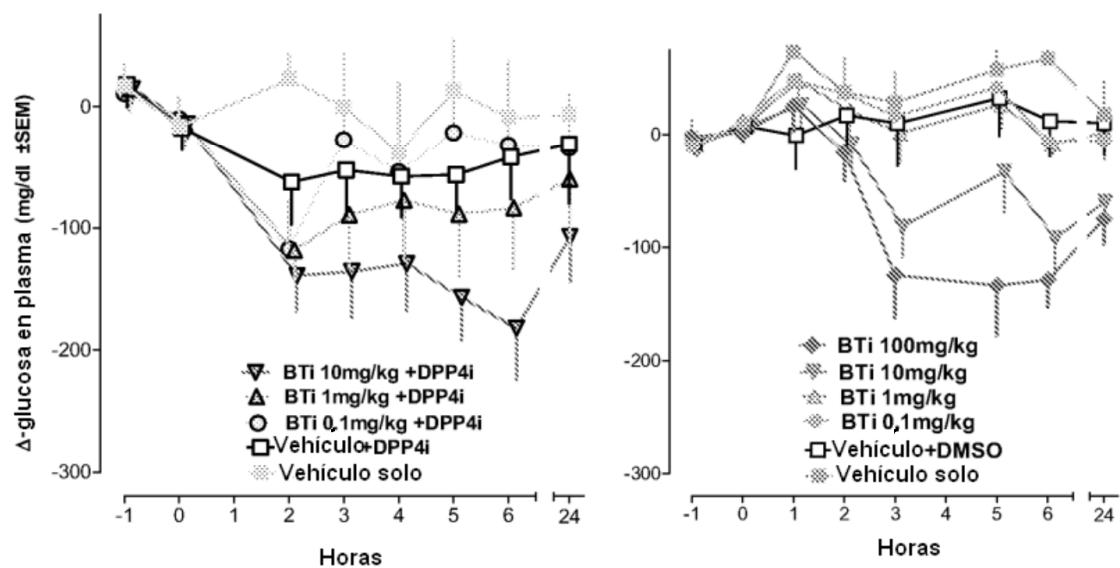


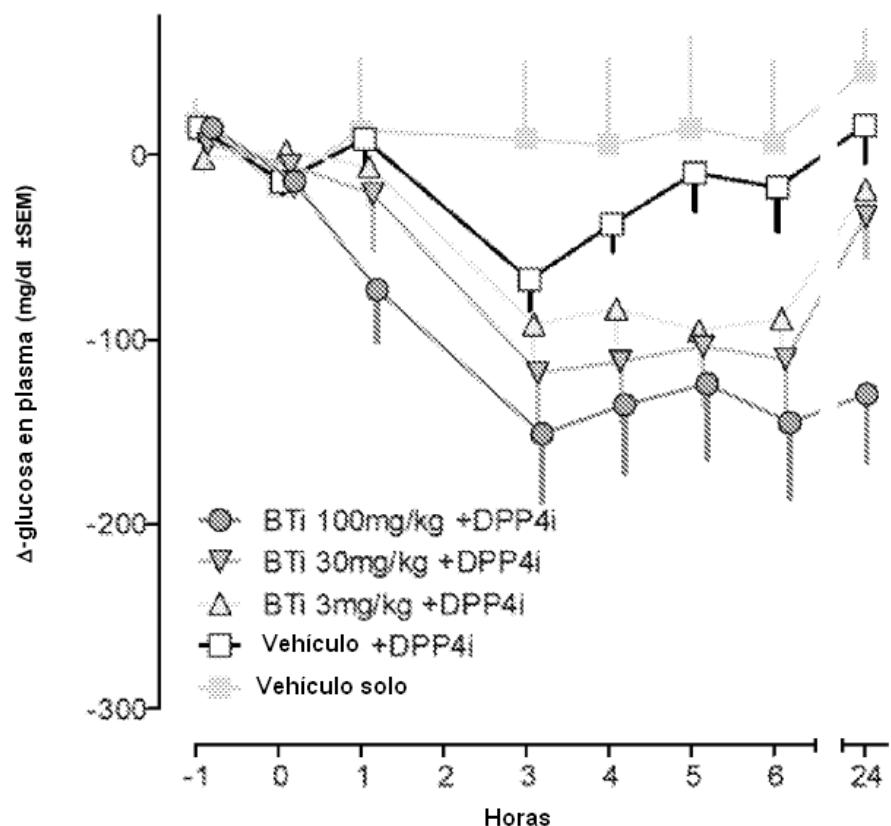
FIGURA 2

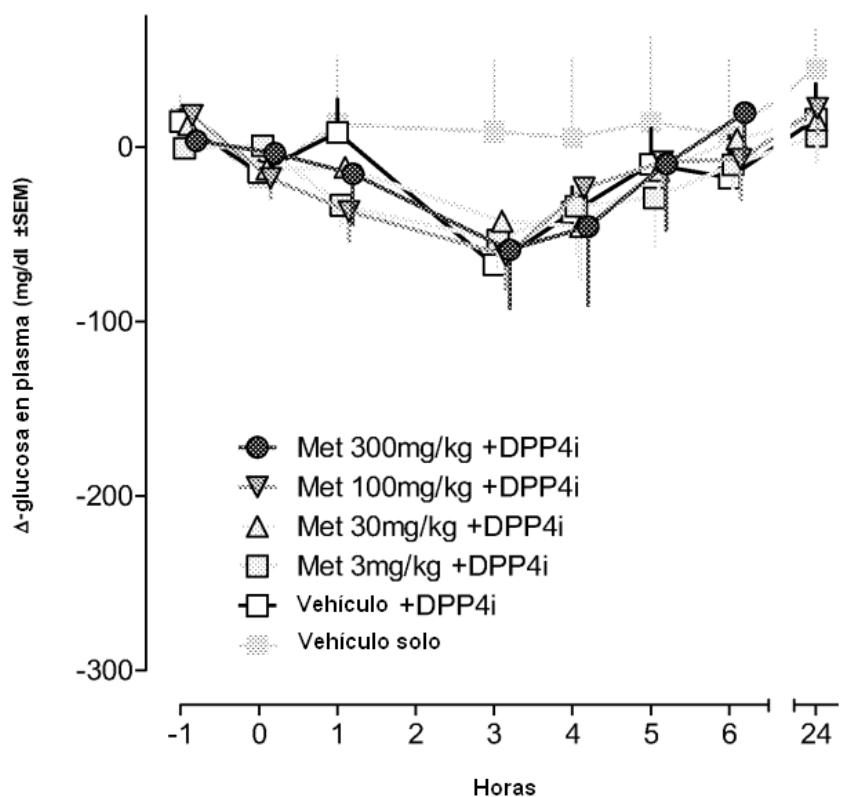
FIGURA 3

FIGURA 4

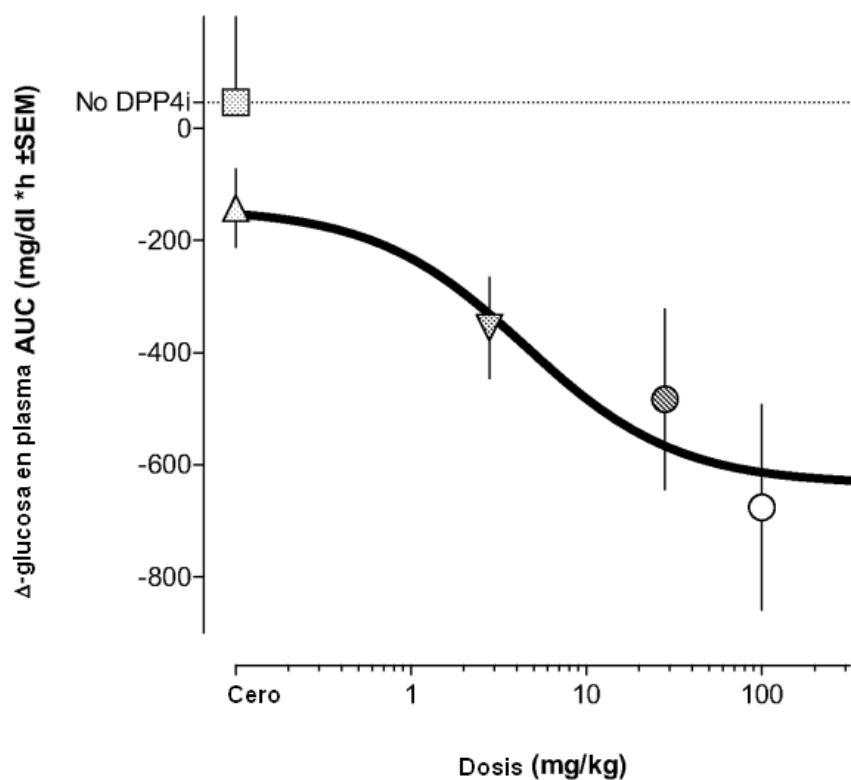


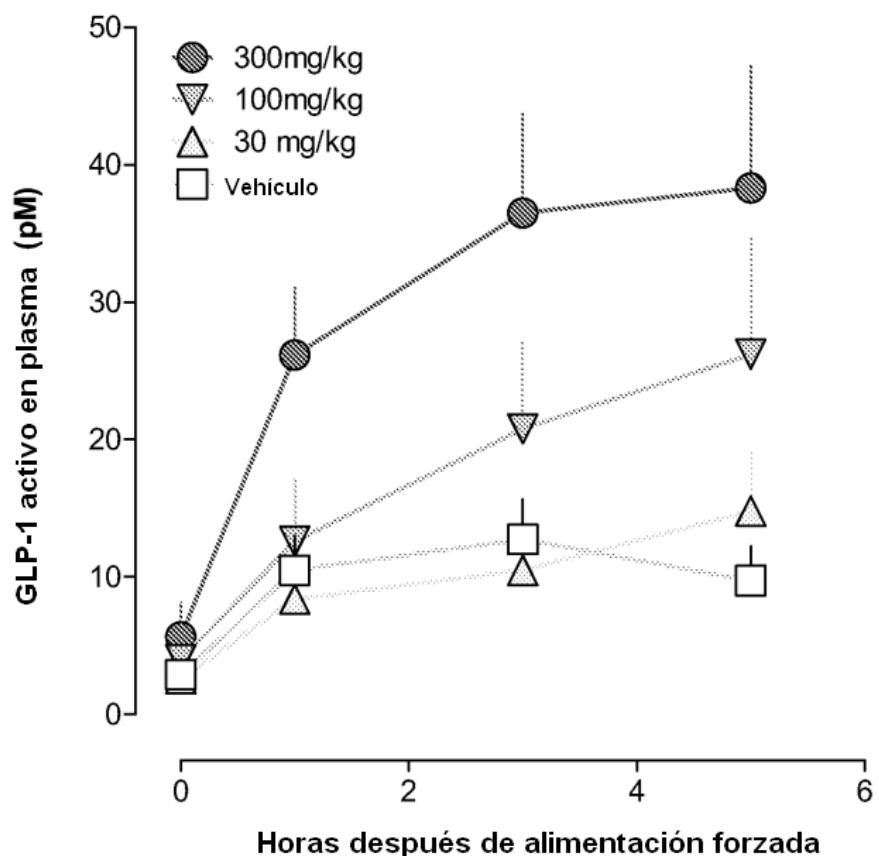
FIGURA 5

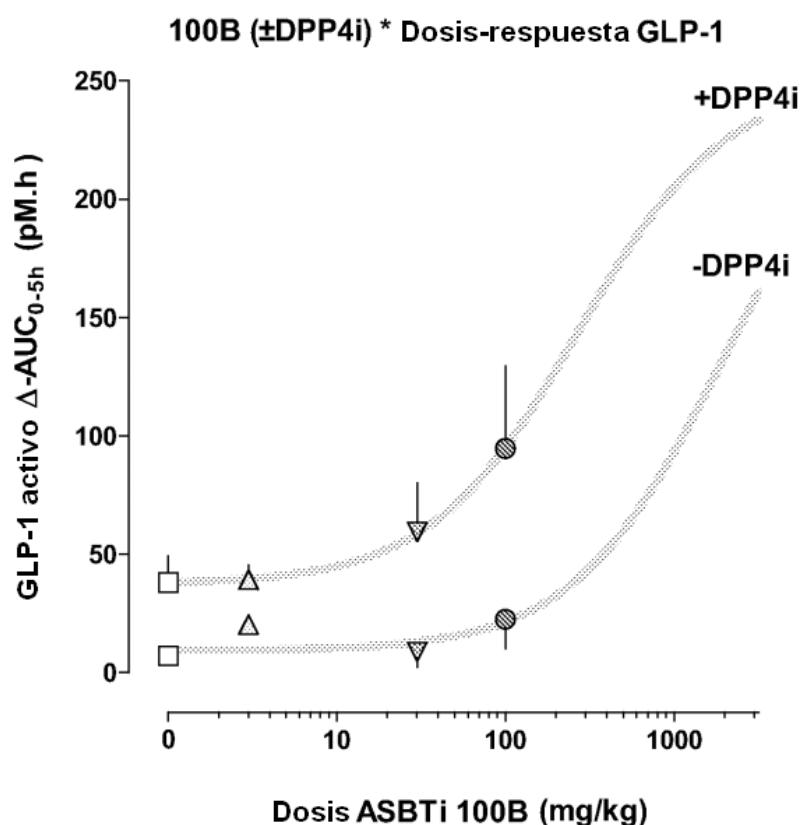
FIGURA 6

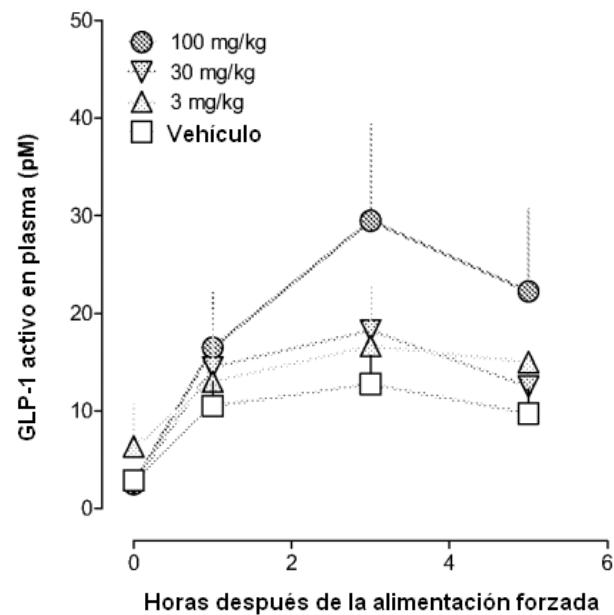
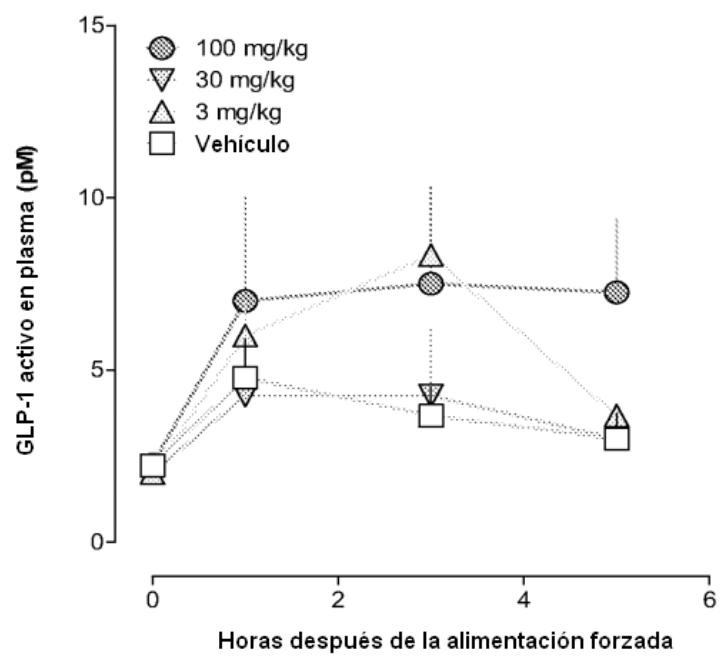
FIGURA 7**A Compuesto 100B + inhibidor de DPP-IV****B Compuesto 100B solo**

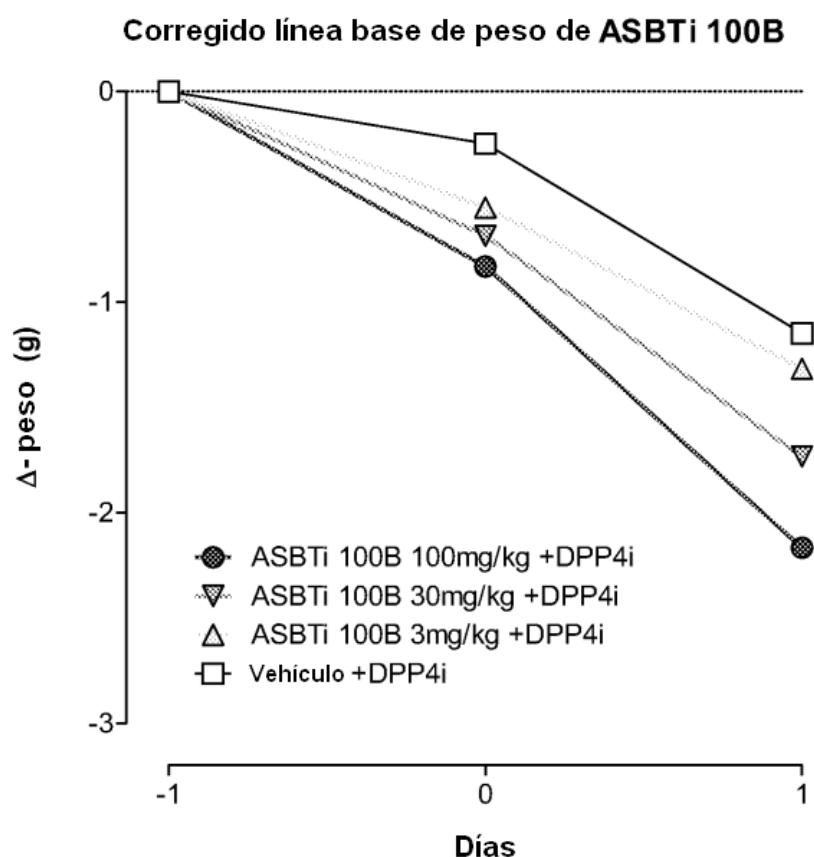
FIGURA 8

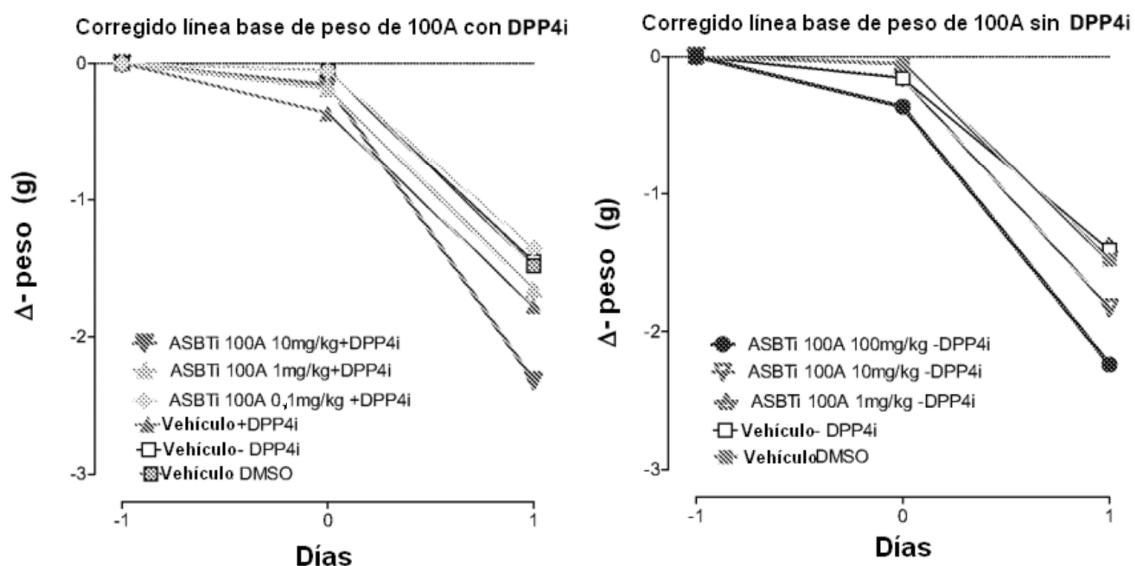
FIGURA 9

FIGURA 10

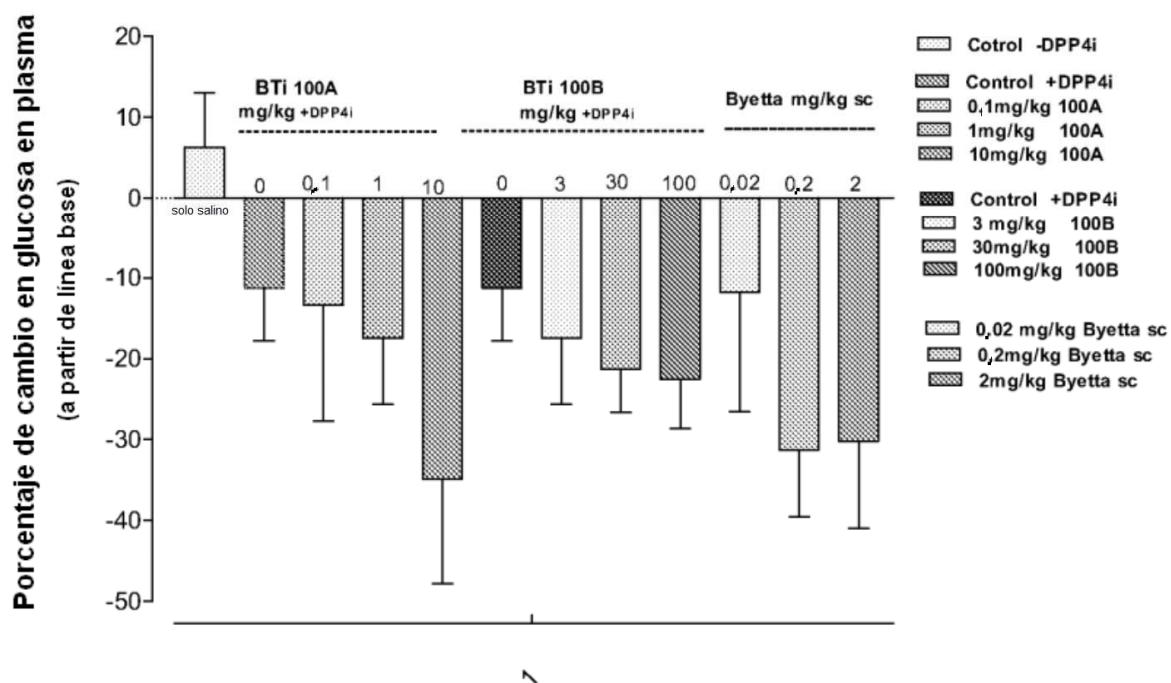


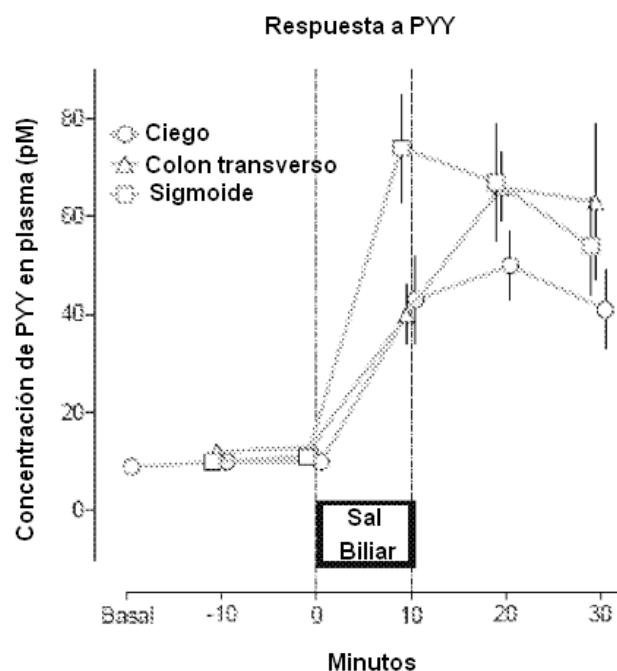
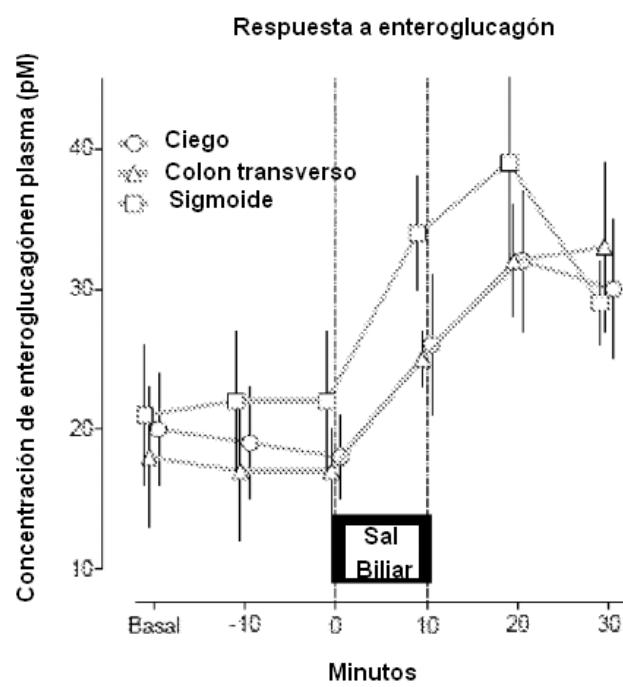
FIGURA 11A**FIGURA 11B**

FIGURA 12

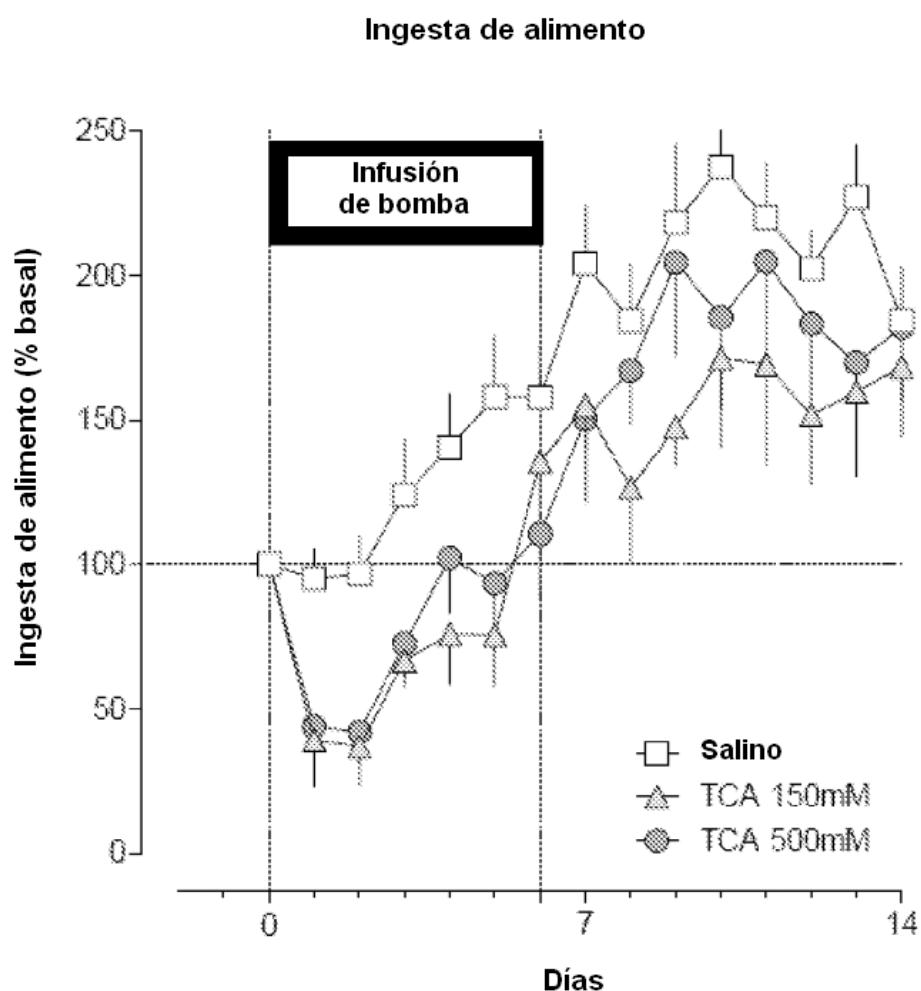


FIGURA 13

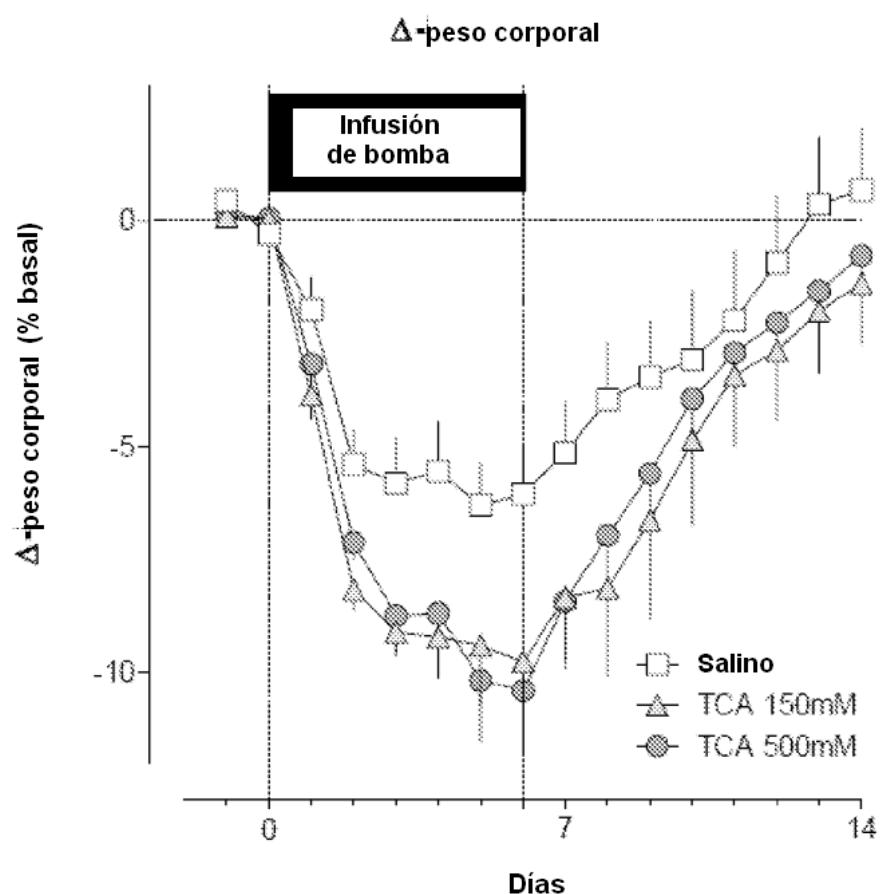


FIGURA 14

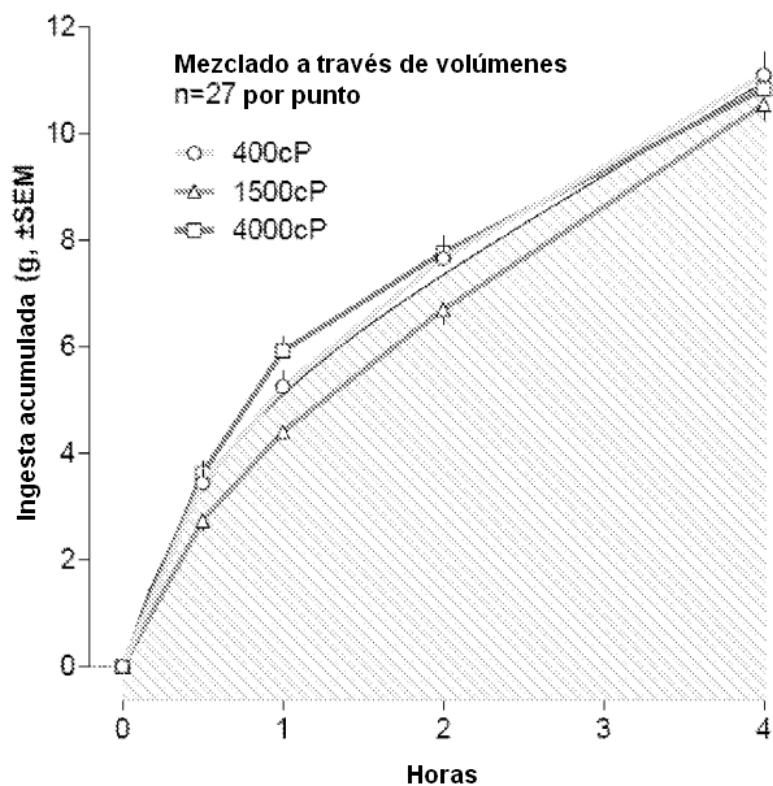


FIGURA 15

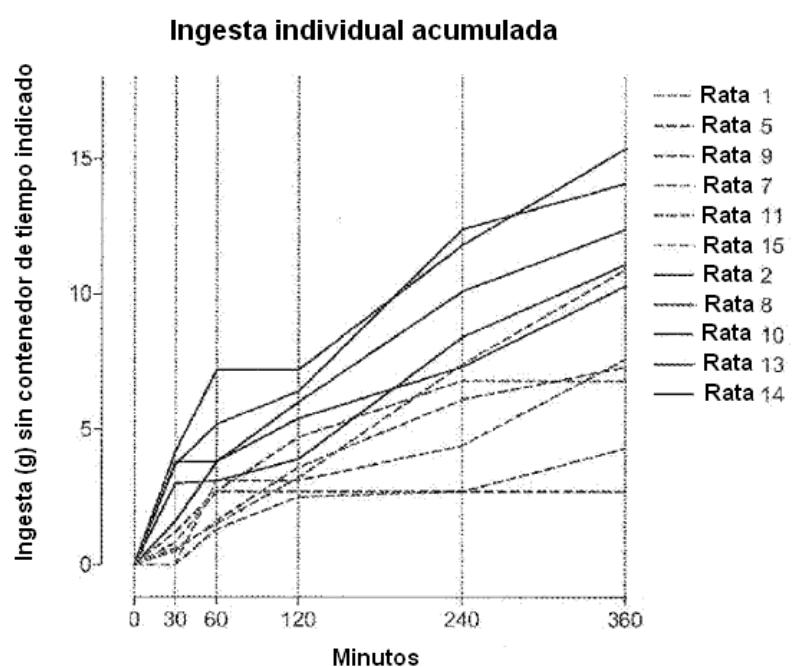


FIGURA 16

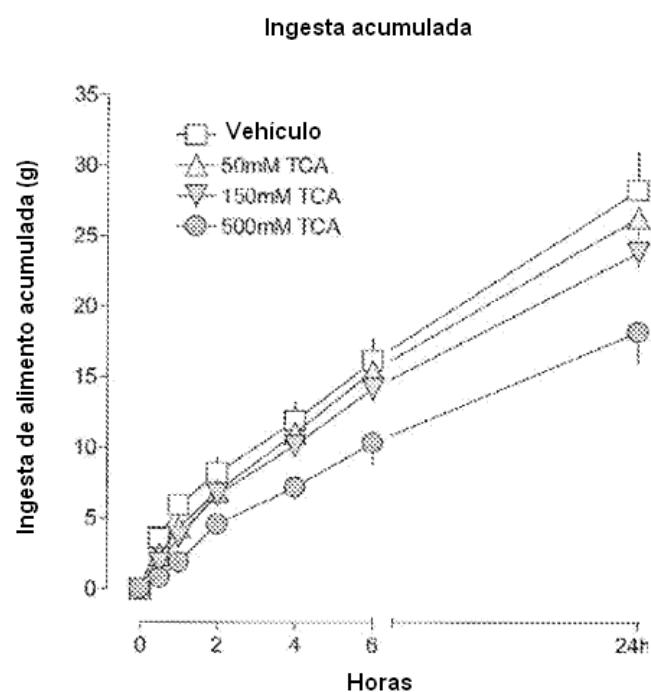


FIGURA 17

Dosis-respuesta de ingesta de alimento para supositorios de ácido biliar

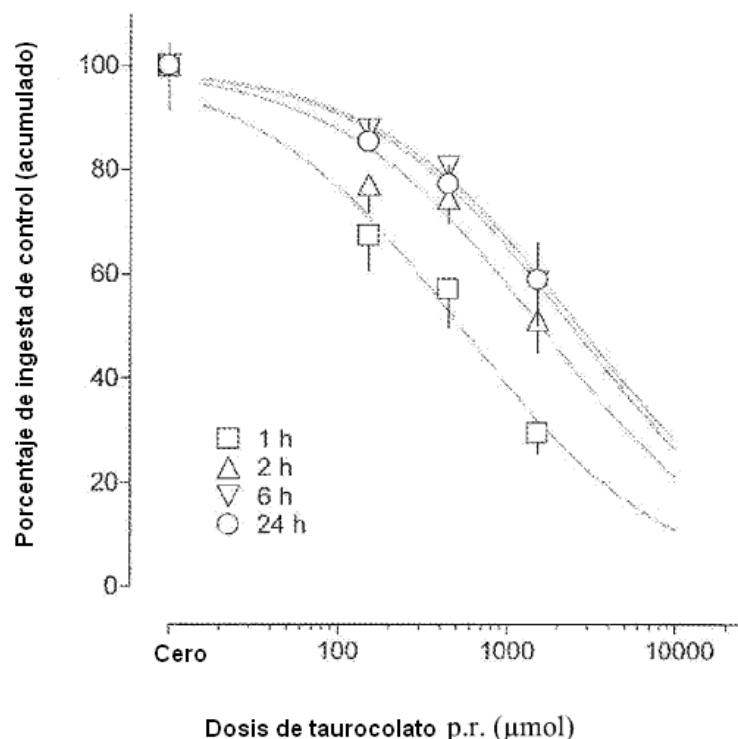


FIGURA 18

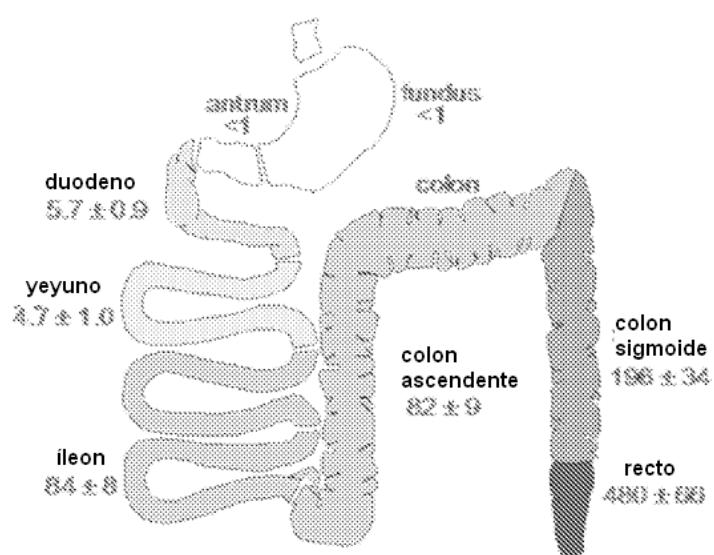


FIGURA 19

Respuesta de GLP-1 a ácido taurocólico rectal

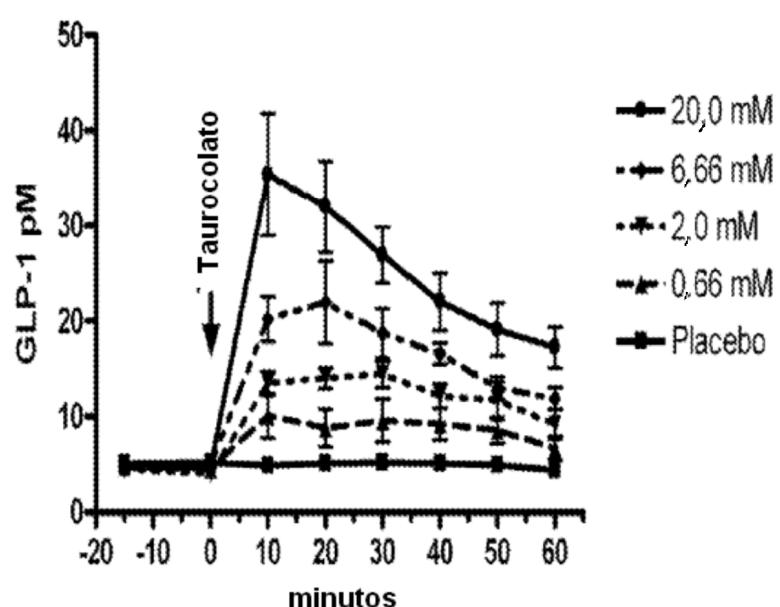


FIGURA 20

Respuesta de PYY a ácido taurocólico rectal

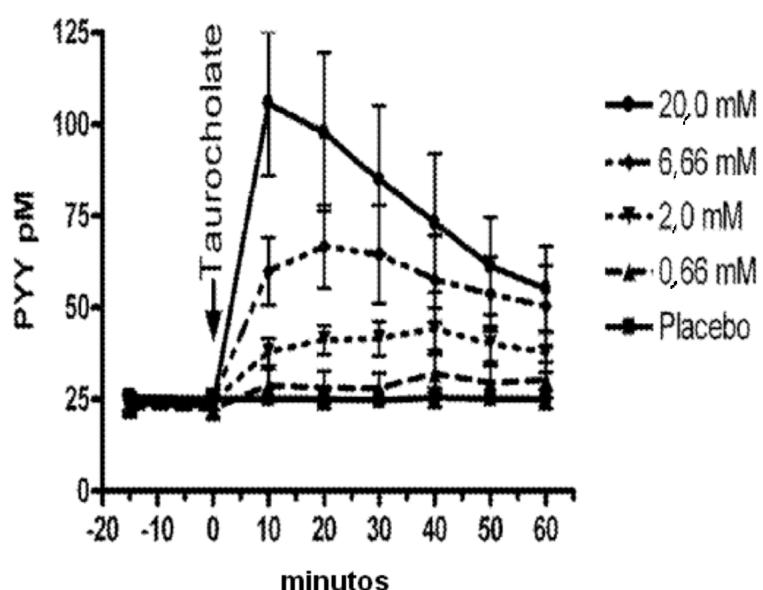


FIGURA 21

Efecto de taurocolato rectal en ingestión de alimento

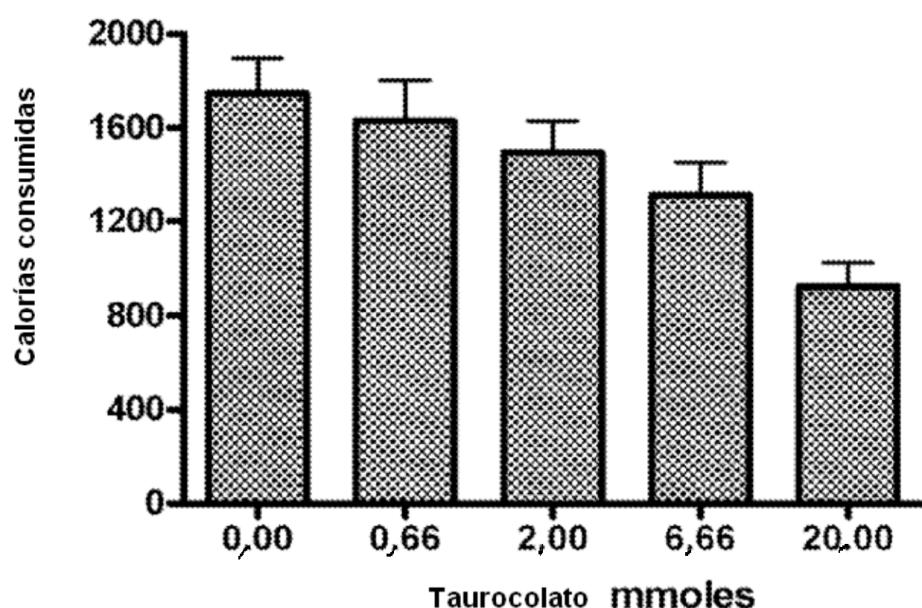


FIGURA 22

Respuesta de insulina a ácido taurocólico

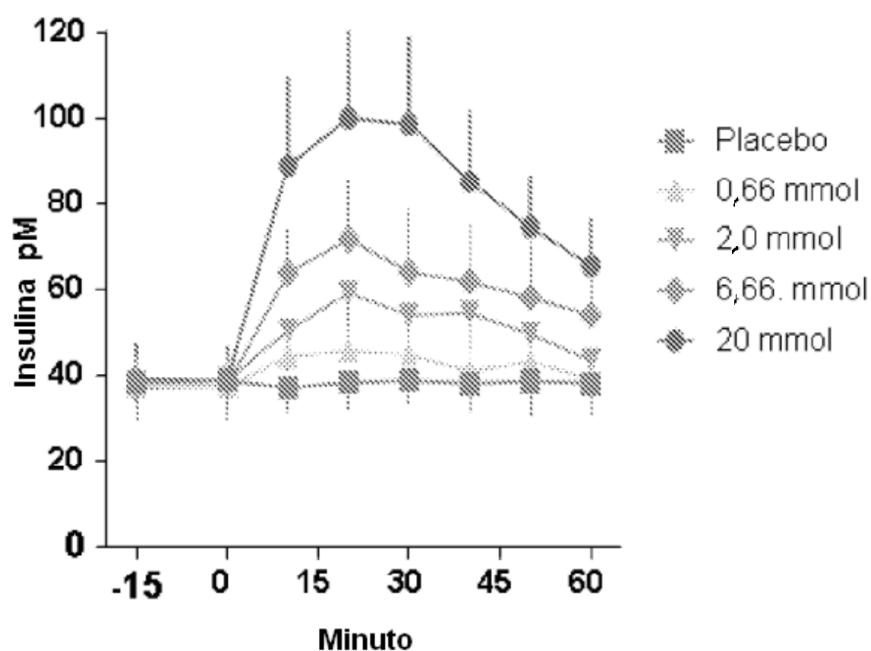


FIGURA 23

Respuesta de insulina incremental

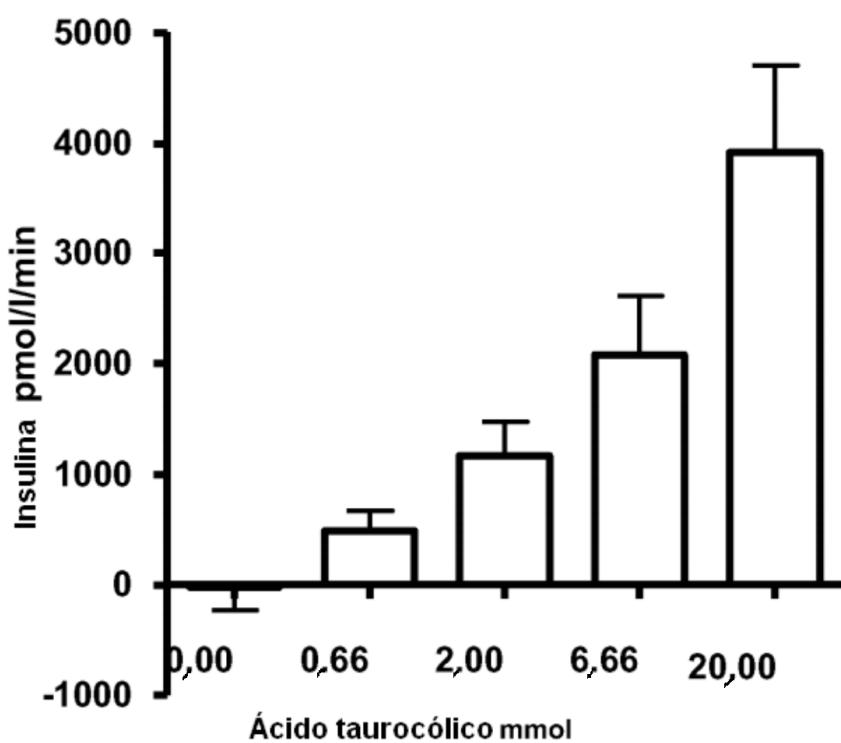


FIGURA 24

Respuestas de glucosa a ácido taurocólico

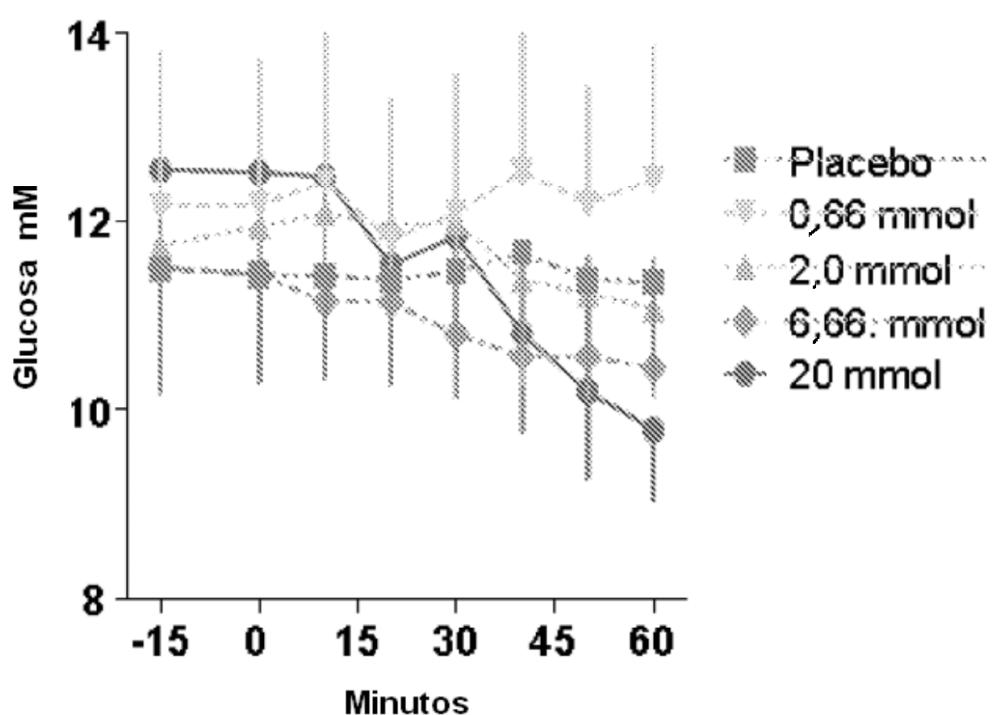


FIGURA 25

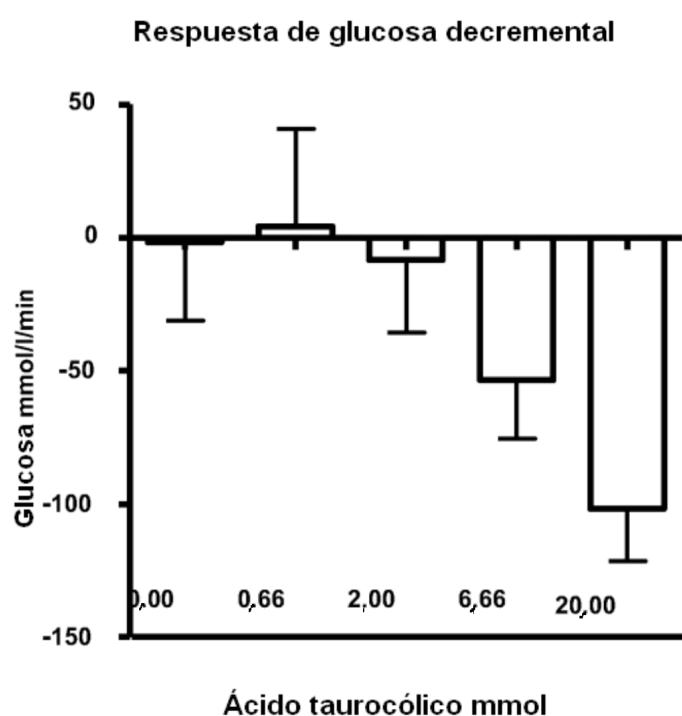


FIGURA 26

