(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 633 766**

(51) Int. CI.:

A61K 31/495	(2006.01)	***A61K 31/4995***	(2006.01)
A61K 31/4985	(2006.01)	***A61K 31/554***	(2006.01)
A61K 31/4965	(2006.01)	***A61K 31/7042***	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	***C07D 337/08***	(2006.01)
A61K 31/41	(2006.01)	***C07D 409/10***	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01)	***C07H 15/26***	(2006.01)
A61K 31/155	(2006.01)	***C07D 487/08***	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	***C07D 281/10***	(2006.01)
A61K 31/38	(2006.01)		
A61K 31/4436	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012 PCT/US2012/062284**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13063512**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12801442 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2771003**

(54) Título: **Inhibidores de reciclaje de ácido biliar para el tratamiento de enfermedades de hígado colestático pediátrico**

(30) Prioridad:

28.10.2011 US 201161553094 P
06.03.2012 US 201261607487 P
06.03.2012 US 201261607503 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2017

(73) Titular/es:

LUMENA PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
12531 High Bluff Drive, Suite 110
San Diego, CA 92130, US

(72) Inventor/es:

GEDULIN, BRONISLAVA;
GREY, MICHAEL y
O'DONNELL, NIALL

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

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).

Inhibidores de reciclaje de ácido biliar para el tratamiento de enfermedades de hígado colestático pediátrico

Descripción

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0001] Enfermedades del hígado colestáticas pediátricas afectan a un pequeño porcentaje de niños, pero la terapia resulta en los costos de asistencia sanitaria significativa cada año. Actualmente, muchas de las enfermedades hepáticas pediátricas colestáticas requieren tratamientos invasivos y costosos tales como transplante de hígado y cirugía. no está disponible un tratamiento eficaz y menos invasivo que sea adecuado para la población pediátrica.

[0002] Es bien entendido y aceptado que las necesidades terapéuticas de los niños son suficientemente diferentes de las de los adultos como para requerir estudios específicos de los medicamentos en los niños. Por ejemplo, la administración oral de una forma de dosificación sólida de medicación es indolora y única para la mayoría de pacientes adultos, pero para la población de pacientes pediátricos, tragar una forma de dosificación sólida oral producida para adultos puede ser problemática. Además, los fármacos usados en dosis sólidas a menudo tienen un sabor desagradable. Más importante aún, la administración oral de medicación para adultos dirigida a enfermedades hepáticas colestáticas puede producir efectos secundarios tales como diarrea e incomodidad intestinal. Tales problemas plantean un riesgo para la seguridad y afectan el cumplimiento. Se necesitan formas eficaces y aceptables de medicamentos pediátricos para enfermedades hepáticas colestáticas pediátricas.

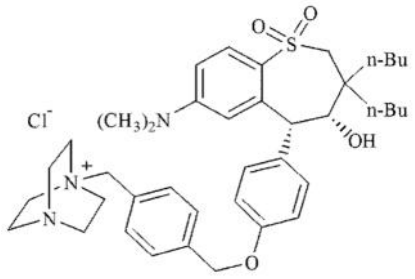
El documento US 2005/009805 A1 describe compuestos de benzotiazepina como útiles para tratar y prevenir la hiperlípidosemia, la hepatopatía que acompaña la colestasis y la obesidad y el hígado graso.

El documento US 2010/130472 A1 describe métodos de utilización de inhibidores del transporte de ácidos biliares para el tratamiento de la obesidad y la diabetes. Huang y col., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 48, nº 18, 2005 describe ciertas benzotiepinas sustituidas como inhibidores apicales de transporte de ácido biliar codependientes de sodio.

[0003] El documento WO 00/62810 A1 describe una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto inhibidor del transporte de ácido biliar ileal y un vehículo terapéuticamente aceptable diseñado para suministrar el compuesto inhibidor de IBAT en el íleon.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0004] La presente invención se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. En particular, la invención proporciona una composición que comprende un inhibidor de transporte de ácido biliar dependiente de sodio apical que es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una enfermedad hepática colestática pediátrica en un paciente pediátrico humano de edades comprendidas entre 0 y 18 años. Las realizaciones que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones que se describen por referencia.

[0005] En el presente documento se proporcionan composiciones terapéuticas para uso en métodos para tratar o mejorar una enfermedad de hígado pediátrica colestática o colestasis pediátrica. En ciertas realizaciones se proporcionan composiciones para su uso en métodos para tratar o mejorar una enfermedad hepática colestática pediátrica que comprende la administración de forma no sistemática a un paciente pediátrico de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un inhibidor del transportador de bilis dependiente de sodio apical (ASBTI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí composiciones para uso en métodos para tratar o mejorar una enfermedad hepática colestática pediátrica que comprende la administración a un individuo en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI no asimilado sistemáticamente o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátrica para su uso en métodos para tratar o mejorar una enfermedad hepática colestática pediátrica que comprende la administración de forma no sistemática a un paciente pediátrico de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un inhibidor de transportador de bilis dependiente de sodio apical (ASBTI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátrica para uso en métodos para tratar o mejorar una enfermedad hepática colestática pediátrica, que comprende la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI no asimilado sistemáticamente o un fármaco de una sal aceptable del mismo.

[0006] En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátricas que comprenden una dosis pediátrica de un inhibidor del transportador de ácido biliar dependiente del sodio (ASBTI) no sistémicamente absorbido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describen formas de dosificación pediátrica que comprenden cualquier ASBTI no asimilado sistémicamente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente descrito en la presente memoria.

[0007] En el presente documento se proporcionan composiciones terapéuticas para uso en métodos para tratar o mejorar el prurito. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí composiciones para uso en métodos para tratar o mejorar el prurito que comprende la administración de forma no sistemática a un paciente pediátrico que sufre de una enfermedad hepática colestática pediátrica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente invención composiciones para uso en métodos para tratar o mejorar el prurito, que comprende la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI no asimilado sistemáticamente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátrica para su uso en procedimientos para tratar o mejorar prurito que comprenden la administración no sistémica a un paciente pediátrico que sufre de una enfermedad hepática colestática pediátrica, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI o un fármaco de una sal aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátrica para uso en métodos para tratar o mejorar el prurito que comprende la administración a un individuo en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI no asimilado sistemáticamente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0008] En el presente resente documento se proporcionan composiciones terapéuticas para uso en métodos para tratar o mejorar hipercolemia pediátrica. En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente invención composiciones para uso en métodos para tratar o mejorar la hipercholemia pediátrica que comprende la administración de forma no sistemática a un paciente pediátrico de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente invención composiciones para uso en métodos para tratar o mejorar la hipercholemia pediátrica, que comprende la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI no asimilado sistémicamente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátrica para su uso en métodos para tratar o mejorar la hipercolemia pediátrica, que comprende la administración no sistemática a un paciente pediátrico de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátricas para su uso en métodos para tratar o mejorar la hipercolemia pediátrica, que comprende la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI no asimilado sistemáticamente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] En el presente documento se proporcionan composiciones terapéuticas para uso en métodos para la reducción de las concentraciones de ácidos biliares en suero o concentraciones de ácidos biliares hepáticas. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí composiciones para uso en métodos para disminuir niveles o concentraciones de ácidos biliares en suero o niveles o concentraciones de ácidos biliares hepáticos que comprenden la administración no sistémica a un paciente pediátrico que sufre de una enfermedad hepática colestática pediátrica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente invención composiciones para uso en métodos para disminuir los ácidos biliares del suero o ácidos biliares hepáticos, que comprende la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI no asimilado sistémicamente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátricas para uso en métodos para disminuir niveles o concentraciones de ácidos biliares en suero o niveles o concentraciones de ácidos biliares hepáticos que comprenden la administración no sistémica a un paciente pediátrico que sufre de una enfermedad hepática colestática pediátrica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátrica para uso en métodos para disminuir los ácidos biliares del suero o ácidos

biliares hepáticos, que comprende la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI de una sal aceptable del mismo.

[0010] En algunas realizaciones, las composiciones para uso en los métodos proporcionados en este documento disminuyen el suero o niveles de ácidos biliares hepáticos en al menos 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, o 10% en comparación con los niveles previos a la administración de las composiciones proporcionadas en este documento o en comparación con los sujetos de control. En algunas realizaciones, las composiciones para uso en los métodos proporcionados aquí disminuyen los niveles de ácido biliar en suero o hepático en al menos 30%. En algunas realizaciones, las composiciones para uso en los métodos proporcionados aquí disminuyen los niveles de ácido biliar en suero o hepático en al menos 25%. En algunas realizaciones, las composiciones para uso en los métodos proporcionados aquí disminuyen los niveles de ácido biliar en suero o hepático en al menos 20%. En algunas realizaciones, las composiciones para uso en los métodos proporcionados aquí disminuyen los niveles de ácido biliar en suero o hepático en al menos 15%.

[0011] En el presente documento se proporcionan composiciones terapéuticas para uso en métodos para tratar o mejorar xantoma. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí composiciones para uso en métodos para tratar o mejorar el xantoma que comprende la administración no sistémica a un paciente pediátrico que sufre de una enfermedad hepática colestática pediátrica, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI o un fármaco de una sal aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente invención composiciones para uso en métodos para tratar o mejorar el xantoma, que comprende la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI no asimilado sistemáticamente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, proporcionadas aquí están formas de dosificación pediátrica para uso en métodos para tratar o mejorar el xantoma que comprende la administración de forma no sistémica a un paciente pediátrico que sufre de una enfermedad hepática colestática pediátrica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátrica para su uso en procedimientos para tratar o mejorar el xantoma, que comprende la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI no asimilado sistémicamente o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0012] En algunas realizaciones, se proporcionan aquí composiciones para uso en métodos para disminuir los niveles de X de lipoproteínas de suero o concentraciones que comprenden la administración no sistemática a un paciente pediátrico que sufre de xantoma de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente invención composiciones para uso en métodos para disminuir la lipoproteína sérica X que comprende la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI no asimilado sistemáticamente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátrica para uso en métodos para disminuir los niveles o concentraciones séricas de lipoproteína X que comprenden la administración no sistémica a un paciente pediátrico que sufre de xantoma de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátrica para uso en métodos para disminuir la lipoproteína X sérica, que comprende la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI no asimilado sistémicamente o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0013] En ciertas realizaciones, se describen en este documento composiciones para uso en métodos para reducir los niveles séricos de bilirrubina, transpeptidasa gamma-glutamilo o transferasa gamma-glutamilo (GGT), o enzimas hepáticas, tales como fosfatasa alcalina, ALT y AST, en una Individuo que lo necesita, que comprende la administración de forma no sistemática de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un ASBTI no asimilado sistemáticamente o una sal farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, se describen aquí formas de dosificación pediátrica para uso en métodos para reducir los niveles séricos de bilirrubina, transpeptidasa gamma-glutamilo o transferasa gamma-glutamilo (GGT), o enzimas hepáticas, tales como fosfatasa alcalina, ALT y AST, en un individuo que lo necesita, que comprende la administración de forma no sistemática de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los métodos descritos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI no asimilado sistemáticamente o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0014] Ciertos métodos descritos en este documento comprenden administrar compuestos que inhiben la ASBT o cualquier transportador de sal biliar recuperativo. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se utilizan para reducir o inhibir el reciclado de sales de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal. Algunos métodos descritos en la presente memoria reducen los Ácidos biliares/sales intraenterocíticos o reducen la necrosis y/o el daño a la arquitectura intestinal o hepatocelular.

[0015] Ciertos métodos descritos en este documento tratan o mejoran una enfermedad hepática colestásica pediátrica mediante el aumento de concentraciones intraluminales de los ácidos biliares/sales, que luego son excretados en las heces, lo que reduce ácidos biliares en general y ácidos biliares en suero o de la carga de ácido biliar hepático en un individuo que lo necesite. El aumento de las concentraciones intraluminales de ácido biliar de acuerdo con ciertos métodos descritos en la presente proporciona protección y/o control de la integridad del hígado y/o intestino de un individuo que se ha lesionado por colestasis y/o enfermedad hepática colestásica.

[0016] Ciertos métodos descritos en este documento tratan o mejoran el prurito mediante el aumento de las concentraciones intraluminales, y/o reducción de las concentraciones de suero, o concentraciones hepáticas de ácidos/sales de la bilis en un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, el aumento de las concentraciones intraluminales de ácido biliar proporciona protección y/o control de la integridad del hígado y/o intestino de un individuo que ha sido lesionado por una enfermedad hepática colestática.

[0017] Ciertos métodos descritos en el presente documento bajan las concentraciones de ácidos biliares en suero o concentraciones de ácidos biliares hepáticos por el aumento de las concentraciones intraluminales de ácidos biliares/sales en un individuo que lo necesite. El aumento de las concentraciones intraluminales de ácido biliar de acuerdo con ciertos procedimientos descritos en la presente proporciona protección y/o control de la integridad del hígado y/o intestino de un individuo que ha sido lesionado por una enfermedad hepática colestática.

[0018] En ciertas realizaciones, se proporcionada en este documento un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una enfermedad hepática colestásica pediátrica, en el que el ASBTI es absorbido de modo no sistémico o se formula para que sea absorbido no sistémicamente. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad hepática colestática pediátrica, en la que la composición comprende una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el ASBTI es absorbido no sistémicamente o está formulado para ser absorbido no sistémicamente. En algunas realizaciones, una composición proporcionada en la presente memoria es adecuada para la administración no sistémica al íleon distal, colon y/o recto.

[0019] En ciertas realizaciones, proporcionadas en este documento es un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de prurito en un sufrimiento de pacientes pediátricos de una enfermedad hepática colestásica pediátrica, en el que el ASBTI no es sistémicamente absorbido o se formula para ser no sistémicamente absorbido. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de prurito, en el que la composición comprende una dosis pediátrica de un ASBTI y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el ASBTI es absorbido no sistémicamente o está formulado para ser absorbido no sistémicamente. En algunas realizaciones, una composición proporcionada en la presente memoria es adecuada para la administración no sistémica al íleon distal, colon y/o recto.

[0020] En ciertas realizaciones, se describe en este documento un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en la reducción de las concentraciones de ácidos biliares en suero o concentraciones de ácidos biliares hepáticos en un sufrimiento de pacientes pediátricos de una enfermedad hepática colestásica pediátrica, en el que el ASBTI no se absorbe sistémicamente o está formulado para ser absorbido no sistémicamente. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una composición farmacéutica para uso en la disminución de las concentraciones de ácido biliar en suero o concentraciones de ácido biliar hepático, donde la composición comprende una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI y un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde el ASBTI no se absorbe sistémicamente o se formula para ser absorbido no sistémicamente. En algunas realizaciones, una composición proporcionada en este documento es adecuada para la administración no sistémica al íleon distal, colon y/o recto.

[0021] En algunas realizaciones, un ASBTI proporcionado en este documento se absorbe o se formula mínimamente para ser mínimamente absorbido. En algunas realizaciones, una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI se administra de forma no sistémica al íleon distal, colon, y/o recto de un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, un ASBTI se administra de forma no sistémica al íleon, colon o recto de un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20%, menos del 10%, menos del 9%, menos del 8%, menos del 7%, menos del 6%, menos del 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos del 2%, o menos del 1% del ASBTI se absorbe sistémicamente. En una realización preferida, menos del 10% del ASBTI es absorbido sistémicamente. En otra realización preferida, menos del 5% del ASBTI es absorbido sistémicamente. En otra realización preferida, menos del 1% del ASBTI es absorbido sistémicamente.

[0022] En un aspecto, se describe en este documento una forma de dosificación pediátrica para uso en un método para tratar una enfermedad hepática colestásica pediátrica en un individuo que lo necesite que comprende administrar no sistémicamente al tracto gastrointestinal distal del individuo en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, se proporciona aquí una forma de dosificación pediátrica para uso en un método para tratar prurito en un individuo que lo necesite, que comprende la administración de forma no sistemática al tracto gastrointestinal distal del individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, se proporciona aquí una forma de dosificación pediátrica para su uso en un método para disminuir las concentraciones séricas de ácido biliar

en un individuo que lo necesite, que comprende la administración de forma no sistemática al tracto gastrointestinal distal del individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosis pediátrica ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el tracto gastrointestinal distal es yeyuno, íleon, colon o recto. En algunas realizaciones, el tracto gastrointestinal distal es ileo, colon o el recto. En algunas realizaciones, el tracto gastrointestinal distal es yeyuno. En algunas realizaciones, el tracto gastrointestinal distal es ileo.

[0023] En ciertas realizaciones, la enfermedad hepática colestásica pediátrica es colestasis intrahepática progresiva familiar (PFIC), PFIC de tipo 1, PFIC de tipo 2, PFIC de tipo 3, síndrome de Alagille, síndrome de Dubin-Johnson, atresia biliar, atresia biliar post-Kasai, trasplante hepático, colestasis post-trasplante hepática, enfermedad hepática asociada al trasplante hepático, enfermedad hepática asociada al trasplante hepático, lesión hepática mediada por ácido biliar, colangitis esclerosante primaria pediátrica, síndrome de deficiencia de MRP2, colangitis esclerosante neonatal, colestasis obstructiva pediátrica, colestasis pediátrica no obstructiva, colestasis extrahepática pediátrica, colestasis intrahepática pediátrica, colestasis intrahepática primaria pediátrica, colestasis intrahepática secundaria pediátrica, colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC), BRIP tipo 1, BRIC tipo 2, BRIC tipo 3, colestasis asociada a la nutrición parenteral total, colestasis paraneoplástica, síndrome Stauffer, colestasis asociada a fármacos, colestasis asociada a una infección o enfermedad biliar. En algunas realizaciones, la enfermedad hepática colestática pediátrica es una forma pediátrica de enfermedad hepática descrita en el presente documento.

[0024] En ciertas realizaciones, una enfermedad hepática colestásica pediátrica se caracteriza por uno o más síntomas seleccionados de ictericia, prurito, cirrosis, hipercolemia, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, neumonía pulmonar, aumento de la concentración sérica de ácidos biliares, aumento de la concentración hepática de ácidos biliares, aumento de la concentración sérica de bilirrubina, lesión hepatocelular, cicatrización hepática, insuficiencia hepática, hepatomegalia, xantomas, malabsorción, esplenomegalia, diarrea, pancreatitis, necrosis hepatocelular, formación de células gigantes, carcinoma hepatocelular, hemorragia gastrointestinal, hipertensión portal, pérdida de audición, fatiga, Pérdida del apetito, anorexia, olor peculiar, orina oscura, heces ligeras, esteatorrea, falta de crecimiento y/o insuficiencia renal.

[0025] En ciertas realizaciones, el paciente pediátrico es un recién nacido, un recién nacido premaduro, un lactante, un niño pequeño, un niño en edad preescolar, un niño en edad escolar, un niño pre-pubescente, un niño post-pubescente, Un adolescente o un adolescente menor de dieciocho años. En algunas realizaciones, el paciente pediátrico es un recién nacido, un recién nacido prematuro, un infante, un niño pequeño, un niño en edad preescolar o un niño en edad escolar. En algunas realizaciones, el paciente pediátrico es un recién nacido, un recién nacido prematuro, un infante, un niño pequeño o un niño en edad preescolar. En algunas realizaciones, el paciente pediátrico es un recién nacido, un recién nacido prematuro, un infante o un niño pequeño. En algunas realizaciones, el paciente pediátrico es un recién nacido, un recién nacido premaduro, o un bebé. En algunas realizaciones, el paciente pediátrico es un recién nacido. En algunas realizaciones, el paciente pediátrico es un lactante. En algunas realizaciones, el paciente pediátrico es un niño pequeño.

[0026] En ciertas realizaciones, el individuo es un niño de menos de 2 años de edad. En algunos casos, para cualquiera de los métodos y/o composiciones descritos en la presente memoria, el individuo es un bebé entre 0 y 18 meses de edad. En algunos casos, para cualquiera de los métodos y/o composiciones descritos en este documento, el individuo es un bebé entre 1 a 18 meses de edad. En algunos casos, para cualquiera de los métodos y/o composiciones descritos en el presente documento, el individuo es un bebé entre 2 y 18 meses de edad. En algunos casos, para cualquiera de los métodos y/o composiciones descritos en el presente documento, el individuo es un bebé entre 3 y 18 meses de edad. En algunos casos, para cualquiera de los métodos y/o composiciones descritos en este documento, el individuo es un bebé de entre 4 y 18 meses de edad. En algunos casos, para cualquiera de los métodos y/o composiciones descritos en el presente documento, el individuo es un bebé de entre 6 y 18 meses de edad. En algunos casos, para cualquiera de los métodos y/o composiciones descritos en la presente memoria, el individuo es un bebé entre 18 y 24 meses de edad. En algunos casos, para cualquiera de los métodos y/o composiciones descritos en este documento, el individuo es un bebé de entre 6 y 12 meses de edad. En algunos casos, para cualquiera de los métodos y/o composiciones descritos en la presente memoria, el individuo es un niño de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 10 años de edad. En algunos casos, el individuo tiene menos de 10 años. En algunos casos, el individuo tiene entre 10 y 17 años.

[0027] En algunos casos, por cualquiera de los métodos y/o composiciones descritos en este documento, el individuo es un niño de entre 6 meses a 12 años de edad.

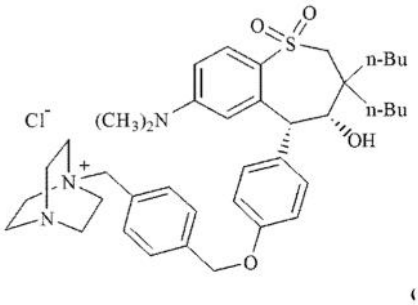
[0028] En el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden compuestos que inhiben el transportador dependiente de sodio apical biliar (ASBT) o una sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier transportador de sal biliar recuperativo para su uso en el tratamiento de una enfermedad hepática colestásica pediátrica o prurito o para disminuir las concentraciones séricas de ácido biliar. En ciertos casos, los compuestos para uso aquí proporcionados reducen o inhiben el reciclado de sales de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento para su uso en métodos descritos en la presente memoria reducen los ácidos/sales de la bilis intraenterocítica y/o dañan la arquitectura ileal o hepatocelular causada por una enfermedad hepática colestática pediátrica y/o permiten la regeneración del

revestimiento intestinal o del hígado. En algunas realizaciones, los inhibidores del transporte biliar son compuestos no sistémicos. En otras realizaciones, los inhibidores del transportador de ácidos biliares son compuestos sistémicos suministrados de forma no sistémica. En otras realizaciones, los inhibidores del transportador de ácidos biliares son compuestos sistémicos. En ciertas realizaciones, los inhibidores del transporte biliar descritos en la presente memoria aumentan la secreción de péptido enteroendocrino por las células-L-intestinales.

[0029] Se da a conocer un ASBTI que es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en el presente documento. Se da a conocer un ASBTI que es un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en la presente memoria. Se da a conocer un ASBTI que es un compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en la presente memoria. Se da a conocer un ASBTI que es un compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en la presente memoria. Se da a conocer un ASBTI que es un compuesto de Fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en la presente memoria. Se da a conocer un ASBTI que es un compuesto de Fórmula VI o Fórmula VID o una sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en la presente memoria.

[0030] Se describe un método para tratar o mejorar una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende no administrar sistemáticamente a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para tratar o mejorar el prurito que comprende la administración no sistémica a un individuo que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para aumentar los niveles de un péptido o una hormona enteroendocrina en un individuo que sufre de una enfermedad hepática colestática pediátrica que comprende la administración no sistémicamente al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para disminuir la concentración sérica de ácido biliar o la concentración de ácido biliar hepático que comprende la administración de forma no sistemática a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0031] En algunas realizaciones, se describe en este documento una forma de dosificación pediátrica para uso en un método para tratar o mejorar una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende la administración no sistémica a un individuo que lo necesite de una cantidad terapeúticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una forma de dosificación pediátrica para su uso en un método para tratar o mejorar el prurito que comprende la administración de forma no sistemática a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula II o un fármaco de una sal aceptable. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una forma de dosificación pediátrica para su uso en un método para aumentar los niveles de un péptido o hormona enteroendocrina en un individuo que sufre de una enfermedad hepática colestática pediátrica que comprende la administración de manera no sistémica al individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una forma de dosificación pediátrica para uso en un método para disminuir las concentraciones de ácido biliar en suero o la concentración de ácido biliar hepático que comprende la administración de forma no sistemática a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de ASBTI de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable. En la invención reivindicada, el compuesto de fórmula II es



o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0032] Se describe un método para tratar o mejorar una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende la administración no sistemática a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un

método para tratar o mejorar el prurito que comprende la administración no sistémica a un individuo que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para aumentar los niveles de un péptido enteroendocrino o de la hormona en un individuo que padece una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende administrar no sistémicamente al individuo en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para disminuir las concentraciones de ácidos biliares en suero o la concentración de ácido biliar hepático que comprenden administrar no sistémicamente a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0033] Se describe un método para tratar o mejorar una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende no administrar sistemáticamente a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para tratar o mejorar el prurito que comprende administrar no sistémicamente a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para aumentar los niveles de un péptido enteroendocrino o de la hormona en un individuo que padece una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende administrar no sistémicamente al individuo en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para reducir las concentraciones de ácido biliares en suero o la concentración de ácido biliar hepático que comprende la administración no sistémica a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0034] Se describe un método para tratar o mejorar una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende no administrar Sistemáticamente a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para tratar o mejorar el prurito que comprende administrar no sistémicamente a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para aumentar los niveles de un péptido enteroendocrino o de la hormona en un individuo que padece una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende administrar no sistémicamente al individuo en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para disminuir las concentraciones de ácidos biliares en suero o la concentración de ácido biliar hepático que comprende administrar no sistémicamente a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0035] Se describe un método para tratar o mejorar una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende no administrar sistemáticamente a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para tratar o mejorar el prurito que comprende administrar no sistémicamente a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para aumentar los niveles de un péptido enteroendocrino o de la hormona en un individuo que padece una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende administrar no sistémicamente al individuo en necesidad una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de Fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable. Se describe un método para disminuir las concentraciones de ácidos biliares en suero o la concentración de ácido biliar hepático que comprenden administrar no sistémicamente a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica de un ASBTI de fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0036] En ciertas realizaciones, un ASBTI es cualquier compuesto descrito en este documento que inhibe el reciclaje de los ácidos biliares/sales en el tracto gastrointestinal de un individuo. En ciertos aspectos de la descripción, una ASBTI es (-)-(3R,5R)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina1,1-dióxido; ("Compuesto 100A") o cualquier otra sal o análogo. En ciertas de cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente de la divulgación, un ASBTI es 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutilo-7-(dimetiloamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-ilo]fenoxi]butilo]4-aza-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano sal metano sulfonato ("Compuesto 100B") o cualquier otra sal o análogo. En ciertos aspectos de la divulgación, un ASBTI es *N, N*-dimetilimido-diamida dicarbonimídica ("Compuesto 100C") o cualquier sal o análogo. En ciertos aspectos de la divulgación, un ASBTI es cualquier ASBTI disponible comercialmente, incluidos SD-5613, A-3309, 264W94, S-8921, SAR-548304, BARI-1741, HMR-1453, TA-7552, R-146224, o SC-435. En algunos aspectos de la divulgación, un ASBTI es 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxi-2-metilotioetilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-(R) hidroxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-metilopropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílo)tiadiazepina-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzo; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxibutilo)carbamoílo]-4-hidroxi-bencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio 8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-

carboxipropilo)carbamoílo]bencilo }carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadi- azepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxietilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílo metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo l-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-(R) hidroxipropilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadi-azepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-(2-sulfoetilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxietilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi)azepina-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-(R)-1-carboxi-2-metilotioetilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-{(*S*)-1-[N-((*S*)-2-hidroxi-1-carboxietilo)carbamoílo]propilo}carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-metilopropilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-[N-{(R)-α-carboxi4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi] 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-(carboximetilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-1'-fenilo-1'-(carboximetilo) carbamoílo] metilo}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N'-((*S*)-1-carboxipropilo)carbamoílo]-4- hidroxibencilo}carbamoilmeth oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-1'-fenilo-1'-(carboximetilo)carbamoílo]bencilo}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N'-((*S*)-1-carboxietilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable; 1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-butilo-7-(dimetiloamino)-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepina-5-ilo]fenilo]amino]-5-oxopentilo]amino]-1-desoxi-D-glucitol; o de potasio ((2R,3R,4S,5R,6R)-4-benciloxi-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-butilo-7-dimetiloamino-3-etilo-4-hidroxi-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepina-5-ilo)-fenilo]-ureido}-3,5-dihidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetilo)etanolato de sulfato, hidrato. En algún aspecto de la divulgación, un ASBTI es 264W94 (Glaxo), SC-435 (Pfizer), SD-5613 (Pfizer), o A3309 (Astra-Zeneca).

[0037] Ciertos métodos descritos en este documento comprenden además la administración de un segundo agente seleccionado de ursodiol, UDCA, colestiramina/resinas, agentes antihistamínicos (por ejemplo, hidroxizina, difenhidamina), rifampicina, naloxona, fenobarbital, dronabinol (agonista de CB1), metotrexato, corticosteroides, ciclosporina, colchicina, TPGS-vitamina A, D, E, o K opcionalmente con polietilenglicol, cinc, y una resina o secuestrante para la absorción de ácidos biliares o un análogo del mismo. En ciertas realizaciones, el segundo agente se selecciona de un ácido biliar o sal con toxicidad reducida o un ácido biliar hidrófilo tal como ursodiol, norursodiol, ácido ursodesoxicólico, ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido taurocólico, ácido ursocólico, ácido glicocólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurodesoxicólico, taurocolato, ácido glicoquenodesoxicólico, o ácido tauroursodeoxicólico.

[0038] En ciertas realizaciones, se describe aquí formas de dosificación pediátrica tales como una solución, jarabe, suspensión, elixir, polvo para reconstitución en forma de suspensión o solución, comprimido dispersable/efervescente, tableta masticable, caramelo gomoso, piruleta, helados, trociscos, tiras delgadas orales, tableta de disolución oral, sobre, cápsula de gelatina blanda, y rociar polvo oral o gránulos.

[0039] En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es entre aproximadamente 1 µg/kg/día y aproximadamente 10 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 5 µg/kg/día y aproximadamente 1 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 10 µg/kg/día y aproximadamente 300 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es cualquier dosis de aproximadamente 14 µg/kg/día y aproximadamente 280 µg/kg/día. En algunas formas de realización, la dosis pediátrica de un ASBTI es cualquier dosis de aproximadamente 14 µg/kg/día y aproximadamente 140 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 5 µg/kg/día y aproximadamente 200 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 10 µg/kg/día y aproximadamente 200 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 10 µg/kg/día y aproximadamente 175 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 10 µg/kg/día y aproximadamente 150 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 10 µg/kg/día y aproximadamente 140 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 25 µg/kg/día y aproximadamente 140 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 50 µg/kg/día y aproximadamente 140 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 70 µg/kg/día y aproximadamente 140 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre aproximadamente 10 µg/kg/día y aproximadamente 100 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 10 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 20 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 30 µg/kg/día. En algunas formas de realización, la dosis pediátrica de un ASBTI es 35 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 40 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación

pediátrica de un ASBTI es 50 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 60 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 70 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 80 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 90 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 100 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 110 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 120 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 130 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 140 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 150 µg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 175 µg/kg/día.

[0040] En algunas realizaciones, se describe en este documento las dosis pediátricas de un ASBTI entre 14 µg/kg/día y 140 µg/kg/día, o entre 14 µg/kg/día y 280 µg/kg/día.

[0041] En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es entre aproximadamente 0,5 mg/día y aproximadamente 40 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está entre aproximadamente 0,5 mg/día y aproximadamente 30 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 20 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 10 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 1 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 10 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 20 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre 0,5 mg/día y 5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre 0,5 mg/día y 4,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre 0,5 mg/día y 4 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre 0,5 mg/día y 3,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre 0,5 mg/día y 3 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre 0,5 mg/día y 2,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre 0,5 mg/día y 2 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre 0,5 mg/día y 1,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de entre 0,5 mg/día y 1 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está entre 1 mg/día y 4,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está entre 1 mg/día y 4 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está entre 1 mg/día y 3,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está entre 1 mg/día y 3 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está entre 1 mg/día y 2,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está entre 1 mg/día y 2 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es de 0,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 1 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 1,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 2 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 2,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 3 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 3,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 4 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 4,5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI es 5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica descrita en este documento es la dosis de la composición total administrada.

[0042] En algunas realizaciones, la forma de dosificación pediátrica comprende de 0,5 mg de la ASBTI. En algunas realizaciones, la forma de dosificación pediátrica comprende 1 mg de ASBTI. En algunas realizaciones, la forma de dosificación pediátrica comprende 2,5 mg del ASBTI. En algunas realizaciones, la forma de dosificación pediátrica comprende 5 mg del ASBTI. En algunas realizaciones, la forma de dosificación pediátrica comprende 10 mg de ASBTI. En algunas realizaciones, la forma de dosificación pediátrica comprende 20 mg de ASBTI.

[0043] En ciertas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra una vez al día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se da q.d. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra una vez al día por la mañana. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra una vez al día al mediodía. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra una vez al día por la tarde o noche. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis pediátrica de un ASBTI se da b.i.d. en algunas realizaciones, la dosis pediátrica de un ASBTI se administra dos veces al día, por la mañana y al mediodía. En algunas realizaciones, la dosis pediátrica de un ASBTI se administra dos veces al día, por la mañana y por la noche. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra dos veces al día, por la mañana y la noche. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra dos veces al día, a mediodía y por la noche. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra dos veces al día, a mediodía y por la noche. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra tres veces al día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se da t.i.d. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra cuatro veces al día. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI está publicada q.i.d. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se

administra cada cuatro horas. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra q.q.h. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra cada dos días. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra q.o.d. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra tres veces a la semana. En algunas realizaciones, la dosificación pediátrica de un ASBTI se administra t.i.w.

[0044] Se proporcionan en ciertas realizaciones en el presente documento formas de dosificación (por ejemplo, forma de dosificación oral o rectal) para uso en el tratamiento de una enfermedad pediátrica colestásica del hígado o del prurito, o reducción de las concentraciones de ácidos biliares en suero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI, o una sal farmacéuticamente aceptable, y un portador. Se describe un método para el tratamiento de la colestasis y/o una enfermedad hepática colestásica que comprende la administración por vía oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI mínimamente absorbido, o una sal farmacéuticamente aceptable, a un individuo que lo necesite. Se describe un método para el tratamiento de la colestasis y/o una enfermedad hepática colestásica que comprende la administración por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI mínimamente absorbido, o una sal farmacéuticamente aceptable, a un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, el ASBTI, o sal del mismo es un ASBTI mínimamente absorbida. En realizaciones específicas, la forma de dosificación es una formulación entérica, una formulación de liberación sensible ileal-pH, o un supositorio u otra forma adecuada.

[0045] En algunas realizaciones, una composición para uso en el tratamiento de una enfermedad pediátrica colestásica del hígado o del prurito, o reducción de las concentraciones de ácidos biliares en suero comprende al menos uno de un agente de extensión o un agente humectante. En algunas realizaciones, la composición comprende un inhibidor de la absorción. En algunos casos, un inhibidor de la absorción es un agente mucoadhesivo (por ejemplo, un polímero mucoadhesivo). En ciertas realizaciones, el agente mucoadhesivo se selecciona de celulosa de metilo, policarbofilo, polivinilpirrolidona, carboximetilocelulosa de sodio, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones em-, el agente de la secreción de péptido mejorar enteroendocrina está covalentemente unido al inhibidor de la absorción. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un recubrimiento entérico. En algunas realizaciones, una composición para su uso en el tratamiento de la colestasis, una enfermedad hepática colestásica o prurito se ha descrito anteriormente comprende un soporte. En ciertas realizaciones, el vehículo es un vehículo por vía rectal adecuado. En ciertas realizaciones, cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento se formula como un supositorio, una solución enema, una espuma rectal, o un gel rectal. En algunas realizaciones, cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende un portador oralmente adecuado.

[0046] En algunas realizaciones, una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI se administra por vía oral. En algunas realizaciones, ASBTI se administra como una formulación de liberación sensible ileal-pH que proporciona ASBTI al íleon distal, colon y/o recto de un individuo. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra como una formulación con revestimiento entérico. En algunas realizaciones, la administración oral de un ASBTI proporcionada en este documento puede incluir formulaciones, como son bien conocidas en la técnica, para proporcionar administración prolongada o sostenida del fármaco al tracto gastrointestinal por cualquier número de mecanismos. Estos incluyen liberación sensible al pH desde la forma de dosificación basada en el pH cambiante 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 a la mucosa que recubre el tracto intestinal, o liberación enzimática del fármaco activo desde la forma de dosificación. El efecto pretendido es extender el período de tiempo durante el cual la molécula de fármaco activo se suministra al sitio de acción (el íleon) mediante la manipulación de la forma de dosificación. Por lo tanto, las formulaciones de liberación controlada con recubrimiento entérico y con recubrimiento entérico están dentro del alcance de la presente invención. Los recubrimientos entéricos adecuados incluyen acetato ftalato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilocelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico.

[0047] En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento son para uso en métodos que comprenden además administración de un secuestrante de ácidos biliares o aglutinante para reducir los efectos secundarios gastrointestinales. En algunas realizaciones, los métodos comprenden la administración de un secuestrante de ácidos biliares lábil, en el que el secuestrante de ácidos biliares lábil tiene una baja afinidad en el colon o el recto del individuo para al menos un ácido biliar. En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil proporcionado en el presente documento libera un ácido biliar en el colon o el recto de un humano. En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil proporcionado en el presente documento no secuestra un ácido de bilis para la excreción o eliminación en las heces. En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil proporcionado en este documento es un secuestrante de ácidos biliares lábil no sistémico. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil no sistémico es de menos de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% absorbido sistémicamente. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil es lignina o una lignina modificada. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil es un polímero o copolímero policatiónico. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil es un polímero o copolímero que comprende uno o más residuos de N-alquenilo-N-alquilamina; uno o mas restos N,N,N-trialquilo-N-(N'-alquenilamino)alquilo-azanio; uno o más residuos de N,N,N-trialquilo-N-alquenilo-azanio; uno o más residuos de alquenilo-amina; colestiramina, colestipol, o cholesevelamor o una combinación de

los mismos.

[0048] En algunas realizaciones de las formas de dosificación pediátricas para uso en los métodos descritos anteriormente, una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI se administra antes de la ingestión de alimentos. En algunas realizaciones de las formas de dosificación pediátricas para uso en los métodos descritos anteriormente, una forma de dosificación pediátrica que comprende un ASBTI se administra con o después de la ingestión de alimentos.

[0049] Algunos de los métodos proporcionados en este documento comprenden además la administración de suplementos vitamínicos para compensar la digestión reducida de vitaminas, en particular las vitaminas solubles en grasa, en un individuo con una enfermedad pediátrica colestásica del hígado, prurito, o los niveles de ácido biliares en suero elevados o concentraciones. En algunas realizaciones, los suplementos de vitaminas comprenden vitaminas solubles en grasa. En algunas realizaciones, las vitaminas solubles en grasa son la vitamina A, D, E, o K.

[0050] En algunos casos, para cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la administración de un ASBTI reduce los ácidos biliares/sales de intraenterocito en un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento reducen la acumulación de Ácidos biliares/sales en los enterocitos ileales de un individuo que lo necesite. En algunos casos, para cualquiera de las composiciones para uso en los métodos descritos anteriormente, la administración de un ASBTI inhibe el transporte de ácidos biliares/sales de lumen ileales en enterocitos de un individuo que lo necesite. En algunos casos, para cualquiera de las composiciones para uso en los métodos descritos anteriormente, la administración de un ASBTI aumenta los en ácidos biliares/sales íleon luminales en un individuo que lo necesite. En algunos casos, para cualquiera de las composiciones para uso en los métodos descritos anteriormente, la administración de un ASBTI reduce el daño a arquitectura intestinal (por ejemplo, células íleon) o hepatocelular (por ejemplo, células hepáticas), asociada con una enfermedad hepática colestásica pediátrica o suero elevado o concentraciones de ácidos biliares hepáticos en un individuo que lo necesite. En algunos casos, para cualquiera de las composiciones para uso en los métodos descritos anteriormente, la administración de un ASBTI regenera células de revestimiento o del hígado intestinales que han sido lesionadas por colestasis y/o por una enfermedad hepática colestásica en un individuo que padece una enfermedad hepática colestásica.

[0051] En algunas realizaciones, se proporcionan aquí formas de dosificación pediátricas para uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación pediátrica que comprende una combinación de un ASBTI y ursodiol a un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, proporcionadas en este documento son combinaciones para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprenden administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un ASBTI y una resina o secuestrante para la absorción de los ácidos biliares a un individuo en necesidad. En algunas realizaciones, un ASBTI se va a administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de ursodiol, UDCA, ácido ursodesoxicólico, ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido taurocólico, ácido ursocólico, ácido glicocólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurodesoxicólico, taurocolato, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroursodesoxicólico, colestiramina/resinas, agentes antihistamínicos (por ejemplo, hidroxizina, difenhidamina), rifampicina, naloxona, fenobarbital, dronabinol (agonista de CB1), metotrexato, corticosteroides, ciclosporina, colchicina, TPGS-vitamina A, D, E, o K opcionalmente con polietilenglicol, cinc, una resina o secuestrante para la absorción de ácidos biliares.

[0052] Algunos de los métodos proporcionados en este documento comprenden además terapia desviación biliar externa parcial (PEBD).

[0053] En algunas realizaciones el presente documento se describe un kit que comprende cualquier composición para el uso descrito en este documento (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada para la administración rectal) y un dispositivo para la administración localizada en el recto o colon. En ciertas realizaciones, el dispositivo es una jeringa, bolsa o un recipiente presurizado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0054]

FIGURA 1. La administración oral de 264W94 dependientemente de la dosis aumentó los ácidos biliares en las heces. Concentraciones de ácidos biliares fecales fueron elevados hasta 6,5 veces con un ED_{50} de 0,17 mg/kg, en comparación con las ratas tratadas con vehículo. NEFA fecal también se aumentó ligeramente en ratas tratadas con 264W94. Concentraciones de ácidos biliares en plasma se redujeron de forma dependiente de la dosis en ratas tratadas con 264W94.

FIGURA 2. Los niveles plasmáticos de ácidos biliares de ratas ZDF después de la administración de dosis incrementales de SC-435 y LUM002. A las ratas ZDF macho (n=4) se les administró vehículo, SC-435 (1, 10 o 30 mg/kg) o LUM002 (0,3, 1,3, 10 o 30 mg/kg) por sonda oral dos veces al día durante 2 semanas. Los niveles de ácido biliar en plasma se determinaron al final de la segunda semana. Los datos se expresan como valores

medios ± SEM.

FIGURA 3. Análisis de ácidos biliares en suero (SBA) de sujetos sanos después de la administración de múltiples dosis orales incrementales de LUM001 un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se muestran en los gráficos los datos de los grupos de dosificación 0,5 (n=16), 1,0 (n=8), 2,5 (n=8), 5,0 (n=8) y 10 (n=8) mg. El día 1, se extrajo sangre para la línea de base de SBA en aproximadamente 30 minutos antes y después del desayuno y 30 minutos después de la comida y la cena. Las muestras se obtuvieron en el día 14.

FIGURA 4. Análisis de ácidos biliares fecales de sujetos sanos después de la administración de múltiples dosis orales incrementales de LUM001 un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se recogieron muestras fecales de todos los paneles excepto el panel de ajuste de la dosis, 2,5 (2) y 5 mg (2), en los días 9 a 14 y 23 a través de 28.

FIGURA 5. Niveles de ácidos biliares en suero en ayunas y pico de la mañana post-prandial en niños menores de 12. LUM001 se administró una vez al día (QD) en la mañana durante catorce días. Los pacientes tratados con placebo tenían un nivel de ácido biliar sérico en ayunas medio de 8,6 µmol/L y un nivel de ácido biliar en suero pico post-prandial de 11,9 m mol/L. Para los pacientes tratados con LUM001 los valores fueron de 6,5 µmol/L y 9,2, respectivamente, lo que representa un 24% y 23% de disminución.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0055] Los ácidos biliares/sales juegan un papel crítico en la activación de las enzimas digestivas y grasas solubilizantes y vitaminas solubles en grasa y están involucrados en el hígado, biliar, y la enfermedad intestinal. Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado por una vía de múltiples etapas. Los grupos hidroxilo se añaden a sitios específicos en la estructura de esteroide, el doble enlace del anillo de colesterol B se reduce y la cadena de hidrocarburo se acorta por tres átomos de carbono que resulta en un grupo carboxilo en el extremo de la cadena. Los ácidos biliares más comunes son ácido cólico y ácido quenodesoxicólico (los "ácidos biliares primarios"). Antes de salir de los hepatocitos y la formación de la bilis, los ácidos biliares se conjugan con glicina (para producir ácido glicocólico o ácido glicoquenodesoxicólico) o taurina (para producir ácido taurocólico o ácido tauroquenodesoxicólico). Los ácidos biliares conjugados se denominan sales biliares y su naturaleza anfipática los convierte en los detergentes más eficaces que los ácidos biliares. Las sales biliares, no ácidos biliares, se encuentran en la bilis.

[0056] Las sales biliares son excretadas por los hepatocitos en los canalículos para formar la bilis. Los canalículos se dirigen a los conductos hepáticos derecho e izquierdo y la bilis fluye a la vesícula biliar. La bilis es liberada de la vesícula biliar y se desplaza hacia el duodeno, donde contribuye al metabolismo y la degradación de la grasa. Las sales biliares se reabsorben en el íleon terminal y se transportan de nuevo al hígado por la vena portal. Las sales biliares a menudo se someten a múltiples circulaciones enterohepáticas antes de ser excretadas a través de las heces. Un pequeño porcentaje de las sales biliares puede ser reabsorbido en el intestino proximal por cualquiera de los procesos de transporte pasivos o mediados por portador. La mayoría de las sales biliares son recuperadas en el íleon distal por un transportador de ácidos biliares apical dependiente de sodio situado referido como transportador de ácido biliar dependiente de sodio apical (ASBT). En la superficie basolateral del enterocito, una versión truncada de ASBT está involucrada en la transferencia vectorial de los ácidos biliares/sales en la circulación portal. La finalización de la circulación enterohepática ocurre en la superficie basolateral del hepatocito por un proceso de transporte que está mediado principalmente por un transportador de ácido biliar dependiente de sodio. El transporte de ácidos biliares intestinal juega un papel clave en la circulación enterohepática de las sales biliares. El análisis molecular de este proceso ha conducido recientemente a avances importantes en nuestra comprensión de la biología, la fisiología y patofisiología de transporte de ácidos biliares intestinales.

[0057] Dentro de la luz intestinal, las concentraciones de ácidos biliares varían, con la mayor parte de la recaptación que ocurren en el intestino distal. Los ácidos biliares/sales alteran el crecimiento de la flora bacteriana en el intestino. Aquí descritos son ciertas composiciones y métodos que controlan las concentraciones de ácidos biliares en el lumen intestinal, controlando de este modo el daño hepatocelular causado por la acumulación de ácidos biliares en el hígado.

[0058] En otro aspecto, las composiciones para uso en los métodos proporcionados en este documento aumentan las concentraciones de ácidos biliares en el intestino. El aumento de las concentraciones de ácidos biliares/sales estimulan la secreción posterior de factores que protegen y controlan la integridad del intestino cuando se lesiona por colestasis pediátrica y/o una enfermedad hepática colestásica pediátrica (por ejemplo, una enfermedad hepática colestásica pediátrica asociada con prurito, o una enfermedad hepática colestásica pediátrica asociada con concentraciones de ácidos biliares en suero elevada o concentraciones de ácidos biliares hepáticos).

[0059] En aún otro aspecto, las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento tienen una ventaja sobre los agentes absorbidos sistémicamente. Las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento utilizan inhibidores de ASBT que no se absorben sistémicamente. Así, las composiciones son eficaces sin salir de la luz intestinal, reduciendo de ese modo cualquier toxicidad y/o efectos secundarios asociados con la absorción sistémica. Las formulaciones pediátricas descritas en este documento tienen una ventaja sobre las formas y las dosis de dosificación para adultos existentes para reducir los efectos secundarios dañinos y aumentar el cumplimiento.

[0060] En un aspecto adicional, las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento estimulan la liberación de hormonas enteroendocrinas GLP-2 y PYY. El aumento de la secreción de GLP-2 o PYY permite la prevención o el tratamiento de la colestasis pediátrica y/o una enfermedad hepática colestásica pediátrica mediante el control del proceso de adaptación, la atenuación de la lesión intestinal, reduciendo la translocación bacteriana, inhibiendo la liberación de radicales libres de oxígeno, inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias, o cualquier combinación de los mismos.

[0061] Se describe en el presente documento inhibidores de ASBT o cualquier transportador de sal biliar recuperativa que son activos en el tracto gastrointestinal (GI) para su uso en el tratamiento o la prevención de una colestasis pediátrica y/o una enfermedad hepática colestásica pediátrica en un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, descritas en este documento son inhibidores de ASBT o cualquier transportador de sal biliar recuperativa que son activos en el tracto gastrointestinal (GI) para su uso en el tratamiento o la prevención de prurito en un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, descritas en este documento es el uso de inhibidores de ASBT o cualquier transportador de sal biliar recuperativa que son activos en el tracto gastrointestinal (GI) para reducir las concentraciones de ácido biliar en suero o concentraciones de ácidos biliares hepáticos en un individuo que lo necesite. Ciertos métodos proporcionados en este documento comprenden administrar una cantidad terapeúticamente eficaz de un ASBTI a un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, tales inhibidores ASBT no se absorben sistémicamente. En algunas de dichas realizaciones, dichos inhibidores de transporte 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 grupo cargado sobre los compuestos previene, reduce o inhibe los compuestos de salir del tracto gastrointestinal y reduce el riesgo de efectos secundarios debido a la absorción sistémica. En algunas otras formas de realización, dichos inhibidores ASBT se absorben sistémicamente. En algunas realizaciones, el ASBTI proporcionado en el presente documento se formulan para la administración no sistémica en el íleon distal. En algunas realizaciones, un ASBTI se absorbe mínimamente. En algunas realizaciones, un ASBTI se va a administrar no sistémicamente en el colon o el recto de un individuo que lo necesite.

[0062] En algunas realizaciones, tales inhibidores ASBT no se absorben sistémicamente. En algunas de dichas realizaciones, dichos inhibidores de transporte 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 cargado o grupo en los compuestos previene, reduce o inhibe los compuestos de salir del tracto gastrointestinal y reduce el riesgo de efectos secundarios debido a la absorción sistémica. En algunas otras formas de realización, dichos inhibidores ASBT se absorben sistemáticamente. En algunas realizaciones, el ASBTI se formula para la administración no sistémica en el íleon distal. En algunas realizaciones, un ASBTI se absorbe mínimamente. En algunas realizaciones, un ASBTI se va a administrar en el colon o el recto de un individuo que lo necesite no sistémicamente.

[0063] En algunas realizaciones, menos de 50%, menos de 40%, menos de 30%, menos de 20%, menos de 10%, menos de 9%, menos de 8%, menos de 7%, menos de 6 %, menos de 5%, menos de 4%, menos de 3%, menos de 2%, o menos de 1% de ASBTI se absorbe sistémicamente. En ciertas realizaciones, ASBTIs descritos en este documento inhiben la compactación de las sales biliares por los transportadores de sal de ácido biliar de recuperación en el tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el íleon distal, el colon y/o recto).

[0064] En algunos casos, la inhibición de los resultados de reciclaje de sales biliares en concentraciones más altas de sales biliares en el lumen del tracto gastrointestinal distal o porciones de los mismos (por ejemplo, el intestino delgado distal y/o en el colon y/o recto). Tal como se usa en el presente documento, el tracto gastrointestinal distal incluye la región del íleon distal hasta el ano. En algunas realizaciones, los compuestos descritos aquí reducen ácidos biliares/sales de intraenterocitos o acumulación de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento reducen el daño a la arquitectura hepatocelular o intestinal asociada con colestasis y/o una enfermedad hepática colestásica.

Microbioma de mamífero, depósitos de ácido biliar e interacciones metabólicas

[0065] El metabolismo integrado de los depósitos de ácidos biliares en el lumen intestinal se presta a interacciones bioquímicas complejas entre simbiontes de huésped y microbioma.

[0066] Los ácidos biliares/sales se sintetizan a partir del colesterol en el hígado por un proceso coordinado multi-enzima y son cruciales para la absorción de grasas de la dieta y vitaminas solubles en lípidos en el intestino. Ácidos biliares/sales desempeñan un papel en el mantenimiento de la función de barrera intestinal para evitar el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y la translocación, así como la invasión de los tejidos subyacentes por bacterias entéricas.

[0067] En condiciones normales (es decir, cuando un individuo no sufre de colestasis pediátrica y/o una enfermedad hepática colestásica pediátrica), microorganismos intestinales simbióticas (microbioma) interactúan estrechamente con el metabolismo del huésped y son determinantes importantes de salud. Muchas especies bacterianas en el intestino son capaces de modificar y la metabolización de los ácidos biliares/sales y la flora intestinal afecta a los procesos sistémicos tales como el metabolismo y la inflamación.

[0068] Los ácidos biliares/sales tienen fuertes efectos internucleósido y antivirales - deficiencia conduce a sobrecrecimiento bacteriano y el aumento de la desconjugación, conduce a una menor resorción ileal. En los animales, la alimentación de ácido biliar conjugado suprime la proliferación bacteriana, disminuye la translocación bacteriana a los ganglios linfáticos y reduce endotoxemia.

[0069] Por consiguiente, los métodos y composiciones descritas aquí permiten el reemplazo, el desplazamiento y/o redirección de los ácidos biliares/sales a diferentes áreas del tracto gastrointestinal que afectan de este modo (por ejemplo, la inhibición o ralentización) el crecimiento de microorganismos que pueden causar colestasis asociada a la infección y/o una enfermedad hepática colestásica.

Clases de la enfermedad hepática colestásica pediátrica

[0070]+al Tal como se usa en este documento, "colestasis" significa la enfermedad o síntomas que comprenden el deterioro de la formación de bilis y/o el flujo de bilis. Tal como se usa en el presente documento, "enfermedad hepática colestásica" significa una enfermedad hepática asociada con colestasis. Enfermedades hepáticas colestásicas se asocian a menudo con ictericia, fatiga y prurito. Los biomarcadores de la enfermedad hepática colestásica incluyen concentraciones elevadas de ácido biliar sérico, fosfatasa alcalina sérica elevada (AP), gamma-glutamiltranspeptidasa elevada, hiperbilirrubinemia conjugada elevada, y colesterol sérico elevado.

[0071] La enfermedad hepática colestática puede ser ordenada clínicopatológicamente entre dos categorías principales de colestasis obstructiva, a menudo extrahepática, y colestasis no obstructiva o intrahepática. En la primera, los resultados de la colestasis cuando el flujo de bilis se bloquea mecánicamente, como por cálculos biliares o tumor, o como en la atresia biliar extrahepática.

[0072] El último grupo que tiene la colestasis intrahepática no obstructiva a su vez se dividen en dos subgrupos principales. En el primer subgrupo, los resultados de la colestasis cuando los procesos de la secreción de bilis y modificación, o de la síntesis de constituyentes de la bilis, están atrapados en segundo lugar en la lesión hepatocelular tan severa que el deterioro no específico de muchas funciones se puede esperar, incluidos los que inervan la formación de bilis. En el segundo subgrupo, ninguna causa presunta de la lesión hepatocelular puede ser identificada. La colestasis en estos pacientes parece ser el resultado cuando uno de los pasos en la secreción de bilis o modificación, o de la síntesis de constituyentes de la bilis, constituyen daños. Tal colestasis se considera primaria.

[0073] Por consiguiente, se proporcionan en este documento composiciones para uso en métodos para estimular la proliferación y/o regeneración de revestimiento y/o la mejora de los procesos de adaptación intestinal epitelial en el intestino en personas con colestasis y/o una enfermedad hepática colestásica. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden concentraciones crecientes de ácidos biliares y/o concentraciones GLP-2 en el lumen intestinal.

[0074] Hipercolemia, y niveles elevados de AP (fosfatasa alcalina), LAP (fosfatasa alcalina leucocitaria), gamma GT (transpeptidasa de gamma-glutamilo), y 5'-nucleotidasa son características bioquímicas de colestasis y enfermedad hepática colestásica. En consecuencia, se proporcionan composiciones para uso en métodos para estimular la proliferación epitelial y/o regeneración de revestimiento y/o la mejora de los procesos de adaptación en el intestino en personas con hipercolemia intestinal, y los niveles elevados de AP (fosfatasa alcalina), LAP (fosfatasa alcalina de leucocitos), GT gamma (transpeptidasa de gamma-glutamilo o GGT), y/o 5'-nucleotidasa. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden concentraciones crecientes de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además se proporcionan en el presente documento, son métodos y composiciones para reducir hipercolemia, y los niveles elevados de AP (fosfatasa alcalina), LAP (fosfatasa alcalina de leucocitos), gamma GT (transpeptidasa de gamma-glutamilo), y 5'-nucleotidasa que comprende la reducción de la carga de ácido biliar en general por excretar ácidos biliares en las heces.

[0075] El prurito se asocia a menudo con colestasis pediátrica y enfermedades hepáticas colestásicas pediátricos. Se ha sugerido que los resultados prurito de las sales biliares que actúa sobre el dolor periférico nervios aferentes. El grado de prurito varía con el individuo (es decir, algunos individuos son más sensibles a los niveles elevados de ácidos biliares/sales). La administración de agentes que reducen las concentraciones de ácidos biliares en suero se ha demostrado para reducir el prurito en ciertos individuos. En consecuencia, la presente se proporcionan composiciones para uso en métodos para estimular la proliferación y/o regeneración de revestimiento y/o la mejora de los procesos de adaptación intestinal epitelial en el intestino en los individuos con prurito. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden concentraciones crecientes de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además se proporcionan en el presente documento composiciones para uso en métodos para tratar el prurito que comprende la reducción de la carga de ácido biliar en general mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

[0076] Otro de los síntomas de la colestasis pediátrica y enfermedad hepática colestásica pediátrica es el aumento de concentración de suero de bilirrubina conjugada. Concentraciones séricas elevadas de bilirrubina conjugada resultan en ictericia y orina oscura. La magnitud de la elevación no es diagnósticamente importante como ninguna relación se ha establecido entre los niveles séricos de bilirrubina conjugada y la gravedad de la colestasis y

enfermedad hepática colestásica. La concentración de bilirrubina conjugada rara vez supera los 30 mg/dL. En consecuencia, se proporcionan composiciones para uso en métodos para estimular la proliferación y/o regeneración de revestimiento y/o la mejora de los procesos de adaptación intestinal epitelial en el intestino en personas con concentraciones séricas elevadas de bilirrubina conjugada. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden concentraciones crecientes de ácidos biliares en el lumen intestinal. Se proporciona además en el presente documento, composiciones para su uso en métodos para tratar las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina conjugada que comprende la reducción de la carga de ácido biliar en general mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

[0077] El aumento de la concentración sérica de la bilirrubina no conjugada también se considera diagnóstico de colestasis y enfermedad hepática colestásica. Las porciones de la bilirrubina sérica y unida covalentemente a la albúmina (bilirrubina delta o biliproteína). Esta fracción puede dar cuenta de una gran proporción de la bilirrubina total en pacientes con ictericia colestática. La presencia de grandes cantidades de bilirrubina delta indica colestasis de larga data. Delta bilirrubina en sangre del cordón umbilical o la sangre de un recién nacido es indicativo de la colestasis pediátrica/enfermedad hepática colestásica que antecede nacimiento. En consecuencia, se proporcionan composiciones para uso en los métodos para estimular la proliferación y/o regeneración de revestimiento intestinal y/o mejora de los procesos de adaptación en el intestino en personas con concentraciones séricas elevadas de bilirrubina no conjugada o bilirrubina delta epitelial. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden concentraciones crecientes de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además se proporcionan en el presente documento composiciones para uso en métodos para tratar las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina no conjugada y bilirrubina delta que comprende la reducción de la carga de ácido biliar en general mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

[0078] Colestasis pediátrica y resultados de la enfermedad hepática colestásica en hipercolemia. Durante colestasis metabólica, los hepatocitos retienen las sales biliares. Las sales biliares son regurgitados del hepatocito en el suero, lo que resulta en un aumento en la concentración de sales biliares en la circulación periférica. Además, la absorción de las sales biliares que entra en el hígado en la sangre de la vena porta es ineficiente, que resulta en el derrame de las sales biliares en la circulación periférica. En consecuencia, se proporcionan composiciones para uso en la estimulación de la proliferación y/o regeneración de revestimiento intestinal y/o mejora de los procesos de adaptación epitelial en el intestino en personas con hipercolemia. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden concentraciones crecientes de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además se proporcionan en el presente documento composiciones para uso en métodos para tratar hipercolemia que comprende la reducción de la carga de ácido biliar en general mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

[0079] La hiperlípidosemia es característica de algunas, pero no todas las enfermedades de colestasis. El colesterol sérico se eleva en la colestasis debido a la disminución de las sales biliares que contribuyen al metabolismo y la degradación de colesterol circulante. La retención de colesterol está asociada con un aumento en el contenido de colesterol de la membrana y una reducción en la fluidez de membrana y función de la membrana. Además, como las sales biliares son los productos metabólicos de colesterol, la reducción de resultados de metabolismo del colesterol en una disminución de la síntesis de ácidos biliares/sal. Colesterol de suero observado en niños con colestasis oscila entre aproximadamente 1,000 mg/dl y alrededor de 4000 mg/dl. En consecuencia, se proporcionan composiciones para uso en la estimulación de la proliferación y/o regeneración de revestimiento y/o la mejora de los procesos de adaptación intestinal epitelial en el intestino en los individuos con hiperlípidosemia. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden concentraciones crecientes de ácidos biliares en el lumen intestinal. Se proporciona además en el presente documento, métodos y composiciones para tratar la hiperlípidosemia que comprende la reducción de la carga de ácido biliar en general mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

[0080] En los individuos con colestasis pediátrica y enfermedades hepáticas colestásicas pediátricas, xantomas se desarrollan a partir de la deposición del exceso de colesterol que circula en la dermis. El desarrollo de xantomas es más característico de la colestasis obstructiva de la colestasis hepatocelular. Xantomas planos primero se producen alrededor de los ojos y luego en los pliegues de las palmas y plantas, seguido por el cuello. Xantomas tuberosos están asociados con colestasis crónica y a largo plazo. En consecuencia, se proporcionan composiciones para uso en la estimulación de la proliferación epitelial y/o regeneración de revestimiento y/o la mejora de los procesos de adaptación en el intestino en personas con xantomas intestinal. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden concentraciones crecientes de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además se proporcionan en el presente documento composiciones para uso en el tratamiento de xantomas que comprenden la reducción de la carga de ácido biliar en general mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

[0081] En los niños con colestasis crónica, una de las principales consecuencias de la colestasis pediátrica y enfermedad hepática colestásica pediátrica es la falta de crecimiento. El retraso en el desarrollo es una consecuencia de la entrega reducida de las sales biliares en el intestino contribuye a la digestión ineficiente y la absorción de las grasas, y la reducción de la absorción de vitaminas (vitaminas E, D, K y A se absorben mal en la colestasis). Además, la entrega de la grasa en el colon puede dar lugar a la secreción de colon y diarrea. El tratamiento de la falta de crecimiento implica la sustitución de la dieta y la suplementación con triglicéridos de cadena larga, triglicéridos de cadena media, y vitaminas. El ácido ursodesoxicólico, que se utiliza para el tratamiento de algunas condiciones colestasis, no forma micelas mixtas y no tiene ningún efecto sobre la absorción de grasa.

Por consiguiente, se proporcionan aquí composiciones para su uso en la estimulación de la proliferación y/o regeneración de revestimiento y/o la mejora de los procesos de adaptación intestinal epitelial en el intestino en los individuos (por ejemplo, niños) con retraso en el desarrollo. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden concentraciones crecientes de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además se proporcionan en el presente documento composiciones para uso en métodos para tratar la falta de crecimiento que comprende la reducción de la carga de ácido biliar en general mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

[0082] Los síntomas de la colestasis pediátrica y enfermedad hepática colestásica pediátrica han sido tratados con agentes coleréticos (por ejemplo, ursodiol), fenobarbitoles, corticosteroides (por ejemplo, prednisona y budesonida), agentes inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina, ciclosporina A, metotrexato, clorambucilo y micofenolato), sulindac, bezafibrato, tamoxifeno, y lamivudina. Por consiguiente, en algunas realizaciones, cualquiera de los métodos descritos en este documento comprenden además la administración de un agente activo adicional seleccionado de: agentes coleréticos (por ejemplo, de ursodiol), fenobarbitols, corticosteroides (por ejemplo, prednisona y budesonida), agentes inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina, ciclosporina A, metotrexato, clorambucilo y micofenolato), sulindac, bezafibrato, tamoxifeno, lamivudina, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, se utilizan los métodos para tratar a individuos que no son sensibles al tratamiento con agentes coleréticos (por ejemplo, de ursodiol), nobarbitols Phe-, corticosteroides (por ejemplo, prednisona y budesonida), agentes inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina, ciclosporina A, metotrexato, clorambucilo y micofenolato), sulindac, bezafibrato, tamoxifeno, lamivudina, y las combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos descritos se utilizan para tratar a los individuos que no son sensibles al tratamiento con agentes coleréticos. En algunas realizaciones, los métodos descritos se utilizan para tratar a los individuos que no son sensibles al tratamiento con ursodiol.

Familiar progresiva colestasis intrahepática (PFIC)

PFIC 1

[0083] PFIC 1 (también conocido como enfermedad de Byler o deficiencia FIC1) está asociado con mutaciones en el gen ATP8B1 (también designado como FIC1). Este gen, que codifica una ATPasa de tipo P, se encuentra en el cromosoma humano 18 y también está mutado en el fenotipo más suave, colestasis intrahepática benigna recurrente tipo 1 (BRIC1) y en la colestasis familiar de Groenlandia. Proteína FIC1 se encuentra en la membrana canalicular del hepatocito pero dentro del hígado se expresa principalmente en colangiocitos. ATPasa de tipo P parece ser un transportador de aminofosfolípido responsable de mantener el enriquecimiento de fosfatidiloserina y fofatidiloetanolamina en la hoja interna de la membrana plasmática en comparación de la valva exterior. La distribución asimétrica de lípidos en la bicapa de membrana juega un papel protector contra concentraciones de sal de bilis alto en el lumen canalicular. La función de la proteína anormal puede perturbar indirectamente la secreción biliar de ácidos biliares. La secreción anómala de los ácidos biliares/sales conduce a la sobrecarga de ácido biliar de hepatocitos.

[0084] PFIC-1 se presenta típicamente en los lactantes (por ejemplo, edad de 6-18 meses). Los bebés pueden mostrar signos de prurito, ictericia, distensión abdominal, diarrea, desnutrición y estatura corta. Bioquímicamente, los individuos con PFIC-1 han elevado transaminasas séricas, niveles elevados de bilirrubina, niveles elevados de ácidos biliares en suero, y bajos niveles de gammaGT. El individuo también puede tener la fibrosis hepática. Los individuos con PFIC-1 normalmente no tienen la proliferación de las vías biliares. La mayoría de las personas con PFIC-1 se desarrollará la enfermedad hepática en fase terminal por 10 años de edad. Ningún tratamiento médico ha demostrado ser beneficioso para el tratamiento a largo plazo de PFIC-1. Con el fin de reducir los síntomas extrahepáticos (por ejemplo, la malnutrición y retraso en el desarrollo), los niños a menudo se administran triglicéridos de cadena media y vitaminas solubles en grasa. Ursodiol no se ha demostrado tan eficaz en individuos con PFIC-1.

[0085] Se da a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, métodos de tratamiento de PFIC-1 en un individuo que lo necesite que comprenden administrar no sistémicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Transportador del ácido biliar apical dependiente de sodio (ASBTI) o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, tales inhibidores ASBT no se absorben sistémicamente. En algunas de dichas realizaciones, dichos inhibidores de transporte 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 cargado o grupo en los compuestos previene, reduce o inhibe que los compuestos salgan del tracto gastrointestinal y reducen el riesgo de efectos secundarios debido a la absorción sistémica. En algunas otras formas de realización, dichos inhibidores ASBT se absorben sistemáticamente. En algunas realizaciones, el ASBTI se formula para la administración no sistémica en el íleon distal. En algunas realizaciones, un ASBTI se absorbe mínimamente. En algunas realizaciones, un ASBTI no se administra sistémicamente al colon o el recto de un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, los procedimientos dados a conocer comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido biliar secundario (por ejemplo, ursodiol), un corticosteroide (por ejemplo, prednisona y budesonida), un agente inmunosupresor (por ejemplo, azatioprina, ciclosporina A, metotrexato, cloroambucilo y micofenolato), sulindac, bezafibrato, tamoxifeno, lamivudina o cualquier combinación de los mismos.

PFIC 2

[0086] PFIC 2 (también conocido como Síndrome de Byler o deficiencia BSEP) está asociado con mutaciones en el gen ABCB11 (también designado BSEP). El gen ABCB11 codifica la bomba dependiente de ATP de sales biliares canalicular de exportación (BSEP) de hígado humano y se encuentra en el cromosoma humano 2. Proteína BSEP, expresada en la membrana de los hepatocitos canaliculares, es el principal exportador de ácidos biliares/sales primarias contra gradientes de extrema concentración. Las mutaciones en esta proteína son responsables de la disminución de la secreción de sales biliares descritas en los pacientes afectados, lo que conduce a una disminución del flujo de bilis y la acumulación de las sales biliares en el interior del hepatocito con el daño hepatocelular grave en curso.

[0087] PFIC-2 se presenta típicamente en los lactantes (por ejemplo, edad de 6-18 meses). Los bebés pueden mostrar signos de prurito. Bioquímicamente, los individuos con PFIC-2 han elevado las transaminasas séricas, niveles elevados de bilirrubina, niveles elevados de ácidos biliares en suero, y bajos niveles de gammaGT. El individuo también puede tener la inflamación de portal y la hepatitis de células gigantes. Además, las personas a menudo desarrollan carcinoma hepatocelular. Ningún tratamiento médico ha demostrado ser beneficioso para el tratamiento a largo plazo de PFIC-1. Con el fin de reducir los síntomas extrahepáticos (por ejemplo, la malnutrición y retraso en el desarrollo), los niños a menudo se administran triglicéridos de cadena media y vitaminas solubles en grasa. Ursodiol no se ha demostrado tan eficaz en individuos con PFIC-2.

[0088] Descritos aquí, en ciertas realizaciones, están métodos de tratamiento de PFIC-2 en un individuo que lo necesite que comprenden administrar no sistémicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor transportador del ácido biliar apical dependiente de sodio (ASBTI) o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, tales inhibidores ASBT no se absorben sistémicamente. En algunas de dichas realizaciones, dichos inhibidores de transporte 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 cargado o grupo en los compuestos previene, reduce o inhibe los compuestos de salir del tracto gastrointestinal y reduce el riesgo de efectos secundarios debido a la absorción sistémica. En algunas otras formas de realización, dichos inhibidores ASBT se absorben sistemáticamente. En algunas realizaciones, el ASBTI se formulan para la administración no sistémica en el íleon distal. En algunas realizaciones, un ASBTI se absorbe mínimamente. En algunas realizaciones, un ASBTI es administrado no sistémicamente al colon o al recto de un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, los procedimientos dados a conocer comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido biliar secundario (por ejemplo, ursodiol), un corticosteroide (por ejemplo, prednisona y budesonida), un agente inmunosupresor (por ejemplo, azatioprina, ciclosporina A, metotrexato, cloroambucilo y micofenolato), sulindac, bezafibrato, tamoxifeno, lamivudina o cualquier combinación de los mismos.

PFIC 3

[0089] PFIC3 (también conocida como deficiencia de MDR3) es causada por un defecto genético en el gen ABCB4 (también designado MDR3) localizado en el cromosoma 7. Resistencia a múltiples fármacos de clase III (MDR3) P-glicoproteína (P-gp), es un translocador de fosfolípido involucrado en excreción de fosfolípido biliar (fosfatidilocolina) en la membrana canlicular del hepatocito. PFIC3 resulta de la toxicidad de la bilis en la que las sales biliares detergentes no son inactivadas por fosfolípidos, que conduce a canalículos biliares y lesiones de epitelio biliar.

[0090] PFIC-3 se presenta también en la infancia temprana. A diferencia de PFIC-1 y PFIC-2, los individuos tienen niveles elevados GammaGT. Los individuos también tienen inflamación portal, fibrosis, cirrosis y proliferación masiva de conducto biliar. Las personas también pueden desarrollar la enfermedad de cálculos biliares intrahepática. Ursodiol ha sido eficaz en el tratamiento o la mejora de PFIC-3.

[0091] Se da a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, métodos de tratamiento de PFIC-3 en un individuo que lo necesite que comprende administrar no sistémicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor transportador del ácido biliar apical dependiente de sodio (ASBTI) o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, tales inhibidores ASBT no se absorben sistémicamente. En algunas de dichas realizaciones, dichos inhibidores de transporte 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 cargado o grupo en los compuestos previene, reduce o inhibe los compuestos de salir del tracto gastrointestinal y reduce el riesgo de efectos secundarios debido a la absorción sistémica. En algunas otras formas de realización, dichos inhibidores ASBT se absorben sistemáticamente. En algunas realizaciones, el ASBTI se formula para la administración no sistémica en el íleon distal. En algunas realizaciones, un ASBTI se absorbe mínimamente. En algunas realizaciones, un ASBTI se administra no sistémicamente al colon o al recto de un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, los procedimientos dados a conocer comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido biliar secundario (por ejemplo, ursodiol), un corticosteroide (por ejemplo, prednisona y budesonida), un agente inmunosupresor (por ejemplo, azatioprina, ciclosporina A, metotrexato, cloroambucilo y micofenolato), sulindac, bezafibrato, tamoxifeno, lamivudina o cualquier combinación de los mismos.

Colestasis intrahepática benigna recurrente (BRIC)

BRIC 1

[0092] BRIC1 es causada por un defecto genético de la proteína FIC1 en la membrana canalicular de los hepatocitos. BRIC1 es típicamente asociada con niveles normales de colesterol en suero y niveles γ-glutamiltranspeptidasa, pero las sales biliares en suero elevadas. Expresión FIC1 residual y la función se asocia con BRIC1. A pesar de los ataques recurrentes de colestasis o enfermedad hepática colestásica, no hay progresión a enfermedad hepática crónica en la mayoría de los pacientes. Durante los ataques, los pacientes son afectados gravemente por ictericia y tienen prurito, esteatorrea y pérdida de peso. Algunos pacientes también tienen cálculos renales, pancreatitis y diabetes.

BRIC 2

[0093] BRIC 2 es causada por mutaciones en ABCB11, lo que lleva a la expresión BSEP defectuosa y/o función en la membrana canicular de los hepatocitos.

BRIC 3

[0094] BRIC 3 se relaciona con la expresión defectuosa y/o la función de MDR3 en la membrana canalicular de hepatocitos. Los pacientes con deficiencia de MDR3 suelen mostrar niveles γ-glutamiltranspeptidasa séricos elevados en la presencia de niveles de ácidos biliares normales o ligeramente elevados.

Síndrome de Dubin-Johnson (DJS)

[0095] DJS se caracteriza por hiperbilirrubinemia conjugada debido a la disfunción hereditaria de MRP2. La función hepática se conserva en los pacientes afectados. Varias mutaciones diferentes se han asociado con esta condición, lo que resulta ya sea en la ausencia completa de MRP2 inmunohistoquímicamente detectable en los pacientes afectados o con problemas de maduración de la proteína y la clasificación.

Enfermedad colestásica adquirida

Colangitis esclerosante pediátrica primaria (PSC)

[0096] PSC pediátrica es un trastorno hepático inflamatorio crónico lentamente progresivo para poner fin a la insuficiencia hepática en la mayoría de los pacientes afectados. En inflamación de PSC pediátrica, fibrosis y obstrucción de ductuli intra- y extrahepáticos de tamaño grande y medio es predominante.

Enfermedad de cálculos biliares

[0097] La enfermedad de cálculos biliares es una de las más comunes y costosas de todas las enfermedades del aparato digestivo con una prevalencia de hasta el 17% en las mujeres de raza blanca. Cálculos biliares que contienen colesterol son, por tanto, la principal forma de cálculos biliares y la sobresaturación de la bilis con colesterol es un requisito previo para la formación de cálculos biliares. Mutaciones ABCB4 pueden estar involucradas en la patogénesis de la enfermedad de cálculos biliares de colesterol.

Colestasis inducida por medicamentos

[0098] La inhibición de la función BSEP por las drogas es un mecanismo importante de la colestasis inducida por fármacos, lo que lleva a la acumulación hepática de sales biliares y posterior daño de células hepáticas. Varios fármacos han sido implicados en la inhibición BSEP. La mayoría de estos fármacos, tales como rifampicina, ciclosporina, glibenclamida, o troglitazona directamente cis-inhiben el transporte de taurocolato dependiente de ATP de una manera competitiva, mientras que los estrógenos y los metabolitos de progesterona indirectamente trans-inhiben Bsep después de la secreción en el canalículo biliar por Mrp2. Alternativamente, la estimulación mediada por fármaco de MRP2 puede promover la colestasis o enfermedad hepática colestásica cambiando composición de la bilis.

Total colestasis asociada a nutrición parenteral

[0099] TPNAC es uno de los escenarios clínicos más graves en los que la colestasis o enfermedad hepática colestásica se produce rápidamente y es altamente enlazado con la muerte temprana. Los bebés, que suelen ser prematuros y que han tenido resecciones intestinales dependen de la NPT para el crecimiento y frecuentemente desarrollan colestasis o enfermedad hepática colestásica, que progresa rápidamente a la fibrosis, cirrosis, hipertensión portal y, por lo general antes de los 6 meses de vida. El grado de colestasis o enfermedad hepática colestásica y la posibilidad de supervivencia en estos niños se han relacionado con el número de episodios sépticos, probablemente iniciados por translocación bacteriana recurrente a través de su mucosa intestinal. Aunque también hay efectos colestásicos de la formulación intravenosa en estos niños, los mediadores sépticos probablemente

contribuyen más a la función hepática alterada.

Síndrome de Alagille

[0100] El síndrome de Alagille es un trastorno genético que afecta al hígado y otros órganos. A menudo se presenta durante la infancia (por ejemplo, la edad de 6-18 meses) a través de la primera infancia (por ejemplo, edad de 3-5 años) y puede estabilizarse después de la edad de 10. Los síntomas pueden incluir colestasis crónica progresiva, ductopenia, ictericia, prurito, xantomas, problemas cardíacos congénitos, escasez de conductos intrahepáticos biliares, pobre crecimiento lineal, resistencia a la hormona, embriotoxon posterior, anomalía Axenfeld, retinitis pigmentosa, anormalidades pupilares, soplo cardiaco, defecto septal atrial, defecto septal ventricular, ductus arterioso permeable, y tetralogía de Fallot. Las personas diagnosticadas con el síndrome de Alagille han sido tratadas con ursodiol, hidroxizina, colestiramina, rifampicina y fenobarbital. Debido a una capacidad reducida para absorber las vitaminas solubles en grasa, Los individuos con síndrome de Alagille se administran adicionalmente multivitaminas de dosis altas.

[0101] Se da a conocer en ciertas realizaciones métodos de tratamiento del síndrome de Alagille en un individuo que lo necesite que comprende administrar no sistémicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, tales inhibidores ASBT no se absorben sistémicamente. En algunas de dichas realizaciones, dichos inhibidores de transporte 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 cargado o grupo en los compuestos previene, reduce o inhibe los compuestos de salir del tracto gastrointestinal y reduce el riesgo de efectos secundarios debido a la absorción sistémica. En algunas otras formas de realización, dichos inhibidores ASBT se absorben sistemáticamente. En algunas formas de realización, ASBTI se formula para la administración no sistémica en el íleon distal. En algunas realizaciones, un ASBTI se absorbe mínimamente. En algunas realizaciones, un ASBTI no se administra sistémicamente al colon o al recto de un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, los procedimientos dados a conocer comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido biliar secundario (por ejemplo, ursodiol), un corticosteroide (por ejemplo, prednisona y budesonida), un agente inmunosupresor (por ejemplo, azatioprina, ciclosporina A, metotrexato, clorambucilo y micofenolato), sulindac, bezafibrato, tamoxifeno, lamivudina o cualquier combinación de los mismos.

Atresia biliar

[0102] La atresia biliar es una condición que amenaza la vida en bebés en el que los conductos biliares dentro o fuera del hígado no tienen aberturas normales. Con la atresia biliar, bilis queda atrapada, se acumula y daña el hígado. El daño conduce a la cicatrización, la pérdida de tejido del hígado y cirrosis. Sin tratamiento, el hígado finalmente falla y el bebé necesita un trasplante de hígado para mantenerse con vida. Los dos tipos de atresia biliar son fetal y perinatal. Atresia biliar fetal aparece mientras que el bebé está en el útero. Atresia biliar perinatal es mucho más común y no se hace evidente hasta las 2 a 4 semanas después del nacimiento.

Atresia biliar post Kasai

[0103] La atresia biliar se trata con cirugía llamada el procedimiento de Kasai o un trasplante de hígado. El procedimiento Kasai es generalmente el primer tratamiento para la atresia biliar. Durante un procedimiento de Kasai, el cirujano pediátrico elimina los conductos biliares dañados del niño y trae un asa de intestino para reemplazarlos. Si bien el procedimiento de Kasai puede restaurar el flujo de bilis y corregir muchos problemas causados por la atresia biliar, la cirugía no cura la atresia biliar. Si el procedimiento de Kasai no tiene éxito, bebés por lo general necesitan un trasplante de hígado dentro de 1 a 2 años. Incluso después de una cirugía exitosa, la mayoría de los niños con atresia biliar desarrollan lentamente cirrosis a lo largo de los años y requieren un trasplante de hígado en la edad adulta. Las posibles complicaciones después del procedimiento Kasai incluyen ascitis, colangitis bacteriana, la hipertensión portal, y prurito.

Atresia biliar post trasplante hepático

[0104] Si la atresia se ha completado, el trasplante de hígado es la única opción. Aunque el trasplante de hígado es generalmente exitoso en el tratamiento de la atresia biliar, el trasplante de hígado puede tener complicaciones tales como el rechazo de órganos. Además, un donante de hígado puede no estar disponible. Además, en algunos pacientes, el trasplante de hígado puede no tener éxito en la curación de atresia biliar.

Xantoma

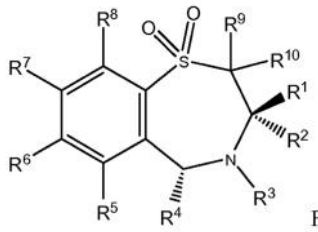
[0105] Xantoma es una afección de la piel asociada con enfermedades hepáticas colestásicas, en que ciertas grasas se acumulan debajo de la superficie de la piel. Resultados de la colestasis durante varios trastornos del metabolismo de lípidos que resulta en la formación de una partícula anormal de lípidos en la sangre llamados lipoproteínas de X. Lipoproteína X está formada por regurgitación de lípidos biliares en la sangre desde el hígado y no se une al receptor de LDL para administrar el colesterol a células de todo el cuerpo como lo hacen LDL normales. La lipoproteína X aumenta la producción de colesterol del hígado por cinco veces y bloques de eliminación normal

de partículas de lipoproteínas de la sangre por el hígado.

Compuestos

[0106] En algunas realizaciones, proporcionados en este documento son inhibidores ASBT que reducen o inhiben el reciclado de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal distal (GI), incluyendo el íleon distal, el colon y/o el recto. En ciertas realizaciones, los ASBTIs están sistémicamente absorbidos. En ciertas realizaciones, los ASBTIs no se absorben sistémicamente. Algunos ASBTIs descritos en este documento están modificados o sustituidos (por ejemplo, con un grupo -L-K) para ser no sistémicos. Ciertos inhibidores de ASBT son modificados o sustituidos con uno o más grupos cargados (por ejemplo, K) y opcionalmente, uno o más enlazadores (por ejemplo, L), en que-L-y K son como se define en este documento.

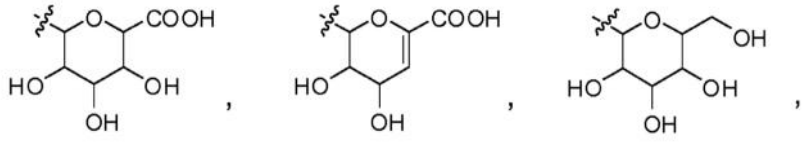
[0107] Se da a conocer un ASBTI adecuado para los métodos descritos en este documento que es un compuesto de Fórmula I:

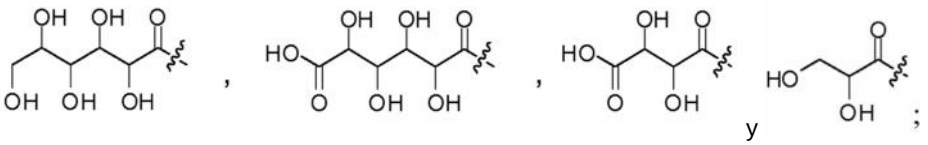


Formula I

donde:

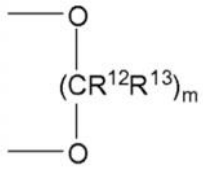
R^1 es una cadena lineal grupo C_{1-6} alquilo;
R^2 es una cadena lineal grupo C_{1-6} alquilo;
R^3 es hidrógeno o un grupo OR^{11} en la que R^{11} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo alquilcarbonilo C_{1-6}; R^4 es piridilo o fenilo opcionalmente sustituido o $-L_z-K_z$; donde z es 1, 2 o 3; cada L es independientemente un alquilo sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un grupo aminoalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un sustituido o heterocicloalquilo sustituido; cada K es un resto que impide la absorción sistémica;
R^5, R^6, R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y cada uno se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, R^5-acetilida, OR^{15}, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, COR^{15}, $CH(OH)R^{15}$, $-S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3, OCN, SCN, NHCN, CH_2O_{15}, CHO, $(CH_2)_p$-CN, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15}, $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2O_{15}, $OCH{=}CHR^{15}$, $O-(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O-(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O-(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, $O-(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ y $-W-R^{31}$, en el que W es O o NH y R^{31} se selecciona de





y ;

donde p es un número entero de 1-4, n es un número entero de 0-3, y, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno y opcionalmente sustituido C_{1-6} alquilo; o
R^6 y R^7 están unidos para formar un grupo

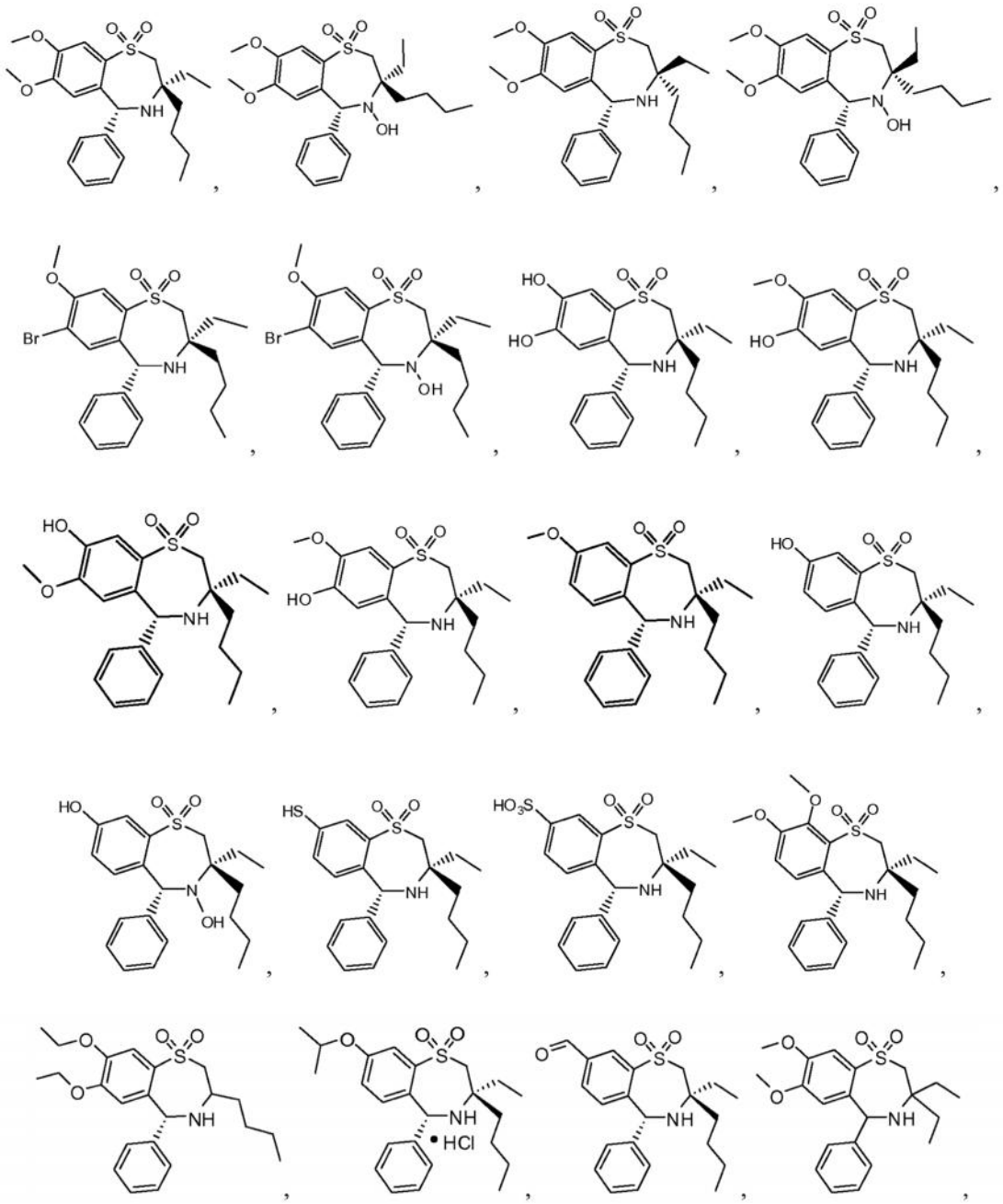


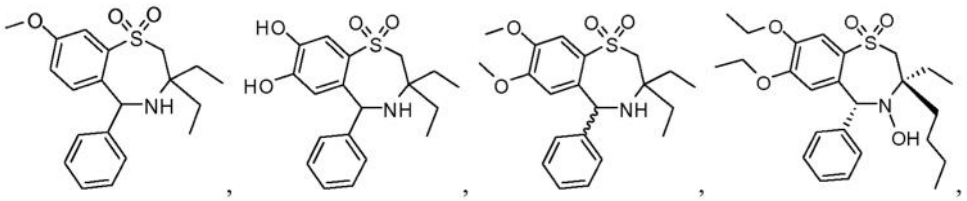
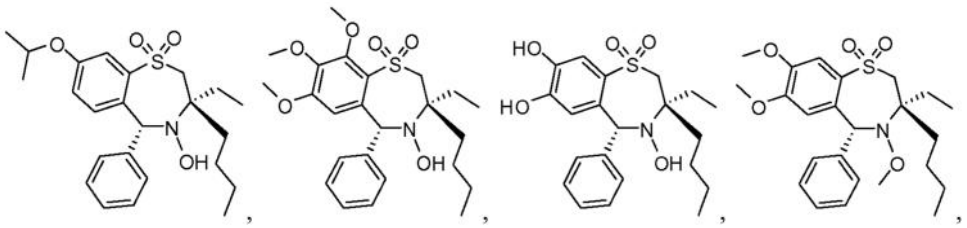
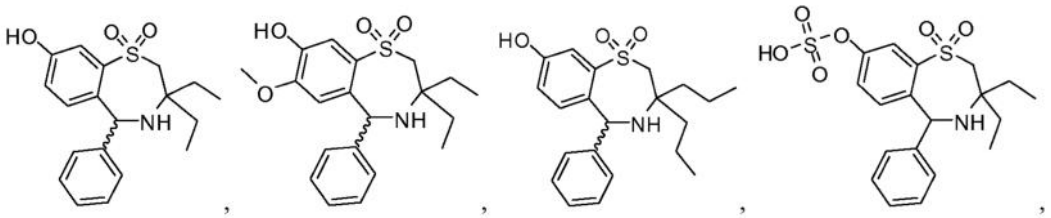
en la que R^{12} y R^{13}se definen como anteriormente y m es 1 o 2; y
R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

[0108] Se da a conocer un compuesto de Fórmula I que es

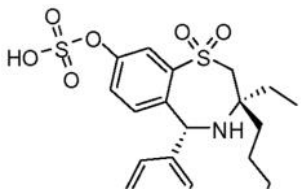
(3R,5R)-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
(3R,5R)-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-4-ol 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-4-ol 1,1-dióxido;
(3R,5R)-7-bromo-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
(3R,5R)-7-bromo-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenilo-1,4-benxotiaxepin-4-ol 1,1-dióxido;
(3R,5R)-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-7,8-diol 1,1-dióxido;
(3R,5R)-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-7-ol 1,1-dióxido;
(3R,5R)-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-8-ol 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-8-ol 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-4,8-diol;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-8-tiol 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-8-ácido sulfónico 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-8,9-dimetoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
(3R,5R)-3-butilo-7,8-dietoxi-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-8-etoxi-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-8-isopropoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido hidrocloruro;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-8-carbaldehído-1,1-dióxido;
3,3-dietilo-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
3,3-dietilo-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
3,3-dietilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazpin-4,8-diol 1,1-dióxido;
(RS)-3,3-dietilo-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-7,8-dimetoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-8-etoxi-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-4-ol-1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-8-isopropoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-4-ol 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-7,8,9-trimetoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-4-ol 1,1-dióxido;
(3R,5R)-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-4,7,8-triol 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-4,7,8-trimetoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido;
3,3-dietilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-8-ol 1,1-dióxido;
3,3-dietilo-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-8-ol 1,1-dióxido;
3,3Dibutilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-8-ol 1,1-dióxido;
(±)-trans-3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-1,1-dioxo-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-8-ilo sulfato de hidrógeno; o 3,3-dietilo-2,3,4,5-tetrahidro-1,1-dioxo-5-fenilo-1,4-benzotiazepina-8-ilo sulfato de hidrógeno.

[0109] Se da a conocer un compuesto de Fórmula I que es

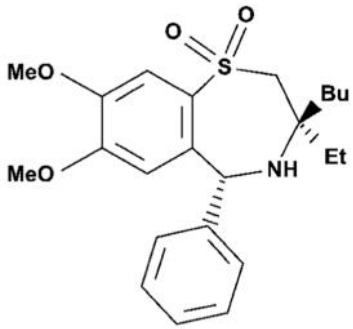


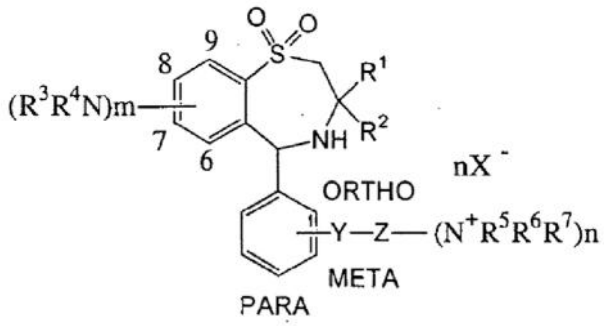
o



[0110] Se da a conocer el compuesto de Fórmula I que es

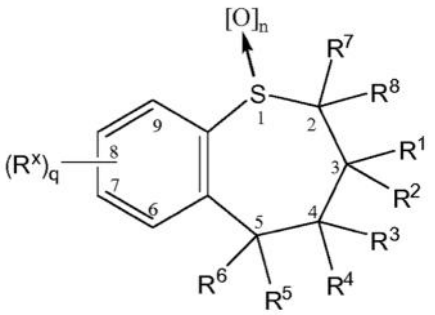


[0111] Se da a conocer un compuesto de Fórmula I que no es una estructura que se muestra como:



en la que m representa un número entero de 1 o 2, y R^3 y R^4, que pueden ser mutuamente diferentes, cada uno representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

[0112] Se da a conocer un ASBTI adecuado para los métodos descritos en este documento que es un compuesto de fórmula II



Formula II

donde:

q es un número entero de 1 a 4;
n es un número entero de 0 a 2;
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, dialquilamino, alquiltio, (polialquilo)arilo, y cicloalquilo,
donde alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, dialquilamino, alquiltio, (polialquilo)arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OR^9, NR^9R^{10}, $N^+R^9R^{10}R^wA^-$, SR^9, $S^+R^9R^{10}A^-$, $P^+R^9R^{10}$ $R^{11}A^-$, $-S(O)R^9$, SO_2R^9, SO_3R^9, CO_2R^9, -CN, halógeno, oxo, y $CONR^9R^{10}$,
en el que alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilarilo, alcoxi, alcoxialquilo, (polialquilo)arilo y cicloalquilo opcionalmente tienen uno o más carbonos reemplazados por o, NR^9, $N^+R^9R^{10}A^-$, S, SO, SO_2, $S^+R^9A^-$, $P^+R^9R^{10}A^-$, o fenileno,
en la que R^9, R^{10} y R^w se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, acilo, heterociclo, amoníacoalquilo, arilalquilo y alquilamoníacoalquilo; o
R^1 y R^2, tomados juntos con el carbono al que están unidos forman C_3-C_{10} cicloalquilo;
R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, aciloxi, arilo, heterociclo, OR^9, NR^9R^{10}, SR^9, $-S(O)R^9$, SO_2R^9, y SO_3R^9, en el que R^9 y R^{10} son como se definen anteriormente; o
R^3 y R^4 juntos =O, =NOR 11, =S,=NNR^{11} R^{12},=NR^9, o=CR^{11} R^{12},
en el que R^{11} y R^{12}se seleccionan independientemente del 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 el que R^9 y R^{10} se definen como antes, siempre que tanto R^3 y R^4 no puede ser OH, NH_2, y SH, o
R^{11} y R^{12} juntos con el nitrógeno o átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cíclico; R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, OR^9, SR^9, $-S(O)R^9$, SO_2R^9, SO_3R^9, y $-L_z$ $-K_z$;
donde z es 1, 2 o 3; cada L es independientemente un alquilo sustituido o no sustituido, un heteroalquilo

sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un grupo aminoalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un sustituido o heterocicloalquilo sustituido; cada K es un resto que impide la absorción sistémica;

en el que alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, heterociclo cuaternario y heteroarilo cuaternario puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, halógeno, oxo, R^{15}, OR^{13}, $OR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13}, $-S(O)R^{13}$, SO_2R^{13}, SO_3R^{13}, $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13}, -CN, OM, SO_2OM, $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, C(O)OM, CR^{13}, $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$, y $N^+R^9R^{11}$ $R^{12}A^-$,

donde:

A^- es un anión farmacéuticamente aceptable y M es un catión farmacéuticamente aceptable, y dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo y heterociclo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OR^7, NR^7R^8, $-S(O)R^7$, SO_2R^7, SO_3R^7, CO_2R^7, -CN, oxo, $CONR^7R^8$, $N^+R^7R^8R^9A^-$, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, $P(O)R^7R^8$, $P^+R^7R^8R^9A^-$, y $P(O)(OR^7)OR^8$ y donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo y heterociclo puede tener opcionalmente uno o más carbonos reemplazados por O, NR^7, $N^+R^7R^8A^-$, S, SO, SO_2, $S^+R^7A^-$, PR^7, $P(O)R^7$, $P^+R^7R^8A^-$, o fenileno, y R^{13}, R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, heteroarilalquilo cuaternario, y -G-T-V-W,

en el que alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heterociclo, y polialquilo opcionalmente tienen uno o más carbonos reemplazados por O, NR^9, $N^+R^9R^{10}A^-$, S, SO, SO_2, $S^+R^9A^-$, PR, $P^+R^9R^{10}A^-$, $P(O)R^9$, fenileno, hidrato de carbono, C_2-C_7 poliol, aminoácido, péptido, o polipéptido, y

G, T y V son cada uno independientemente un enlace, -O -, -S-, -N(H)-, alquilo sustituido o no sustituido, -O-alquilo, -N(H)-alquilo, -C(O)N(H)-, -N(H)-C(O)-, -N(H)C(O)N(H)-, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido alquenilalquilo, alquinilalquilo, sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, carboxialquilo sustituido o no sustituido, carboalcoxialquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido, y

W es un heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, heteroarilalquilo cuaternario, $N^+R^9R^{11}$ $R^{12}A^-$, $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$, $-OS(O)_2OM$, o $S^+R^9R^{10}A^-$, y

R^{13}, R^{14} y R^{15} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en sulfoalquilo, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, $OR^9NR^9R^{10}$, $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9, $-S(O)R^9SO_2R^9$, 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 donde R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre los sustituyentes que constituyen R^9 y M; o

R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico; y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, acilo, heterociclo, amoníacoalquilo, alquilamoníacoalquilo, y arilalquilo; y

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y

uno o más R^x se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, aciloxi, arilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, poliéter, heterociclo cuaternario, heteroarilo cuaternario, OR^{13}, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13}, $-S(O)R^{13}$, $S(O)_2$ R^{13}, SO_3R^{13}, $S^+R^{13}R^{14}A^-$, $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2, CO_2R^{13}, -CN, OM, SO_2OM, $SO_2NR^{13}R^{14}$, NR^{14} $-C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, NR^{14} $-C(O)R^{13}$, C(O)OM, COR^{13}, OR^{18}, $-S(O)_nNR^{18}$, $NR^{13}R^{18}$, NR^{18} R^{14}, $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, aminoácido, péptido, polipéptido, y de hidratos de carbono, en el que alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, polialquilo, heterociclo, aciloxi, arilalquilo, haloalquilo, poliéter, heterociclo cuaternario y heteroarilo cuaternario pueden estar sustituidos adicionalmente con 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, $SO_2NR^9R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $S^+R^9R^{10}A^-$, o C(=O)-H, y

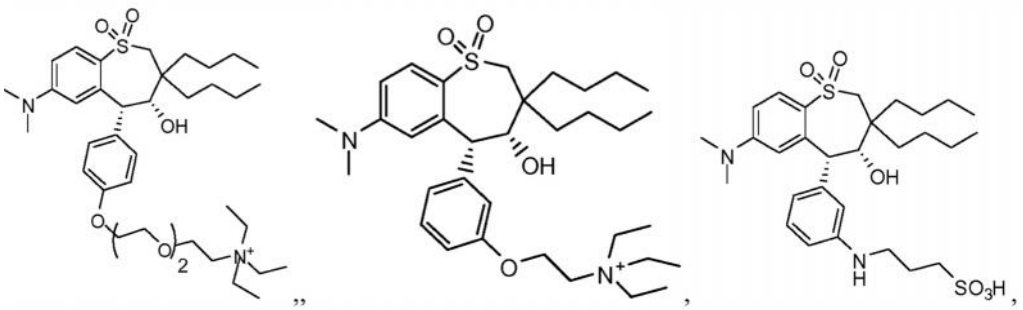
en la que R^{18} se selecciona del grupo que consiste en acilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, heterociclo, heteroarilo, alquilo, donde acilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, heterociclo, heteroarilo, alquilo, heterociclo cuaternario, y cuaternaria heteroarilo opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de 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_3R^9, -CN, halógeno, $CONR^9R^{10}$, SO_3R^9, SO_2OM, $SO_2NR^9R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$, y -C(O)OM,

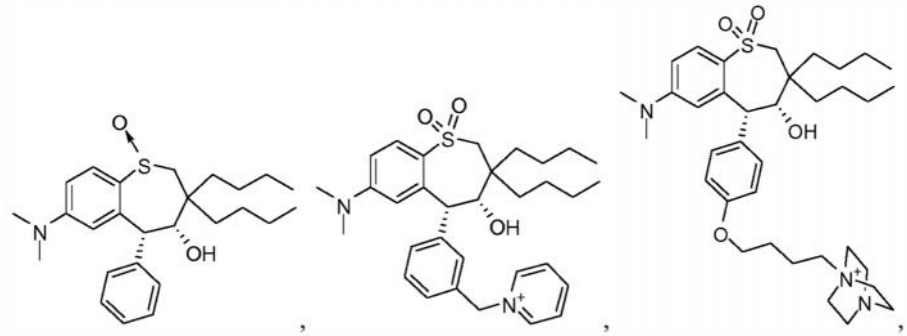
en el que en R^x, uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados por O, NR^{13}, $N^+R^{13}R^{14}A^-$, S, SO, SO_2, $S^+R^{13}A^-$, PR^{13}, $P(O)R^{13}$, $P^+R^{13}R^{14}A^-$, fenileno, aminoácido, péptido, polipéptido, hidrato de carbono, poliéter o polialquilo, donde en dicho polialquilo, fenileno, aminoácido, péptido, polipéptido, y de hidratos de carbono, uno o más carbonos están opcionalmente sustituido por o, NR^9, $R^9R^{10}A^-$, S, SO, SO_2, $S^+R^9A^-$, PR^9, $P^+R^9R^{10}A^-$, o $P(O)R^9$;

donde el heterociclo cuaternario y heteroarilo cuaternario están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, polialquilo, poliéter, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, halógeno, oxo, OR^{13}, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13}, $-S(O)R^{13}$, SO_2R^{13}, SO_3R^{13}, $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2, CO_2R^{13}, -CN, OM, SO_2OM, $SO_2NR^{13}R^{14}$, C(O)$NR^{13}R^{14}$, C(O)OM, COR^{13}, $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$, y $N^+R^9R^{11}$ $R^{12}A^-$, siempre que tanto R^5 y R^6 no pueden ser hidrógeno o

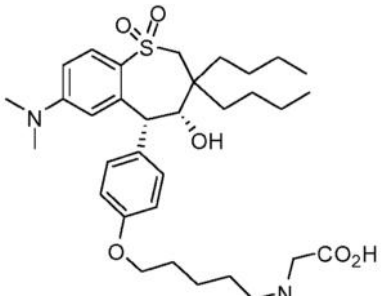
SH;
siempre que cuando R^5 o R^6 es fenilo, sólo uno de R^1 o R^2 es H;
siempre que cuando q=1 y R^x es estirilo, anilido o anilinocarbonilo, sólo uno de R^5 o R^6 es alquilo; o una sal, solvato, o profármaco del mismo farmacéuticamente

[0113] Se da a conocer un compuesto de Fórmula II que es

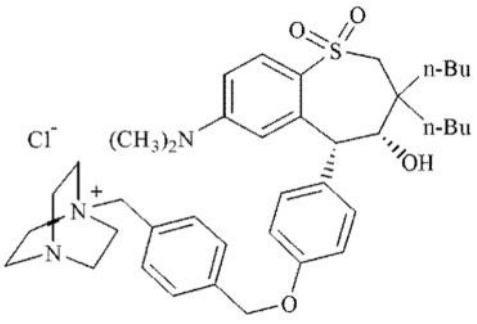




o

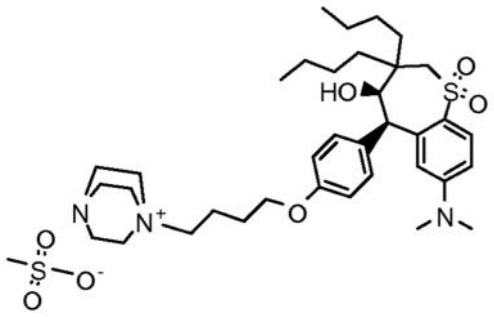


En la invención reivindicada, ASBTI es un compuesto de Fórmula II que es

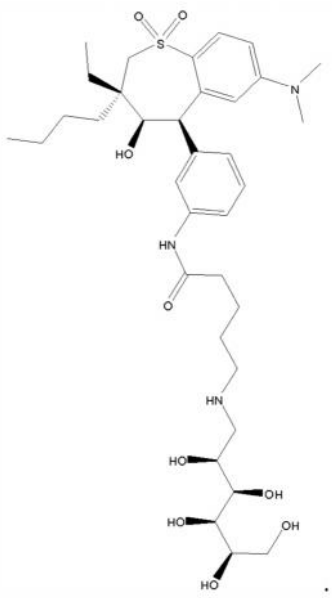


.

[0114] Se da a conocer un compuesto de Fórmula II que es

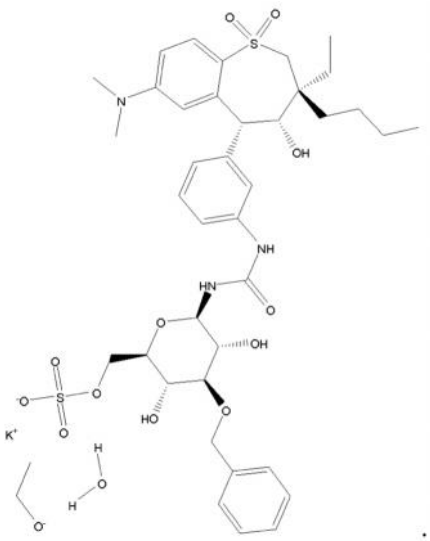


Se da a conocer un compuesto de Fórmula II que es



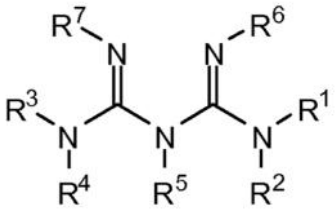
[0115] Se da a conocer un compuesto de Fórmula II que es 1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-butilo-7-(dimetiloamino)-3-etilo-2,3,4, 5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepin-5-ilo]fenilo]amino]-5-oxopentilo]amino]-1-desoxi-D-glucitol o SA HMR1741 (a.k.a. BARI-1741).

[0116] Se da a conocer un compuesto de Fórmula II que es



[0117] Se da a conocer un compuesto de Fórmula II, que es el potasio ((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-benciloxi-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-butilo-7-dimetiloamino-3-etilo-4-hidroxi-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]$^{+}$iepin-5-ilo)-fenilo]-ureido}-3,5-dihidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetilo)etanolato sulfato, hidrato o SAR548304B (también conocido como SAR-548304).

[0118] Se da a conocer un ASBTI adecuado para los métodos descritos en este documento que es un compuesto de fórmula III:



Formula III

donde:

cada R^1, R^2 es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR^8, -YC(=X)R^8, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilo-arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo-heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-heterocicloalquilo, sustituido o no sustituido o -L-K; o R^1 y R^2 juntos con

cada R^3, R^4 es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR^8, -YC(=X)R^8, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilo-arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo-heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o -L-K; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros que está opcionalmente susbtituted con R$^{8'}$

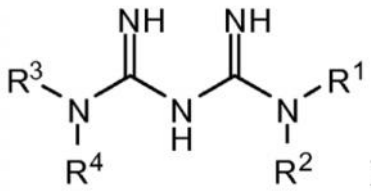
R^5 es H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR^8, -YC(=X)R^8, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido alquilo-arilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo-heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido alquilo-heterocicloalquilo,

cada R^6, R^7 es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR^8, -YC(=X)R^8, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilo-arilo sustituido o no

sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo-heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o -L-K; o R^6 y R^7 tomados juntos forman un enlace;
R^8 es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilo-arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo-heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o -L-K;
L es A_n, en la que
cada A es independientemente NR^1, $-S(O)_m$, O, -C(= X)Y, Y(C=X), alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; en el que cada m es independientemente 0-2;
n es 0-7;
K es un resto que impide la absorción sistémica; siempre que al menos uno de R^1, R^2, R^3 o R^4 es -L-K;

o un profármaco farmacéuticamente aceptable.

[0119] También se describe aquí compuestos que tienen la Fórmula IIIA:

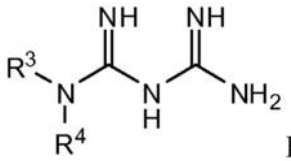


Formula IIIA

donde:

cada R^1, R^2 es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, o -L-K; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros que está opcionalmente susbtituted con R^8;
R^3, R^4, R^8 , L y K son como se definen anteriormente.

[0120] También se describe aquí compuestos que tienen la Fórmula IIIB:

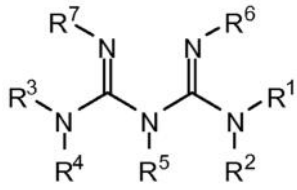


Formula IIIB

donde:

cada R^3, R^4 es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilo-arilo sustituido o no sustituido, o -L-K;
y R^1, R^2, L y K son como se definen anteriormente.

[0121] Se da a conocer en el presente documento un ASBTI adecuado para los métodos descritos en este documento que es un compuesto de la Fórmula IIIC

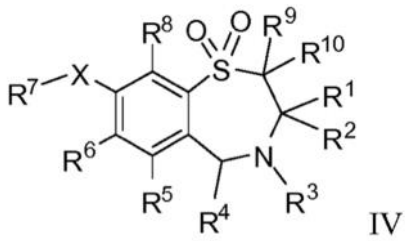


Formula IIIC

cada R^1, R^2 es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR^8, -YC(=X)R^8, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido alquilo-arilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido alquilo-cicloalquilo, heteroarilo sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido alquilo-heteroarilo, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido alquilo-heterocicloalquilo, o -LK; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros que está opcionalmente susbtituted con R^8;
cada R^3, R^4 es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR^8, -YC(=X) R^8, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilo-arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido alquilo-heteroarilo, sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o -LK;
R^5 es H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR^8, -YC(=X)R^8, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido alquilo-arilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo-heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido alquilo-heterocicloalquilo,
cada R^6, R^7 es independientemente H, hidroxi, alquilo, alcoxi, -C(=X)YR^8, -YC(=X)R^8, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilo-arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo-heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o -L-K; o R^6 y R^7 tomados juntos forman un enlace;
cada X es independientemente NH, S, o O;
cada Y es independientemente NH, S, o O;
R^8 es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilo-arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo-heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o -L-K;
L es A_n, en la que
cada A es independientemente NR^1, -S(O)m, O, -C(= X) Y, Y(C= X), alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, sustituido o heteroarilo no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; en el que cada m es independientemente 0-2;
n es 0-7;
K es un resto que impide la absorción sistémica;

o una sal farmaceúticamente aceptable.

[0122] Se da a conocer un ASBTI adecuado para los métodos descritos en este documento que es un compuesto de Fórmula IV:



IV

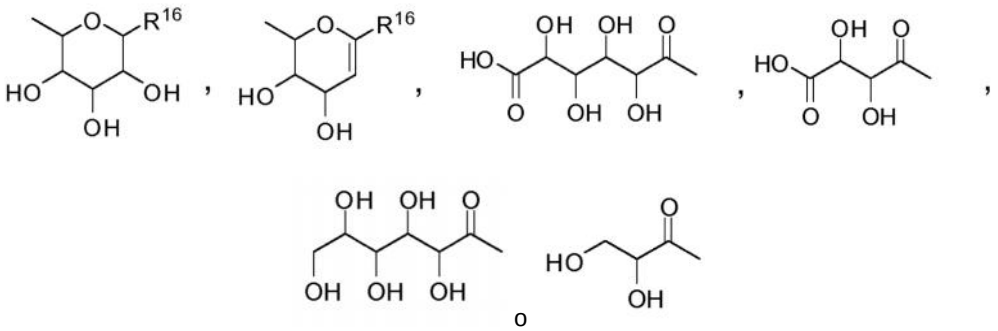
donde

R^1 es un grupo C_{1-6}alquilo de cadena lineal;
R^2 es un grupo C_{1-6}alquilo de cadena lineal;
R^3 es hidrógeno o un grupo OR^{11} en la que R^{11} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{1-6} alquilcarbonilo;
R^4 es piridilo o un fenilo opcionalmente sustituido;
R^5, R^6 y R^8 son los mismos o diferentes y cada uno se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, ciano, R^{15}-acetilida, OR^{15}, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, COR^{15}, $CH(OH)R^{15}$, -$S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3, OCN, SCN, NHCN, CH_2O_{15}, CHO, $(CH_2)_p$-CN, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15}, $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2O_{15}, $OCH=CHR^{15}$, $O-(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O-(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O-(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$y $O-(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ en donde

p es un número entero de 1-4,

n es un número entero de 0-3, y
R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno y opcionalmente sustituido C_{1-6} alquilo;
R^7 es un grupo de la fórmula

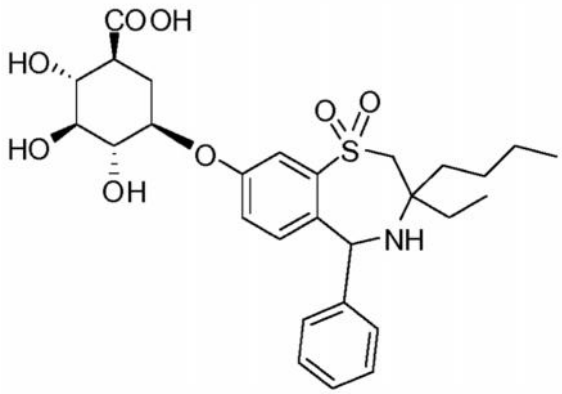


o

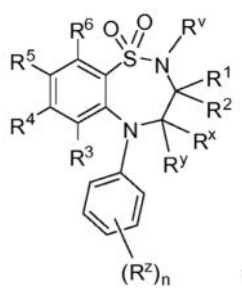
en el que los grupos hidroxilo pueden estar sustituidos por acetilo, bencilo, o (-C_1-C_6)-alquilo-R^{17}, donde el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R^{16} es -COOH, -CH_2 -OH, -CH_2 -O-acetilo, -COOMe o -COOEt;
R^{17} es H, -OH, -NH_2, -COOH o $COOR^{18}$;
R^{18} es (-C_1-C_4)alquilo o -NH-(-C_1-C_4)alquilo;
X es -NH- o -O-; y
R^9 y R^{10} son los mismos o diferentes y cada uno es hidrógeno o C_1-C_6alquilo; y sales de los mismos.

[0123] Se da a conocer un compuesto de Fórmula IV, que es:



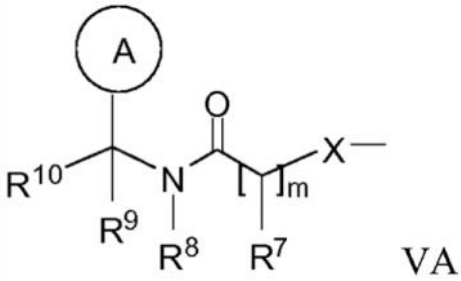
[0124] Se da a conocer un ASBTI adecuado para los métodos descritos en este documento que es un compuesto de la Fórmula V:



V

donde:

R^v se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
Uno de R^1 y R^2 se seleccionan de hidrógeno o alquilo C_{1-6} alquilo y el otro se selecciona de C_{1-6} alquilo;
R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N-(-C_{1-6} alquilo)amino, N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$amino, C_{1-6} alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2;
R^z se selecciona de halo, nitr, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcanoilo, C_{1-6}alcanoiloxi, N-(-C_{1-6} alquilo)amino, N,N-(-C_{1-6}alquilo)$_2$amino, C_{1-6} alcanoilamino, N-(-C_{1-6} alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-6} alquilo)$_2$carbamoílo, C_{1-6}alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonilo, N-(-C_{1-6} alquilo) sulfamoílo y N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$ sulfamoilo;
n es 0-5;
uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (VA):



VA

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcanoilo, C_{1-6}alcanoiloxi, N-(-C_{1-6} alquilo)amino, N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N-(-C_{1-6} alquilo)carbamoílo, N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-6} alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonilo, N-(-C_{1-6} alquilo) sulfamoílo y N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$ sulfamoilo;

en la que R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{17};

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

en la que R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y b es 0-2;

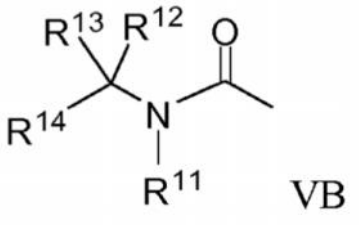
el anillo A es arilo o heteroarilo;

donde el anillo A está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18};

R^7 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, carbociclilo o heterociclilo;

en la que R^7 está opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19}; y donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{20};

R^8 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
R^9 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
R^{10} es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, hidroxiamino-carbonilo, C_{1-10}alquilo, C_{2-10}alquinilo, C_{2-10}alquinilo, C_{1-10}alcoxi, C_{1-10}alcanoilo, C_{1-10}alcanoiloxi, N-(C_{1-10}alquilo)amino,
N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ amino,
N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ carbamoílo,
N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoílo,
C_{1-10}alcoxicarbonilamino, carbociclilo, carbociclilC_{1-10}alquilo, heterociclilo, heterociclilC_{1-10}alquilo, carbociclilo-(C_{1-10}alquileno)$_p$-R^{21}-(C_{1-10}alquileno)$_q$- o heterociclilo (C_{1-10}alquileno)$_r$-R^{22}-(C_{1-10}alquileno)$_s$-; en la que R^{10} está opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{23}; y donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{24}; o R^{10} es un grupo de fórmula (VB):



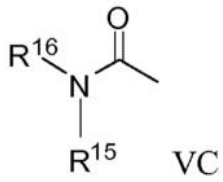
VB

donde:

R^{11} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, carbamoílo, sulfamoilo, C_{1-10}alquilo, C_{2-10}alquinilo, C_{2-10}alquinilo, C_{1-10}alcanoilo, N-(C_{1-10}alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-10}alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, N-(C_{1-10}alquilo) sulfamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoílo, N-(C_{1-10}alquilo) sulfamoilamino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoilamino, carbociclilo o heterociclilo; en la que R^{12} y R^{13} pueden ser aliado independientemente opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{25}; y donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{26};

R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, carbamoílo, sulfamoilo, hidroxiamino-carbonilo, C_{1-10}alquilo, C_{2-10}alquenilo, C_{2-10}alquinilo, C_{1-10}alcanoilo, N-(C_{1-10}alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-10}alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, N-(C_{1-10}alquilo) sulfamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoílo, N-(C_{1-10}alquilo) sulfamoilamino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoilamino, carbociclilo, carbociclilC_{1-10}alquilo, heterociclilo, heterociclilo-C_{1-10}alquilo, carbociclilo-(C_{1-10}de alquileno)$_p$-R^{27}-(C_{1-10}alquileno)$_q$ o heterociclilo (C_{1-10}alquileno)$_r$-R^{28}-(C_{1-10}alquileno)$_s$-; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29}; y donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{30}; o R^{14} es un grupo de fórmula (VC):



VC

R^{15} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; y R^{16} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en la que R^{16} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados de R^{31};

o R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo; en el que dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{37}; y donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{38};

m es 1-3; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{23}, R^{25}, R^{29}, R^{31} y R^{37} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, hidroxiamino-carbonilo, C_{1-10}alquilo, C_{2-10}alquenilo, C_{2-10}alquinilo, C_{1-10}alcoxi, C_{1-10}alcanoilo, C_{1-10}alcanoiloxi, N-(C_{1-10}alquilo)amino, N,N-(C_{1-10} alquilo)$_2$ amino, N,N,N-(C_{1-10}alquilo)$_3$ amoníaco, C_{1-10}alcanoilamino, N-(C_{1-10}alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-10}alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, N-(C_{1-10}alquilo) sulfamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoílo, N-(C_{1-10} alquilo) sulfamoilamino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoilamino, C_{1-10}alcoxicarbonilamino, carbociclilo, carbociclilC_{1-10}alquilo, heterociclilo, heterocicliloC_{1-10}alquilo, carbociclilo-(C_{1-10}alquileno)$_p$-R^{32}-(C_{1-10}alquileno)$_q$- o heterociclilo-(C_{1-10}alquileno)$_r$ -R^{33}-(C_{1-10}alquileno)$_s$ -; en la que R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{23}, R^{25}, R^{29}, R^{31} y R^{37} pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos en el carbono por uno o más R^{34}; y donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{35};

R^{21}, R^{22}, R^{27}, R^{28}, R^{32} o R^{33} se seleccionan independientemente de entre -O-, -NR^{36}-, -$S(O)_x$-, -$NR^{36}C(O)NR^{36}$-, -$NR^{36}C(S)NR^{36}$-, -O-$C(O)_n$=C-, -NR^{36}-C(O)- o -$C(O)_nR^{36}$-; en la que R^{36} se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y x es 0-2;

p, q, r y s se seleccionan independientemente de 0-2;

R^{34} se selecciona de halo, hidroxi, ciano, carbamoílo, ureido, amino, nitro, carbamoílo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metiloamino, dimetiloamino, N-metilocarbamoílo, N,N-dimetilocarbamoílo, metilotio, metilsulfinilo, mesilo, N-metilosulfamoílo, N,N-dimetilosulfamoílo, N-metilosulphamoylamino y N,N-dimetilosulfamoilamino;

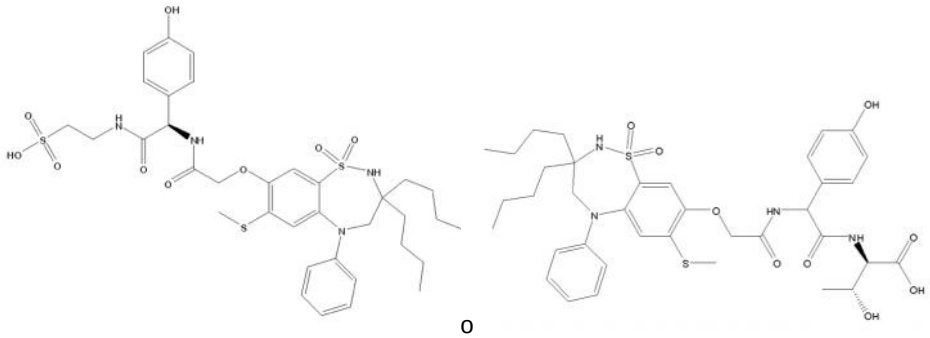
R^{20}, R^{24}, R^{26}, R^{30}, R^{35} y R^{38} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-}

$_{6}$ alcoxicarbonilo, carbamoílo, N-(-C_{1-6} alquilo)carbamoílo, N,N-(-C_{1-6} alquilo)carbamoílo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo; y
en el que un "heteroarilo" es un producto totalmente insaturado, anillo mono- o bicíclico que contiene 3-12 átomos de los cuales se elige al menos un átomo de nitrógeno, azufre y oxígeno, cuyo heteroarilo pueden estar, a menos que se especifique lo contrario, enlazado por carbono o nitrógeno;
en el que un "heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, anillo mono- o bicíclico que contiene 3-12 átomos de los cuales se elige al menos un átomo de nitrógeno, azufre y oxígeno, dicho heterociclilo puede, a menos que se especifique lo contrario, enlazarse por carbono o nitrógeno, en el que un grupo -CH_2- se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)-, y un átomo de azufre anular puede estar opcionalmente oxidado para formar un S-óxido; y

en el que un "carbociclilo" es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, anillo mono- o bicíclico de carbono que contiene 3-12 átomos; en el que un grupo -CH_2- se puede sustituir opcionalmente por un grupo -C(O); o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* o una amida formada en un carboxi, o un grupo hidroxi de los mismos.

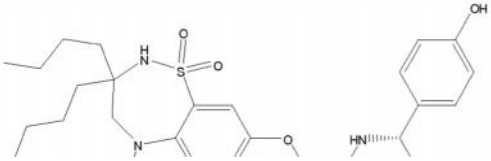
[0125] Se da a conocer un compuesto de Fórmula V, que es 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxi-2-metilotio-etilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carbo xy-2-(R) hidroxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-metilopropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílo)-2,3,4, 5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxibutilo)carbamoílo]-4 hidroxibencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxipropilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)2,3,4,5-tetrahidro- 1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxietilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)2,3,4,5-tetrahidrocannabinol dro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-(2-sulfoetilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxietilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi)2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxi-2-metilotioetilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-(*S*)-1-[N-((*S*)-2-hidroxi-1-carboxietilo)carbamoílo]propilo}carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-metilopropilo)carbamoílo]bencilo}carbamoilmetoxi)azepina-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadi-; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibeN2-ilo}carbamoílo)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio 8-[N-{(R)-α-carboxi4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi] 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; o 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-(carboximetilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)-2,3, 4,5-Tetrahidro-1,2, 5-benzotiadiazepina, o una sal del mismo.

[0126] Se da a conocer un compuesto de Fórmula V, que es

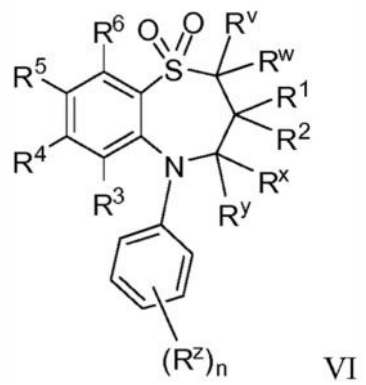


o

o



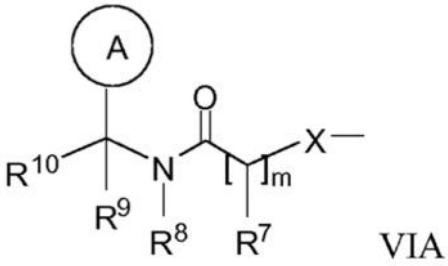
[0127] Se da a conocer un ASBTI adecuado para los métodos descritos en este documento que es un compuesto de la Fórmula VI:



VI

donde:

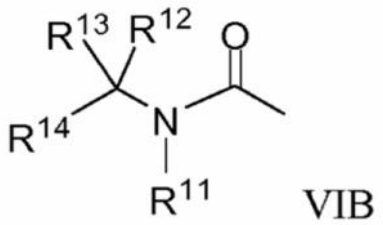
R^v y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
uno de R^1 y R^2 se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alquilo y el otro se selecciona de C_{1-6} alquilo;
R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, o uno de R^x y R^y es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y el otro es hidroxi o C_{1-6} alcoxi;
R^z se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6}alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N-(-C_{1-6} alquilo)amino, N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N-(-C_{1-6} alquilo)carbamoílo, N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-6} alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonilo, N-(-C_{1-6} alquilo) sulfamoílo y N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$ sulfamoilo;
n es 0-5;
uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (VIA):



VIA

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N-(-C_{1-6} alquilo)amino, N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N-(-C_{1-6} alquilo)carbamoílo, N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-6} alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonilo, N-(-C_{1-6} alquilo) sulfamoílo y N,N-(-C_{1-6} alquilo)$_2$ sulfamoilo; en la que R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{17} ;
X es -O-, -N(R^a) -, -S(O)$_b$-o -CH (R^a) -; en la que R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y b es 0-2;
El anillo A es arilo o heteroarilo; donde el anillo A está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18};
R^7 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; en la que R^7 está opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19}; y donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{20};
R^8 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
R^9 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
R^{10} es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, hidroxiamino-carbonilo, C_{1-10}alquilo, C_{2-10}alquenilo, C_{2-10}alquinilo, C_{1-10}alcoxi, C_{1-10}alcanoilo, C_{1-10}alcanoiloxi, N-(C_{1-10}alquilo)amino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ amino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ carbamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoílo, C_{1-10}alcoxicarbonilamino, carbociclilo, carbociclilC_{1-10}alquilo, heterociclilo, heterocicliloC_{1-10}alquilo, carbociclilo-(C_{1-10}de alquileno)$_p$-R^{21}-(C_{1-10}alquileno)$_q$-o heterociclilo (C_{1-10}alquileno)$_r$ -R^{22}-(C_{1-10}alquileno)$_s$ -; en la que R^{10} está opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{23}; y donde si dicho heterociclilo contiene un

grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{24}; o R^{10} es un grupo de fórmula (VIB):

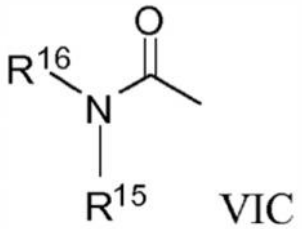


VIB

donde:

R^{11} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{12}y R^{13}se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-10}alquilo, C_{2-10}alquenilo, C_{2-10}alquinilo, C_{1-10}alcoxi, C_{1-10}alcanoilo, C_{1-10}alcanoiloxi, N-(C_{1-10}alquilo)amino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ amino, C_{1-10}alcanoilamino, N-(C_{1-10}alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-10}alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, N-(C_{1-10}alquilo) sulfamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoílo, N-(C_{1-10}alquilo) sulfamoilamino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoilamino, carbociclilo o heterociclilo; en la que R^{12}y R^{13}pueden ser de forma independiente opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{25}; y donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{26}; R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10}alquilo, C_{2-10}alquenilo, C_{2-10}alquinilo, C_{1-10}alcoxi, C_{1-10}alcanoilo, C_{1-10}alcanoiloxi, N-(C_{1-10}alquilo)amino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ amino, N,N,N-(C_{1-10}alquilo)$_3$ amoníaco, C_{1-10}alcanoilamino, N-(C_{1-10}alquilo)carbamoílo, C_{1-10}alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, N-(C_{1-10}alquilo) sulfamoílo, N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoilamino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoilamino, C_{1-10}alcoxicarbonilamino, carbociclilo, carbociclilC_{1-10}alquilo, heterociclilo, heterocicliloC_{1-10}alquilo, carbociclilo-(C_{1-10}de alquileno)$_p$-R^{27}-(C_{1-10}alquileno)$_q$-o heterociclilo (C_{1-10}alquileno)$_r$ -R^{28}-(C_{1-10}alquileno)$_s$ -; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29}; y donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{30}; o R^{14} es un grupo de fórmula (VIC):



VIC

R^{15} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{16} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en la que R^{16} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados de R^{31};

n es 1-3; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{23}, R^{25} R^{29} o R^{31} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, hidroxiamino-carbonilo, amidino, C_{1-10}alquilo, C_{2-10}alquenilo, C_{2-10}alquinilo, C_{1-10}alcoxi, C_{1-10}alcanoilo, C_{1-10}alcanoiloxi, (C_{1-10}alquilo)$_3$ sililo, N-(C_{1-10}alquilo)amino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ amino, N,N,N-(C_{1-10}alquilo)$_3$ amoníaco, C_{1-1}oalcanoilamino, N-(C_{1-10}alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-10}alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, N-(C_{1-10}alquilo) sulfamoílo, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoílo, N-(C_{1-10}alquilo) sulfamoilamino, N,N-(C_{1-10}alquilo)$_2$ sulfamoilamino, C_{1-10}alcoxicarbonilamino, carbociclilo, carbociclilC_{1-10}alquilo, heterociclilo, heterocicliloC_{1-10}alquilo, carbociclilo-(C_{1-10}de alquileno)$_p$-R^{32}-(C_{1-10}alquileno)$_q$-o ciclil- hetero-(C_{1-10}alquileno)$_r$ -R^{33}-(C_{1-10}alquileno)$_s$ -; en la que R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{23}, R^{25}, R^{29} o R^{31} pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos en el carbono por uno o más R^{34}; y donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{35};

R^{21}, R^{22}, R^{27}, R^{28}, R^{32} o R^{33} se seleccionan independientemente de entre -O-, -NR^{36}-, -$S(O)_x$, -NR^{36}-$C(O)^nR^{36}$-, -$NR^{36}C$ (*S*) NR^{36}-, -O-$C(O)_n$=C-, -NR^{36}-C(O)- o -$C(O)_nR^{36}$-; en la que R^{36}se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y x es 0-2;

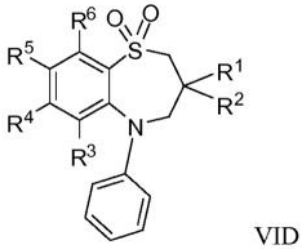
p, q, R^y s se seleccionan independientemente de 0-2;

R^{34} se selecciona de halo, hidroxi, ciano, carbamoílo, ureido, amino, nitro, carbamoílo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metiloamino, dimetiloamino, N-metilocarbamoílo, N,N-dimetilocarbamoílo, metilotio, metilsulfinilo, mesilo, N-metilosulfamoílo, N,N-dimetilosulfamoílo, N-metilosulphamoylamino y N,N-dimetilosulfamoilamino;

R^{20} R^{24}, R^{26}, R^{30} o R^{35} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carbamoílo, N-(-C_{1-6} alquilo)carbamoílo, N,N-(-C_{1-6} alquilo)carbamoílo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo;

o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o solvato de tal sal, o un éster hidrolizable *in vivo* formado en una carboxi disponibles o hidroxi del mismo, o una amida hidrolizable *in vivo* formado en una carboxi disponible de los mismos.

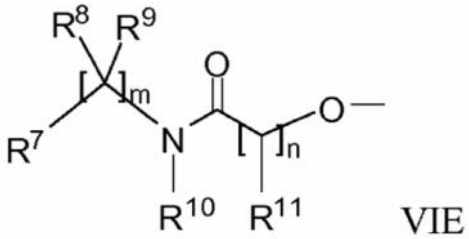
[0128] Se da a conocer un compuesto de Fórmula VI que tiene la estructura de Fórmula VID:



VID

en la que:

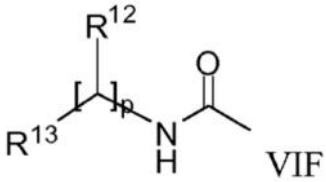
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo; uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (VIE):



VIE

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4}alquenilo, C_{2-4}alquinilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcanoilo, C_{1-4}alcanoiloxi, N-(C_{1-4}alquilo)amino, N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ amino, C_{1-4}alcanoilamino, N-(C_{1-4}alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-4}alquilo$(O)_a$ en la que a es 0 a 2, C_{1-4}alcoxicarbonilo, N-(C_{1-4}alquilo) sulfamoílo y N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ sulfamoilo; en la que R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{14} ;

R^7 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 el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo; o R^7 es un grupo de fórmula (VIF):



VIF

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, C_{1-4}alquilo o un grupo cíclico saturado, o R^8 y R^9 juntos forman C_{2-6}alquileno; en la que R^8 y R^9 o R^8 y R^9 juntos pueden ser independientemente opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{15}; y donde si dicho grupo cíclico saturado contiene un

resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{20};
R^{10} es hidrógeno o C_{1-4}alquilo; en la que R^{10} está opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{24};
R^{11} es hidrógeno, C_{1-4}alquilo, carbociclilo o heterociclilo; en la que R^{11} está opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{16}; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{21};
R^{12} es hidrógeno o C_{1-4}alquilo, carbociclilo o heterociclilo; en la que R^{12} opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17}; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{22};
R^{13} 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 de C_{1-6} alquilo;
m es 1-3; donde los valores de R^8 y R^9 pueden ser los mismos o diferentes; n es 1-3; donde los valores de R^{11} pueden ser los mismos o diferentes;
p es 1-3; donde los valores de R^{12} pueden ser los mismos o diferentes;
R^{14} y R^{16} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4}alquenilo, C_{2-4}alquinilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcanoilo, C_{1-4}alcanoiloxi, N-(C_{1-4}alquilo)amino, N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ amino, C_{1-4}alcanoilamino, N-(C_{1-4}alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-4}alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, C_{1-4}alcoxicarbonilo, N-(C_{1-4}alquilo) sulfamoilo y N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ sulfamoilo; en la que R^{14} y R^{16} pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos en el carbono por uno o más R^{18};
R^{15} y R^{17} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4}alquenilo, C_{2-4}alquinilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcanoilo, C_{1-4}alcanoiloxi, N-(C_{1-4}alquilo)amino, N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ amino, C_{1-4}alcanoilamino, N-(C_{1-4}alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-4}alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, C_{1-4}alcoxicarbonilo, N-(C_{1-4}alquilo) sulfamoilo y N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, 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 donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo; en la que R^{15} y R^{17} pueden ser de forma independiente opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{19}; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{23};
R^{18}, R^{19} y R^{25} se seleccionan independientemente de halo, hidroxi, ciano, carbamoílo, ureido amino nitro, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metiloamino, dimetiloamino, N-metilocarbamoílo, N,N-dimetilocarbamoílo, metilotio, metilosulfinilo, mesilo, N-metilosulfamoílo y N,N-dimetilosulfamoílo;

R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} y R^{26} son independientemente C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcanoilo, C_{1-4}alquilsulfonilo, sulfamoilo, N-(C_{1-4}alquilo) sulfamoílo, N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ sulfamoílo, C_{1-4}alcoxicarbonilo, carbamoílo, N-(C_{1-4}alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ carbamoílo, bencilo, fenetilo, benzoílo, fenilsulfonilo y fenilo;
R^{24} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4}alquenilo, C_{2-4}alquinilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcanoilo, C_{1-4}alcanoiloxi, N-(C_{1-4}alquilo)amino, N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$amino, C_{1-4}alcanoilamino, N-(C_{1-4}alquilo)carbamoílo, N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ carbamoílo, C_{1-4}alquilo(O)$_a$ en la que a es 0 a 2, C_{1-4}alcoxicarbonilo, N-(C_{1-4}alquilo) sulfamoílo y N,N-(C_{1-4}alquilo)$_2$ sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo; en la que R^{24} puede estar independientemente opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{25}; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^{26};
en donde cualquier grupo cíclico saturado es un totalmente o parcialmente saturado, mono o bicíclico que contiene 3-12 átomos de los que 0-4 átomos se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede ser carbono o nitrógeno enlazado;
en la que cualquier heterociclilo está saturado, parcialmente saturado o insaturado, anillo mono- o bicíclico que contiene 3-12 átomos de los cuales se elige al menos un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden ser carbono o nitrógeno, en el que un grupo -CH_2- se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)- o un átomo de azufre anular puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos; y
en donde cualquier carbociclilo es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, anillo mono- o bicíclico de carbono que contiene 3-12 átomos, en el que un grupo -CH_2- se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)-;

o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0129] Se da a conocer un compuesto de Fórmula IV, que es 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{ (R)-1'fenilo-1'-[N'-(carboximetilo)carbamoílo] metilo}carbamoílo)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N'-((*S*)-1-carboxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-1'-fenilo-1'-[N'-(carboximetilo)carbamoílo] metilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N'-((*S*)-1-carboxietilo)carbamoílo]bencilo}carbamoílometoxi)2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; o una sal del mismo.

[0130] En algunas realizaciones, cualquier compuesto descrito en el presente documento se conjuga covalentemente a un ácido biliar usando cualquier método adecuado. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento están unidos covalentemente a una ciclodextrina o un polímero biodegradable (por

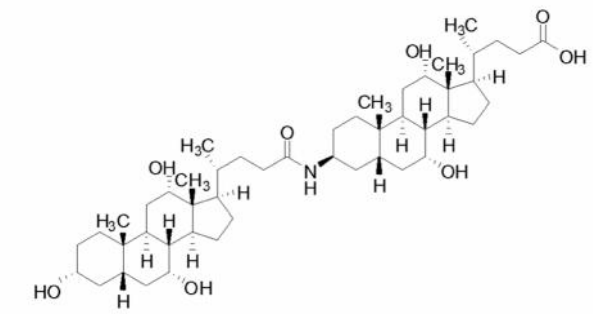
ejemplo, un polisacárido).

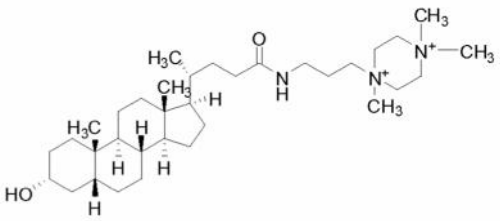
[0131] En ciertas realizaciones los compuestos aquí descritos no se absorben sistémicamente. Por otra parte, proporcionados en este documento son compuestos que inhiben el reciclaje de sales biliares en el tracto gastrointestinal de un individuo. En algunas realizaciones, compuestos descritos en este documento, pueden no ser transportados desde el lumen intestinal y/o no interactúan con ASBT. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento, no afectan, o mínimamente afectan, la digestión y/o absorción de grasa. En ciertas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto descrito en este documento no da como resultado la perturbación gastrointestinal o acidosis láctica en un individuo. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se administran por vía oral. 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 de ácido biliar dependiente apical con depleción de sodio.

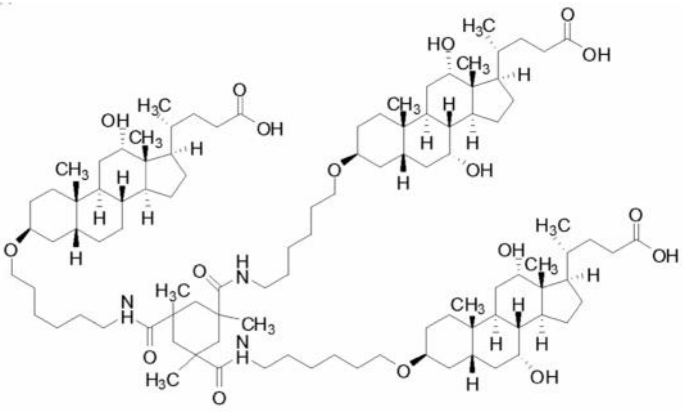
[0132] Los compuestos que inhiben ASBT o cualquier transportador de ácidos biliares de recuperación pueden ser compuestos que se describen en EP1810689, la Patente de Estados Unidos Nos. 6.458.851, 7.413.536, 7.514.421, Publicación de Sol. de EE.UU. Nos. 2002/0147184, 2003/0119809, 2003/0149010, 2004/0014806, 2004/0092500, 2004/0180861, 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, 2008/0261990, WO2002/50027, 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, 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.

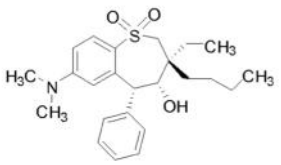
[0133] Los compuestos que inhiben ASBT o cualquier transportadores recuperativos de ácidos biliares pueden ser compuestos descritos en el documento WO93/16055, WO94/18183, WO94/18184, WO96/05188, WO96/08484, WO96/16051, WO97/33882, WO98/38182, WO99/35135, WO98/40375, WO99/64409, WO99/64410, WO00/01687, WO00/47568, WO00/61568, DE 19825804, WO00/38725, WO00/38726, WO00/38727 (incluyendo aquellos compuestos con un estructura 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzotiepina 1,1-dióxido), WO00/38728, WO01/66533, WO02/50051, EP0864582 (por ejemplo, (3R,5R)-3-butilo-3-etilo-1,1-dioxido-5-fenilo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina-8-ilo (β-D-ácido 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, la patente de Estados Unidos nº 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, 070103, 6114322, 6020330, 7179792, EP251315, EP417725, EP489423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595, EP869121, EP1070703, WO04/005247, los compuestos descritos como poseedores de actividad IBAT en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999), Journal of Medicinal Chemistry, 48, desde 5837 hasta 5852, (2005) y Current Medicinal Chemistry, 13, 997-1016, (2006).

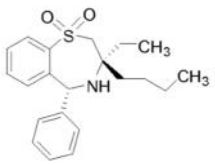
[0134] En algunas realizaciones, los compuestos que inhiben ASBT o cualquier transportador de ácido biliar recuperativo son benzotiepinas, benzotiazepinas (incluyendo 1,2-benzotiazepinas; 1,4-benzotiazepinas; 1,5-benzotiazepinas, y/o 1,2,5-benzotiadiazepinas). Se dan a conocer compuestos que inhiben ASBT o cualquier transportador de ácido biliar recuperativo como S-8921 (descrito en EP597107, WO 93/08155), 264W94 (GSK) da a conocer en el documento WO 96/05188; SC-435 (1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutilo-7-(dimetiloamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepina-5-ilo]fenoxi]butilo]4-aza-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano sal metanosulfonato), SC-635 (Searle); 2164U90 (3-butilo-3-etilo-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenilo-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido); BARI-1741 (Aventis SA), AZD 7508 (Astra Zeneca); barixibat (11-(D-gluconamido)-N-{2-[(1S,2R,3S)-3-hidroxi-3-fenilo-2-(2-piridilo)-1-(2-piridiloamino)propilo]fenilo}undecanamida) o similares, o combinaciones de los mismos. Se describe un ASBTI que es:

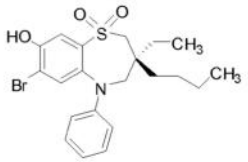


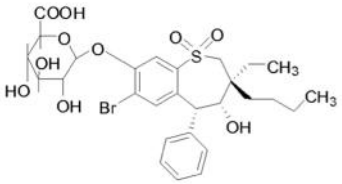


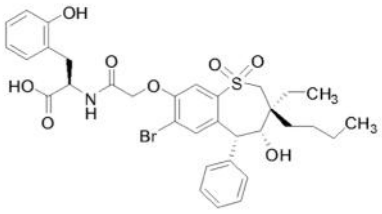


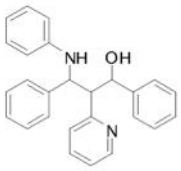


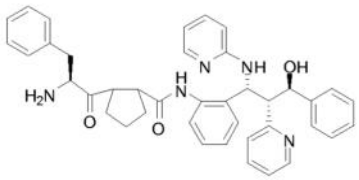


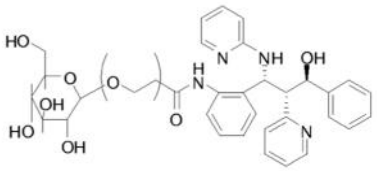


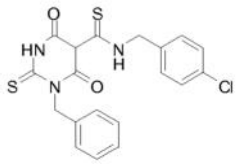


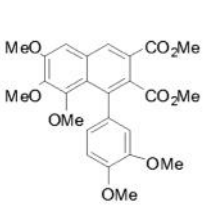


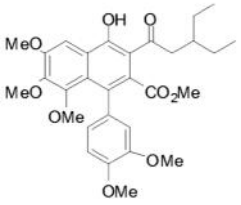


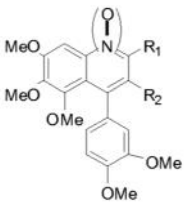


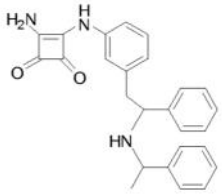












[0135] En ciertas realizaciones, los compuestos descritos aquí tienen uno o más centros quirales. Como tal, todos los estereoisómeros se contemplan en el presente documento. En diversas realizaciones, los compuestos descritos en este documento están presentes en formas ópticamente activas o racémicas. Es de entenderse que los compuestos de la presente invención abarcan las formas racémicas, opticamente activas, regioisómeras y estereoisoméricas, o combinaciones de las mismas que poseen las propiedades terapéuticamente útiles descritas en este documento. Preparación de formas ópticamente activas es lograr de cualquier forma adecuada, incluyendo a modo de ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral. En algunas realizaciones, las mezclas de uno o más isómeros se utiliza como el compuesto terapéutico descrito en este documento. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos se preparan por cualquier medio, incluyendo la síntesis enantioselectiva y/o separación de una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros. Resolución de compuestos e isómeros de los mismos se logra mediante cualquier medio, incluyendo, a modo de ejemplo, los procesos químicos, los procesos enzimáticos, cristalización fraccionada, destilación, cromatografía, y similares.

[0136] Los compuestos descritos en el presente documento, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en este documento y como se describe, por ejemplo, en Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), marzo, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª edición, (Wiley, 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001) y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3ª Ed., (Wiley 1999). Los métodos generales para la preparación del compuesto como se describe en el presente documento son modificados por el uso de reactivos y condiciones apropiados, para la introducción de los diversos restos que se encuentran en las fórmulas como se proporciona aquí. Como guía se utilizan los siguientes métodos sintéticos.

Formación de enlaces covalentes por reacción de un electrófilo con un nucleófilo

[0137] Los compuestos descritos en el presente documento se modifican usando diversos electrófilos y/o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. Tabla A titulada "Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos" enumera ejemplos seleccionados de enlaces covalentes y grupos funcionales precursores que producen los enlaces covalentes. Tabla A se utiliza como guía hacia la variedad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles que proporcionan enlaces covalentes. Grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y grupos nucleófilos.

Tabla A: Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos

Producto de enlace covalente	Electrófilo	Nucleófilo
carboxamidas	ésteres activados	aminas/anilinas
carboxamidas	azidas de acilo	aminas/anilinas
carboxamidas	haluros de acilo	aminas/anilinas
ésteres	haluros de acilo	alcoholes/fenoles
ésteres	nitrilos de acilo	alcoholes/fenoles
carboxamidas	nitrilos de acilo	aminas/anilinas
iminas	aldehídos	aminas/anilinas
hidrazonas	aldehídos o cetonas	hidracinas
oximas	aldehídos o cetonas	hidroxilaminas
alquilo 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
arilaminas	haluros de arilo	aminas
tioéteres	Azindines	tioles
ésteres de boronato	boratos	glicoles
carboxamidas	ácidos carboxílicos	aminas/anilinas
ésteres	ácidos carboxílicos	alcoholes
hidracinas	hidrazidas	ácidos carboxílicos
N-acilureas o anhídridos	carbodiimidas	ácidos carboxílicos
ésteres	diazoalcanos	ácidos carboxílicos
tioéteres	epóxidos	tioles
tioéteres	haloacetamidas	tioles
Ammotriazines	halotriazinas	aminas/anilinas
éteres triazinilo	halotriazinas	alcoholes/fenoles
amidinas	ésteres imido	aminas/anilinas
ureas	isocianatos	aminas/anilinas
uretanos	isocianatos	alcoholes/fenoles
tioureas	isotiocianatos	aminas/anilinas
tioéteres	maleimidas	tioles
ésteres de fosfito	fosforamiditas	alcoholes
éteres dESIlilo	haluros dESIlilo	alcoholes
alquilo 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

[0138] En las reacciones descritas, es necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, cuando éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores se utilizan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que tales grupos participen en reacciones químicas hasta que se retira el grupo protector. En algunas realizaciones se contempla que cada grupo protector sea extraíble por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares satisfacen el requerimiento de la eliminación diferencial.

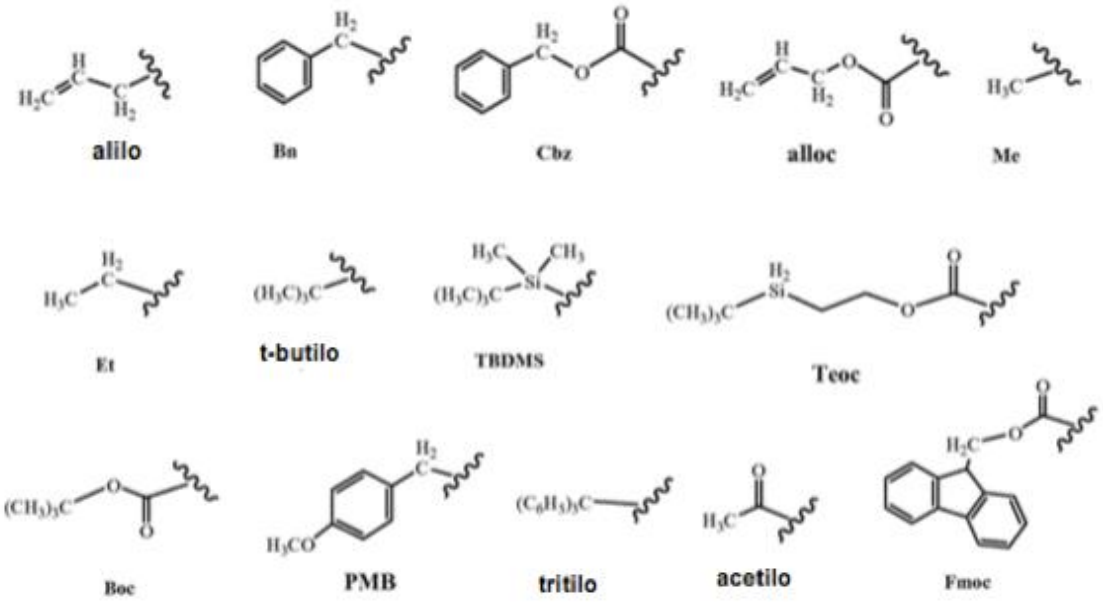
[0139] En algunas realizaciones, los grupos protectores se eliminan por ácido, base, reducción de las condiciones

(tales como, por ejemplo, hidrogenolisis), las condiciones y/o oxidantes. Grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butilodimetilosililo son ácido lábil y se utilizan para proteger los restos reactivos carboxi e hidroxi en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son extraíbles por hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son de base lábil. Ácido carboxílico y restos reactivos hidroxi están bloqueados con grupos lábiles a base tales como metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles en medio ácido, tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son tanto ácido y base estable pero hidrolíticamente extraíble.

[0140] En algunas realizaciones ácido carboxílico y restos reactivos hidroxi están bloqueados con grupos protectores removibles hidrolíticamente tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaces de formar enlaces de hidrógeno con ácidos están bloqueados con grupos lábiles en medio básico tales como Fmoc. Restos reactivos de ácido carboxílico están protegidos mediante la conversión en compuestos de éster únicos como se ejemplifica en el presente documento, que incluyen la conversión a ésteres de alquilo, o se bloquean con grupos protectores oxidativamente extraíbles tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes se bloquean con carbamatos de sililo lábil de fluoruro.

[0141] Los grupos bloqueantes de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácido y base ya que los primeros son estables y se eliminan posteriormente por catalizadores de metal o pi-ácido. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado por alilo se desprotege con una reacción catalizada de Pd^0 en presencia de grupos protectores de carbamato de t-butilo lábil ácido o acetato de amina de base lábil. Sin embargo, otra forma de grupo protector es una resina a la que está unido un compuesto o intermedio. Mientras el residuo está unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no reacciona. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

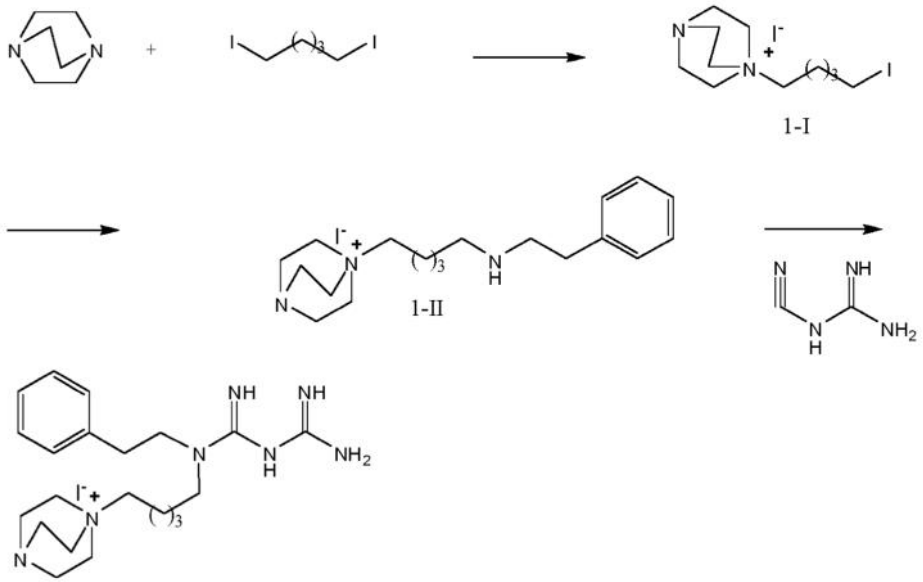
[0142] Típicamente grupos bloqueadores/protectores se seleccionan de:



[0143] Otros grupos protectores, además de una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se describen en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, Nueva York, 1999, y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994.

[0144] en algunas realizaciones, ASBTIs descritos en este documento se sintetizan como se describe en, por ejemplo, WO 96/05188, Patente de Estados Unidos nº 5.994.391.; 7.238.684; 6.906.058; 6.020.330; y 6.114.322. En algunas realizaciones, ASBTIs descritos en este documento se sintetizan a partir de compuestos que están disponibles de fuentes comerciales o que se preparan utilizando procedimientos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se preparan según el proceso expuesto en el Esquema 1:

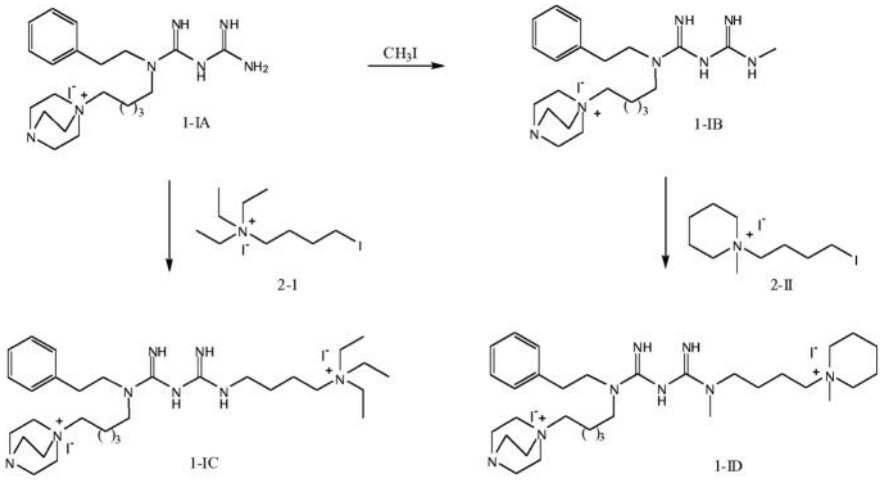
Esquema 1:



[0145] En ciertas realizaciones, la síntesis comienza con una reacción de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano con 4-yodo-1-cloro de butano para proporcionar un compuesto de estructura 1-I. Tales compuestos se preparan de cualquier manera 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 luego a una reacción con fenetilamina para proporcionar un compuesto de estructura 1-II. Después se deja que el compuesto de estructura 1-II se reaccione con dicianodiamida para proporcionar un compuesto de Fórmula I.

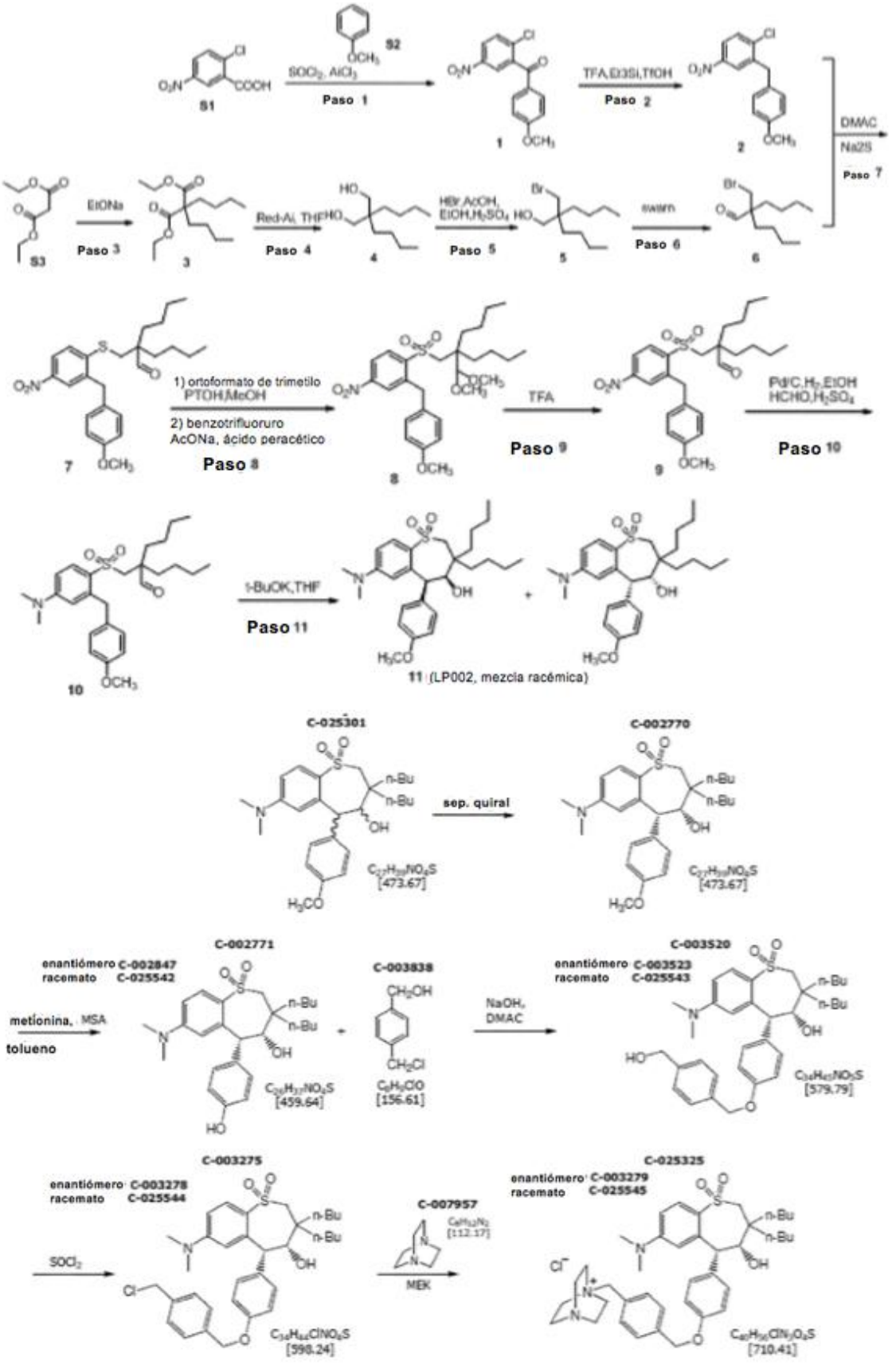
[0146] En algunas realizaciones, un primer compuesto de fórmula III se somete a una reacción adicional para proporcionar un segundo compuesto de Fórmula III como se muestra en el Esquema 2 a continuación.

Esquema 2:



[0147] 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

[0148] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se preparan según el proceso expuesto en el Esquema 3:



Definiciones generales

[0149] El término "ácido biliar", tal como se usa aquí, incluye ácidos de esteroides (y/o el anión carboxilato de los mismos), y sales de los mismos, que se encuentran en la bilis de un animal (por ejemplo, un humano), incluyendo el ácido cólico, colato, ácido desoxicólico, desoxicolato, ácido hiodesoxicólico, hiodeoxicolato, ácido glicocólico, glicocolato, ácido taurocólico, taurocolato, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ursodiol, ácido tauroursodesoxicólico, ácido glicoursodeoxicólico, ácido cólico 7-B-metilo, un ácido litocólico de metilo, quenodesoxicolato, ácido litocólico, litocolato, y similares. Ácido taurocólico y/o taurocolato se denominan aquí como TCA. Cualquier referencia a un ácido de bilis usado en este documento incluye la referencia a un ácido biliar, uno y sólo un ácido biliar, uno o más ácidos biliares, o a al menos un ácido biliar. Por lo tanto, los términos "ácido biliar", "sal biliar", "ácido biliar/sal", "ácidos biliares", "sales biliares," y "ácidos biliares/sales" son, a menos que se indique lo contrario, se utilizan indistintamente en este documento. Cualquier referencia a un ácido de bilis usado en este documento incluye referencia a un ácido biliar o una sal del mismo. Además, ésteres de ácidos biliares farmacéuticamente aceptables están opcionalmente utilizados como "ácidos biliares" descritos en el presente documento, por ejemplo, ácidos biliares/sales conjugadas con un aminoácido (por ejemplo, glicina o taurina). Otros ésteres de ácidos biliares incluyen, por ejemplo, éster sustituido o no sustituido alquilo, sustituido o ésteres de heteroalquilo no sustituidos, sustituido o ésteres de arilo no sustituidos, sustituidos o ésteres heteroarilo no sustituido, o similar. Por ejemplo, el término "ácido biliar" incluye ácido cólico conjugado con glicina o taurina: glicocolato y taurocolato, respectivamente (y sales de los mismos). Cualquier referencia a un ácido de bilis usado en este documento incluye la referencia a un compuesto idéntico de forma natural o preparado sintéticamente. Además, es de entenderse que cualquier referencia singular a un componente (ácido biliar o de otra manera) que se utiliza en el presente documento incluye la referencia a uno y sólo uno, uno o más, o al menos uno de tales componentes. Del mismo modo, cualquier referencia plural a un componente utilizado en el presente documento incluye la referencia a uno y sólo uno, uno o más, o al menos uno de dichos componentes, a menos que se indique lo contrario. Además, tal como se usa en este documento, ácido biliar/sal o miméticos descritos en este documento son compuestos que imitan las propiedades de ácido biliar/sal de señalización agonista, especialmente en los receptores TGR5 (GPBAR1, BG37, AxoR109). Los ejemplos incluyen los descritos en el documento WO2010/014836. En algunas realizaciones, los miméticos de ácidos biliares incluyen triterpenoides, tal como ácido oleanoico, ácido ursólico, o similares.

[0150] El término "sujeto", "paciente" o "individuo" se usan indistintamente en este documento y se refieren a mamíferos y no mamíferos, por ejemplo, que sufren de un trastorno descrito en la presente memoria. Ejemplos de mamíferos incluyen cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen aves, peces y similares. En la invención según se reivindica, el mamífero es un humano.

[0151] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la eespecíficaación y las reivindicaciones, tienen las definiciones que figuran a continuación con respecto a "los pacientes pediátricos" "pediátricos" o incluye neonatal (niños de 0 a 4 semanas), para niños (edades de 4 semanas a 2 años), los niños (edades de 2 a 5 años), los niños (edades de 6 a 11 años) y adolescentes (12 a 18 años).

[0152] El término "aproximadamente", tal como se usa aquí, incluye cualquier valor que está dentro de 10% del valor descrito.

[0153] El término "entre", tal como se usa aquí, es inclusivo del número inferior y superior de la gama.

[0154] El término "colon", tal como se usa aquí, incluye el intestino ciego, colon ascendente, ángulo hepático, ángulo esplénico, colon descendiente, y sigmoide.

[0155] El término "composición", tal como se usa en la presente memoria incluye la divulgación tanto de una composición y una composición administrada en un método como se describe aquí. 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.

[0156] Los términos "tratar", o "tratamiento", y otros equivalentes gramaticales en la presente memoria, incluyen aliviar, inhibir o reducir los síntomas, reducir o inhibir la gravedad de, reducción de la incidencia de reducir o inhibir la recurrencia de, retrasar el inicio de, retraso de la recaída de, disminuir o aliviar una enfermedad o condicionar síntomas, mejorar las causas 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 condición causada por la enfermedad o condición, o detener los síntomas de la enfermedad o condición. Los términos incluyen además el logro de un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando, y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejora en el paciente.

[0157] Los términos "prevenir", "prevenir" o "prevención", y otros equivalentes gramaticales tal como se utiliza en el presente documento, incluyen la prevención de síntomas adicionales, la prevención de las causas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o condición y están destinadas a incluir la profilaxis. Los términos incluyen además lograr un beneficio profiláctico. Para beneficio profiláctico, las composiciones se administran opcionalmente a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad en particular, a un paciente de informes uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, o para un paciente en riesgo de reaparición de la enfermedad.

[0158] Cuando se contemplan tratamientos de combinación o métodos de prevención, no se pretende que los agentes descritos en este documento estén limitados por la naturaleza particular de la combinación. Por ejemplo, los agentes descritos en este documento se administran opcionalmente en combinación como mezclas únicas así como híbridos químicos. Un ejemplo de esto último es que el agente se une covalentemente a un portador de la orientación o a un fármaco activo. La unión covalente se puede lograr de muchas maneras, tales como el uso de un agente de reticulación disponible comercialmente. Además, los tratamientos de combinación se administran opcionalmente por separado o de forma concomitante.

[0159]+al Tal como se usa en el presente documento, los términos "combinación farmacéutica", "administrar una terapia adicional", "administración de un agente terapéutico adicional" y similares se refieren a una terapia farmacéutica que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye ambas combinaciones de los ingredientes activos fijo y no fijo. El término "combinación fija" significa que al menos uno de los agentes descritos en este documento, y al menos un co-agente, 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 este documento, y al menos un co-agente, se administran a un paciente como entidades separadas, ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente con límites de tiempo intervinientes variables, en que tal modo de gestión proporciona niveles eficaces de los dos o más agentes en el cuerpo del paciente. En algunos casos, el co-agente se administra una vez o durante un período de tiempo, después de lo cual se administra el agente una vez o durante un período de tiempo. En otros casos, el co-agente se administra durante un período de tiempo, después de lo cual, se administra una terapia que implica la administración de tanto el co-agente como el agente. En todavía otras realizaciones, el agente se administra una vez o durante un período de tiempo, después de lo cual, el co-agente se administra una vez o durante un período de tiempo. Estos también se aplican a las terapias de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

[0160] Tal como se usa en el presente documento, los términos "co-administración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales están destinados a abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente y pretenden incluir regímenes de tratamiento en 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 este documento se pueden coadministrar con otros agentes. Estos términos abarcan la administración de dos o más agentes a un animal de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. Estos incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas, y/o administración en una composición en la que ambos agentes están presentes. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento y el otro agente se administran en una única composición. En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento y el otro agente se mezclan en la composición.

[0161] Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" Tal como se usa en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un agente que se administra para lograr un resultado deseado, por ejemplo, para aliviar en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se trata. En ciertos casos, el resultado es una reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración 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 expone en la presente memoria requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina usando cualquier técnica adecuada, tal como un estudio de escalada de dosis.

[0162] Los términos "administrar", "administración", y similares, tal como se utiliza aquí, se refieren a los métodos que pueden utilizarse para permitir la administración de agentes o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen las vías oral, intraduodenal, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Técnicas de administración que están opcionalmente empleadas con los agentes y métodos descritos en este documento se encuentran en fuentes, por ejemplo, Goodman y Gilman, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, edición 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 son administran por vía oral.

[0163] El término "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa aquí, se refiere a un material que no anula la actividad biológica o propiedades de los agentes descritos en el presente documento, y es relativamente no tóxico (es decir, la toxicidad del material significativamente mayor que el beneficio de la material). En algunos casos, un

material farmacéuticamente aceptable se puede administrar a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables significativos o interactuar significativamente de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

[0164] El término "vehículo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a agentes químicos relativamente no tóxicos que, en algunos casos, facilitan la incorporación de un agente en las células o tejidos.

[0165] El término "no sistémico" o "mínimamente absorbido" tal como se utiliza aquí se refiere a la baja biodisponibilidad sistémica y/o absorción 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 descritas en este documento ASBTI administran el ASBTI al íleon distal, colon y/o recto y no sistémicamente (por ejemplo, una parte sustancial de 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 <10% de la dosis administrada. 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 una menor biodisponibilidad sistémica relativa a la biodisponibilidad sistémica de un ASBTI sistémico (por ejemplo, el compuesto 100A, 100C). En algunas realizaciones, la biodisponibilidad de un La ASBTI no sistémico descrito aquí es <30%, <40%, <50%, <60%, o <70% de la biodisponibilidad de un ASBTI sistémico (por ejemplo, el compuesto 100A, 100C).

[0166] En otro enfoque alternativo, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para administrar <10% de la dosis administrada de ASBTI sistémicamente. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para administrar <20% de la dosis administrada de ASBTI sistémicamente. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para administrar <30% de la dosis administrada de ASBTI sistémicamente. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para administrar <40% de la dosis administrada de ASBTI sistémicamente. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento están formuladas para administrar <50% de la dosis administrada de ASBTI sistémicamente. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para administrar <60% de la dosis administrada de ASBTI sistémicamente. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente se formulan para administrar <70% de la dosis administrada de ASBTI sistémicamente. En algunas realizaciones, la absorción sistémica se determina de cualquier manera adecuada, incluyendo la cantidad total de circulación, la cantidad aclarada después de la administración, o similares.

[0167] El término "inhibidor de ASBT" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte biliar dependiente de sodio apical o cualquier transporte de sales biliares recuperativas. El término transportador biliar dependiente de sodio apical (ASBT) se utiliza indistintamente con el término transportador de ácidos biliares ileales (IBAT).

[0168] El término "mejora de la secreción del péptido enteroendocrina" se refiere a un aumento suficiente en el nivel del agente de péptido enteroendocrino, por ejemplo, para tratar cualquier enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, el aumento de la secreción de péptido enteroendocrino invierte o alivia los síntomas de la colestasis o una enfermedad hepática colestásica.

[0169] En diversas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, un nitrato, cloruro, bromuro, fosfato, sulfato, acetato, hexafluorofosfato, citrato, gluconato, benzoato, propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, tartrato, amsonate, pamoato, *p*-toluenosulfonato, mesilato y similares. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo, sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), sales de metal alcalino (por ejemplo, dependiente de sodio o potasio), sales de amoníaco y similares.

[0170] El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo que de referencia sustituido con uno o más grupos. En ciertas realizaciones, el uno o más grupos están individual e independientemente seleccionados de amida, éster, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquilotio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, éster, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, alcoilo, alkoyloxo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, fluoroalquilo, amino, alquilo-amino, dialquilo-amino, amido.

[0171] Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. La referencia a un grupo alquilo que incluye "alquilo saturado" y/o "alquilo insaturado". El grupo alquilo, ya sea saturado o insaturado, incluye grupos ramificados, de cadena lineal, o cíclicos. A modo solamente de ejemplo, alquilo incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, y hexilo. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Un "alquilo inferior" es un C_1-C_6alquilo. 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 CH_2 a un grupo NH o un grupo O).

[0172] El término "alquileno" se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos de alquilo monovalentes mencionados anteriormente pueden ser un alquileno por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. En un aspecto, un alqueleno es un C_1-C_{10} alquileno. En otro aspecto, un alquileno es un C_1-C_6alquileno. Grupos de alquileno típicos incluyen -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH(CH_3)$-, -$CH_2C(CH_3)_2$-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -CH_2CH_2 CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-, y similares.

[0173] Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquilo)O-, en donde alquilo es como se define en el presente documento.

[0174] El término "alquilamina" se refiere al grupo -N(alquilo)$_x$H$_y$, en donde alquilo es como se define en la presente memoria y x e y se seleccionan del grupo que x=1, y=1 y x=2, y=0. Cuando x=2, los grupos alquilo, tomados juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un sistema de anillo cíclico.

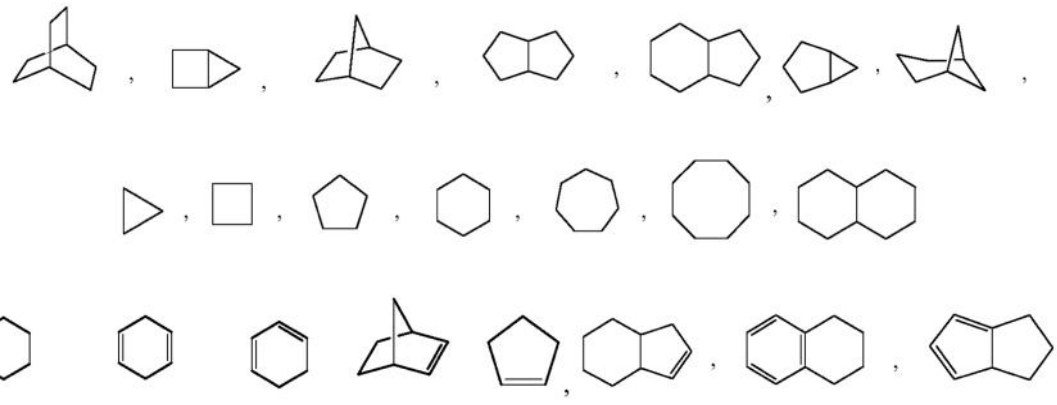
[0175] Una "amida" es un resto químico con fórmula -C(O)NHR o -NHC(O)R, donde R se selecciona de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través un carbono del anillo) y heteroalicíclico (unido a través de un carbono del anillo).

[0176] El término "éster" se refiere a un resto químico con fórmula C(=O)OR, donde R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroalicíclico.

[0177] Tal como se utiliza aquí, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo descritos en este documento incluyen anillos que tienen de cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftalenilo.

[0178] El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema π-electron deslocalizado contiene 4N+2 π electrones, en donde n es un número entero. Los anillos aromáticos pueden formarse a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, o más de diez átomos. Anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo carbocíclico ("arilo", por ejemplo, fenilo) como grupos arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos de anillos monocíclicos o policíclicos condensados (*es decir,* anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

[0179] El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico o policíclico no aromático radical, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. En diversas realizaciones, cicloalquilos están saturados, o parcialmente insaturados. En algunas realizaciones, 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 los siguientes restos:

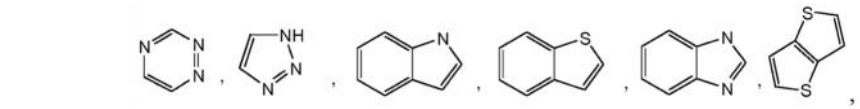


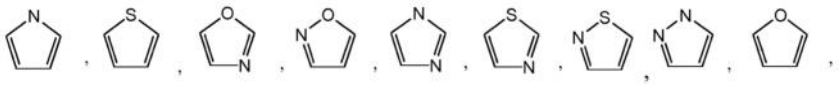
y similares. Cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

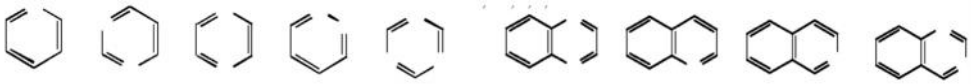
[0180] El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalicíclicos que contienen de uno a cuatro heteroátomos de anillo, cada uno seleccionado de O, S y N. En ciertas casos, cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene 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 aziridinilo (derivado de aziridina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidinailo (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinailo.

Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, dihidrofuranoílo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinailo, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinailo, diazepinailo, tiazepinailo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranoílo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinailo, isoquinolinailo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo.

[0181] Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refiere a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de 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:

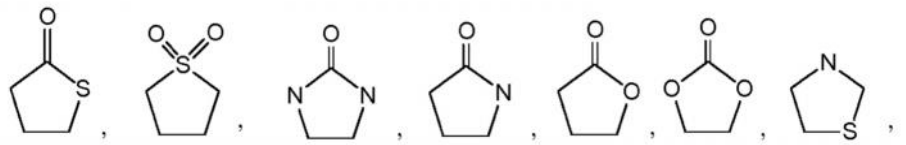


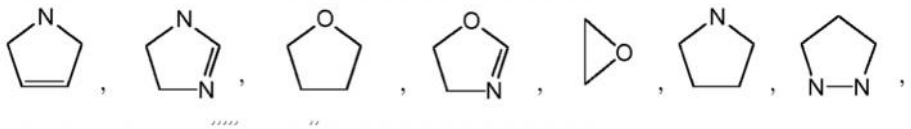


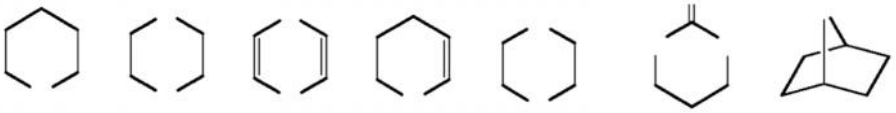
y 

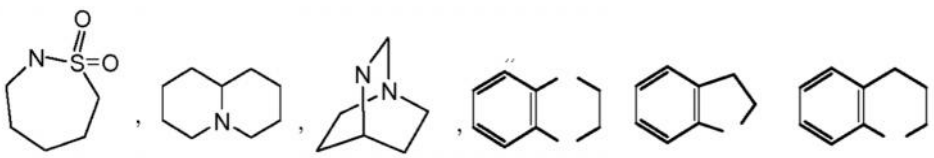
similares.

[0182] Un grupo "heteroalicíclico" o grupo "heterociclo" se refiere a un grupo cicloalquilo, en el que al menos un átomo de anillo del esqueleto es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En diversas realizaciones, los radicales son con un arilo o heteroarilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterociclo, también denominados como heterociclos no aromáticos, incluyen:









y similares. El término heteroalicíclico también incluye todas las formas de anillos de los carbohidratos, incluyendo los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

[0183] El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

[0184] Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras alquilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más halógenos. En formas de realización, donde más de un halógeno está incluido en el grupo, los halógenos son el mismo o son diferentes. Los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en el que el halo es flúor.

[0185] El término "heteroalquilo" incluye alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos que tienen uno o más átomos de la cadena del esqueleto seleccionados entre un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el heteroátomo se coloca en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-O-CH_3$, y $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$. En algunas realizaciones, hasta dos heteroátomos son consecutivos, tal como, a modo de ejemplo, $-CH_2-NH-O-CH_3$ y $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$.

[0186] Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -CN,

[0187] Un "isocianato" grupo se refiere a un grupo -NCO.

[0188] Un "tiocianato" grupo se refiere a un grupo -CNS.

[0189] Un "isotiocianato" grupo se refiere a un grupo -NCS.

[0190] Un "alcoíloxi" se refiere a un(=O)O- grupo R_c.

[0191] Un "alcoílo" se refiere a un RC(=O)-.

[0192] El término "modular", tal como se usa aquí se refiere a tener algún efecto en (por ejemplo, el aumento, la mejora o el mantenimiento de un cierto nivel).

[0193] El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referido puede estar sustituido con uno o más grupos individuales e independientemente seleccionados de C_1-C_6alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_2-C_6heteroalicíclico, hidroxi, C_1-C_6alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, aralquiloxi, arilalquiloxi, C_1-C_6alquiltio, ariltio, C_1-C_6alquilsulfóxido, arilsulfóxido, C_1-C_6alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, C_2-C_8 acilo, C_2-C_8 aciloxi, nitro, C_1-C_6haloalquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, y amino, incluyendo C_1-C_6alquilamino, y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, sustituyentes opcionales pueden ser L^s-R^s, en donde cada L^s se selecciona independientemente de un enlace, -O-, C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S $(=O)_2$-, -NH-, -NHC(O)-, $C(O)_nH$-, $-S(=O)_2$ NH-, -NHS $(=O)_2$-, $-OC(O)_nH$-, -NHC(O)O-, -(C_1-C_6alquilo)-, o (C_2-C_6alquenilo)-; y cada R^s se selecciona independientemente de H, (C_1-C_4 alquilo), (C_3-C_8 cicloalquilo), heteroarilo, arilo, y C_1-C_6heteroalquilo. Grupos no aromáticos opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más oxo (=O). Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden encontrar en referencias tales como Greene y Wuts, anteriormente. En algunas realizaciones, los grupos alquilo descritos en este documento están opcionalmente sustituidos con un O que está conectado a dos átomos de carbono adyacentes (es decir, la formación de un epóxido).

[0194] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad eficaz" tal como se usa aquí, se refiere a una cantidad suficiente de un agente terapéuticamente activo para proporcionar un efecto deseado en un sujeto o individuo. En algunas realizaciones, una "cantidad terapeúticamente eficaz" o una "cantidad eficaz" de un ASBTI se refiere a una cantidad suficiente de un ASBTI para tratar la colestasis o una enfermedad hepática colestásica en un sujeto o individuo.

Células L

[0195] Los inventores han descubierto que células L enteroendocrinas juegan un papel en la reparación. La barrera epitelial es también un componente clave en la defensa del huésped. Un producto de empalme pre-proglucagón adicional, GLP-2, es secretado por las células L enteroendocrinas en el intestino delgado distal y se ha demostrado para mejorar la cicatrización de heridas intestinales en un TGF-B (citoquinas anti-inflamatorias de TGF-B), proceso mediado, intestino delgado responden mejor que el intestino grueso. GLP-2 también se ha demostrado para mejorar la disfunción de la barrera inducida por el estrés experimental y alergia a los alimentos. Una vez más, las células L se activan por nutrientes luminales, y el compromiso de barrera observada en TPN pueden reflejar en parte su hiposecreción en ausencia de estímulos enterales. Además, el GLP-2 también es responsable, al menos en parte

por el crecimiento y la adaptación observada en modelos de intestino corto. Por lo tanto, las células enteroendocrinas anormales de función (EEC) puede predisponer a trastornos inflamatorios GI, y las vías nutriente-EEC-vagal subyacentes son dianas en el intestino lesionado como se contempla en las presentes realizaciones.

[0196] Células L se dispersan a través de la capa epitelial del intestino desde el duodeno al recto, ocurriendo los números más altos en el íleon, colon y el recto. Se caracterizan por una morfología de célula abierta, con microvellosidades apicales que se orientan al lumen intestinal y vesículas secretoras localizadas adyacentes a la membrana basolateral, y por lo tanto están en contacto directo con los nutrientes en el lumen intestinal. Además, las células L se encuentran en las proximidades de las neuronas y la microvasculatura del intestino, permitiendo así que la célula L se vea afectada por las dos señales neurales y hormonales. Además de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y péptido de tipo glucagón 2 (GLP-2), células L también secretan el péptido YY (PYY), y glutamato. Las células son sólo uno de los miembros de una familia mucho mayor de células neuroendocrinas que secretan una serie de hormonas, incluyendo la grelina, GIP, colecistoquinina, somatostatina, y secretina, que están involucradas en la coordinación local de la fisiología intestinal, así como en papeles más amplios en el control de la liberación de citoquinas y/o control del proceso de adaptación, atenuando la lesión intestinal, reduciendo la translocación bacteriana, que inhiben la liberación de oxígeno de radicales libres, o cualquier combinación de los mismos. Células L se distribuyen de manera desigual en el tracto gastrointestinal, dentro de las concentraciones más altas en la porción distal del tracto gastrointestinal (por ejemplo, en el íleon distal, colon y recto).

Ácido biliar

[0197] La bilis contiene agua, electrolitos y numerosas moléculas orgánicas incluyendo ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos y bilirrubina. La bilis es segregada por el hígado y se almacena en la vesícula biliar, y en la contracción de la vesícula biliar, debido a la ingestión de una comida grasa, bilis pasa a través del conducto biliar hacia el intestino. Los ácidos biliares/sales son críticos para la digestión y absorción de grasas y vitaminas solubles en grasas en el intestino delgado. Los seres humanos adultos producen 400 a 800 ml de bilis al día. La secreción de la bilis se puede considerar que se produzca en dos etapas. Inicialmente, los hepatocitos secretan bilis en canalículos, de la que fluye en los conductos biliares y esta bilis hepática contiene grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otras moléculas orgánicas. Entonces, cuando la bilis fluye a través de los conductos biliares, se modifica por adición de una secreción acuosa rica en bicarbonato a partir de células epiteliales ductales. La bilis se concentra, típicamente de cinco veces, durante el almacenamiento en la vesícula biliar.

[0198] El flujo de bilis es más bajo durante el ayuno, y una mayoría se desvía en la vesícula biliar para la concentración. Cuando el quimo de una comida ingerida entra en el intestino delgado, ácidos y grasas parcialmente digeridas y proteínas estimulan la secreción de colecistoquinina y secretina, ambos de los cuales son importantes para la secreción y el flujo de la bilis. La colecistoquinina (colecisto=vesícula biliar y cinina = movimiento) es una hormona que estimula las contracciones de la vesícula biliar y el conducto biliar común, lo que resulta en la administración de bilis en el intestino. El estímulo más potente para la liberación de colecistoquinina es la presencia de grasa en el duodeno. La secretina es una hormona secretada en respuesta al ácido en el duodeno, y que simula células de los conductos biliares para secretar bicarbonato y agua, que se expande el volumen de la bilis y aumenta su flujo hacia fuera en el intestino.

[0199] Los ácidos biliares/sales son derivados de colesterol. Colesterol, ingerido como parte de la dieta o derivado de la síntesis hepática, se convierten en ácidos biliares/sales en el hepatocito. Ejemplos de tales ácidos biliares/sales incluyen ácidos cólicos y quenodesoxicólico, que luego se conjuga con un aminoácido (tal como glicina o taurina) para producir la forma conjugada que se secreta activamente en cannaliculi. La más abundante de las sales biliares en los seres humanos es colato y desoxicolato, y normalmente se conjugan con glicina o taurina para dar glicocolato o taurocolato respectivamente.

[0200] El colesterol libre es prácticamente insoluble en soluciones acuosas, sin embargo en la bilis se hace soluble por la presencia de los ácidos biliares/sales y lípidos. Síntesis hepática de ácidos biliares/sales responsable de la mayoría de degradación de colesterol en el cuerpo. En los seres humanos, aproximadamente 500 mg de colesterol se convierten en ácidos biliares/sales y se eliminan en la bilis cada día. Por lo tanto, la secreción en la bilis es una ruta importante para la eliminación de colesterol. Grandes cantidades de ácidos biliares/sales se secretan en el intestino cada día, pero sólo cantidades relativamente pequeñas se pierden del cuerpo. Esto es debido a que aproximadamente 95% de los ácidos biliares/sales administrados al duodeno son absorbidos de nuevo en la sangre dentro del íleon, mediante un proceso que se conoce como "recirculación enterohepática".

[0201] La sangre venosa del íleon va directamente a la vena portal, y por lo tanto a través de los sinusoides del hígado. Los hepatocitos extraen Ácidos biliares/sales de manera muy eficiente a partir de sangre sinusoidal, y poco se escapa del hígado sano en la circulación sistémica. Los ácidos biliares/sales son luego transportados a través de los hepatocitos para ser resecretados en canalículos. El efecto neto de esta recirculación enterohepática es que cada molécula de sal biliar se reutiliza aproximadamente 20 veces, a menudo dos o tres veces durante una sola fase digestiva. La biosíntesis de bilis representa el principal destino metabólico de colesterol, lo que representa más de la mitad de los aproximadamente 800 mg/día de colesterol que un adulto promedio utilizado en los procesos metabólicos. En comparación, la biosíntesis de la hormona esteroide consume sólo alrededor de 50 mg de colesterol

por día. Se requiere mucho más que 400 mg de sales biliares y se secretan en el intestino por día, y esto se logra por re-ciclismo de las sales biliares. La mayoría de las sales biliares secretadas en la región superior del intestino delgado se absorben junto con los lípidos de la dieta que se emulsionan en el extremo inferior del intestino delgado. Se separan de los lípidos de la dieta y se devuelven al hígado para su re-uso. Reciclado permite que 20-30g de sales biliares se secreten en el intestino delgado cada día.

[0202] Los ácidos biliares/sales son anfipáticos, con la porción de colesterol derivado que contiene restos tanto hidrófobos (lípido soluble) como polares (hidrófilos), mientras que el conjugado de aminoácido es generalmente polar y hidrófilo. Esta naturaleza anfipática permite ácidos biliares/sales para llevar a cabo dos funciones importantes: emulsificación de agregados de lípidos y la solubilización y el transporte de los lípidos en un medio acuoso. Ácidos biliares/sales tienen acción detergente sobre las partículas de grasa en la dieta que hace que los glóbulos de grasa se rompan o se emulsionen. La emulsificación es importante ya que aumenta en gran medida el área superficial de grasa disponible para la digestión por las lipasas que no se puede acceder al interior de las gotitas de lípidos. Además, los ácidos biliares/sales son vehículos de lípidos y son capaces de solubilizar muchos lípidos por formación de micelas y son críticos para el transporte y la absorción de las vitaminas solubles en grasa.

Composiciones farmacéuticas

[0203] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento se han de administrar para la administración de agentes de mejora de secreción de péptido enteroendocrino a un sujeto o individuo. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para administración ileal, rectal y/o colónica. En realizaciones más específicas, la composición se formula para la administración no sistémica o local para el recto y/o colon. Es de entenderse que tal como se usa en el presente documento, la administración al colon incluye la administración a colon sigmoide, colon transversal, y/o el colon ascendente. En formas de realización todavía más específicas, la composición se formula para la administración no sistémica o local para el recto y/o colon se administra por vía rectal. En otras realizaciones específicas, la composición se formula para la administración no sistémica o local para el recto y/o colon ha de administrarse por vía oral.

[0204] En algunas realizaciones, proporcionadas en este documento es una composición que comprende un agente potenciador de secreción del péptido enteroendocrino y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable para aliviar los síntomas de la colestasis pediátrica o una enfermedad hepática colestásica pediátrica en un individuo.

[0205] En ciertas realizaciones, la composición comprende un péptido de secreción enteroendocrina de agente y un inhibidor de absorción. En realizaciones específicas, el inhibidor de la absorción es un inhibidor que inhibe la absorción del agente potenciador (o al menos uno de ellos) de secreción específica de péptido enteroendocrino con el que se combina. En algunas realizaciones, la composición comprende un agente potenciador de la secreción de péptido enteroendocrino, un inhibidor de la absorción y un vehículo (por ejemplo, un portador oralmente adecuado o un portador adecuado por vía rectal, dependiendo del modo de administración previsto). En ciertas realizaciones, la composición comprende un agente de mejora enteroendocrino de la secreción de péptido, un inhibidor de la absorción, un portador, y uno o más de un inhibidor de la absorción de colesterol, un péptido enteroendocrino, un inhibidor de la peptidasa, un agente de extensión, y un agente humectante.

[0206] En otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria se van a administrar por vía oral para la administración no sistémica del componente activo de sal biliar hasta el recto y/o colon, incluyendo el colon sigmoideo, el colon transversal, y/o el colon ascendente. En realizaciones específicas, las composiciones formuladas para administración oral son, a modo de ejemplo, con revestimiento entérico o formas de dosificación formuladas oralmente, tales como, comprimidos y/o cápsulas. Es de entenderse que los términos "sujeto" y "individuo" se utilizan indistintamente en este documento e incluyen, por ejemplo, los seres humanos y los pacientes humanos en necesidad de tratamiento.

Inhibidores de la absorción

[0207] En ciertas realizaciones, la composición descrita en el presente documento como que se formula para la administración no sistémica de ASBTI incluye además un inhibidor de la absorción. Tal como se usa en este documento, un inhibidor de la absorción incluye un agente o grupo de agentes que inhiben la absorción de un ácido/sal biliar.

[0208] Inhibidores de la absorción de ácidos biliares adecuados (también descritos en el presente documento como agentes de absorción de inhibición) incluyen, a modo de ejemplo, matrices de intercambio aniónico, poliaminas, amina cuaternaria que contiene polímeros, sales de amoníaco cuaternario, polímeros de polialiloamina y copolímeros, colesevelam, hidrocloruro de colesevelam, CholestaGel (N,N,N-trimetilo-6-(2-propenilamino) polímero de cloruro de -1-hexanaminio con (clorometilo)oxirano, 2-propen-1-amina y N-2-propenilo-1-clorhidrato de decanamina), ciclodextrina, quitosana, derivados de quitosana, hidratos de carbono que se unen ácidos biliares, lípidos que se unen los ácidos biliares, proteínas y materiales proteicos que se unen los ácidos biliares, y anticuerpos y albúminas que unen a los ácidos biliares. Ciclodextrinas adecuadas incluyen las que unen a los

ácidos biliares/sales, tales como, a modo de ejemplo, β-ciclodextrina y hidroxipropilo-β-ciclodextrina. Las proteínas adecuadas incluyen las que unen a los ácidos biliares/sales tales como, a modo de ejemplo, albúmina de suero bovino, albúmina de huevo, caseína, α□-glicoproteína ácida, gelatina, proteínas de soja, proteínas de cacahuete, proteínas de almendra, y proteínas vegetales de trigo.

[0209] En ciertas realizaciones, el inhibidor de la absorción es colestiramina. En realizaciones específicas, la colestiramina se combina con un ácido de bilis. La colestiramina, una resina de intercambio de iones, es un polímero de estireno que contiene grupos de amoníaco cuaternario reticulado por divinilbenceno. En otras realizaciones, el inhibidor de la absorción es colestipol. En formas de realización específicas, colestipol se combina con un ácido de bilis. Colestipol, una resina de intercambio iónico, es un copolímero de dietilentriamina y 1-cloro-2,3-epoxipropano.

[0210] En ciertas realizaciones de las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento ASBTI está enlazado a un inhibidor de la absorción, mientras que en otras realizaciones el ASBTI y el inhibidor de la absorción son entidades moleculares separadas. En realizaciones específicas el ácido biliar, imitador de ácido biliar o el ácido biliar modificado está ligado a un inhibidor de la adsorción de ácidos biliares descrito aquí.

Inhibidores de la absorción del colesterol

[0211] En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento opcionalmente incluye al menos un inhibidor de la absorción de colesterol. Inhibidores de la absorción de colesterol adecuados incluyen ezetimibe (SCH 58235), análogos de ezetimiba, inhibidores de ACT, fosforilcolina stigmastanilo, análogos de fosforilcolina stigmastanilo, inhibidores de absorción de colesterol ®–lactámicos, polisacáridos de sulfato, neomicina, saponinas vegetales, los esteroles vegetales, la preparación de fitostanol FM-VP4, sitostanol, β-sitosterol, acilo-CoA: inhibidores colesterol-*O*-acilotransferasa (ACAT), Avasimibe, Implitapide, glucósidos esteroideos y similares. Análogos enzetimibe adecuados incluyen, a modo de ejemplo, SCH 48461, SCH 58053 y similares. Inhibidores de ACT adecuados incluyen anilidas de ácidos grasos de trimetoxi tales como Cl-976, 3-[decildimetilosililo]-N-[2-(4-metilofenilo)-1-feniletilo]-propanamida, melinamida y similares. Inhibidores de absorción de colesterol β-lactámicos incluyen (3R-4S)-1,4-bis-(4-metoxifenilo)-3-(3-fenilpropilo)-2-azetidinaona y similares.

Inhibidores de peptidasa

[0212] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente invención incluyen opcionalmente al menos un inhibidor de peptidasa. Tales inhibidores de peptidasas incluyen inhibidores peptidasa-4 dipeptidilo (DPP-4), inhibidores de endopeptidasa neutra, e inhibidores de conversión de enzimas. Inhibidores de dipeptidilo peptidasa-4 adecuados (DPP-4) incluyen Vildaglipti, 2*S*)-1-{2-[(3-hidroxi-1-adamantilo)amino]acetilo}pirrolidina-2-carbonitrilo, sitagliptina, (3*R)-3*-amino-1-[9-(trifluorometilo)-1,4,7,8-tetrazabiciclo[4.3.0]nona-6,8-dieno-4-ilo]-4-(2,4,5-trifluorofenilo) butan-1-ona, saxagliptina, y (1*S,*3*S,*5*S)-2*-[(2*S)-2*-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantilo)acetilo]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo. Tales inhibidores de endopeptidasa neutros incluyen candoxatrilat y ecadotrilo.

Agentes de difusiónlagentes humectante

[0213] En ciertas realizaciones, la composición descrita en el presente documento comprende opcionalmente un agente de extensión. En algunas realizaciones, un agente de extensión se utiliza para mejorar la extensión de la composición en el colon y/o recto. Agentes dispersantes adecuados incluyen hidroxietilcelulosa, celulosa de hidroxipropilmetilo, polietilenglicol, dióxido de sílice coloidal, propiloenglicol, ciclodextrinas, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, glicéridos polioxietilados, policarbofilo, éteres de di-n-octilo, Cetiol™OE, éteres de alcoholes grasos de polialquilenglicol, Aethoxal™B), 2-etilhexilo palmitato, Cegesoft™C 24), y ésteres de ácidos grasos isopropilo.

[0214] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente invención 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, agentes iónicos o tensioactivos no iónicos. En algunas formas de realización, los tensioactivos se seleccionan de, a modo de ejemplo, SLS, poloxámeros (por ejemplo, poloxámero 188), polisorbato (por ejemplo, 20 o 80), hetanoato estearílico/ésteres de ácidos grasos cápricos/caprílicos de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C_{12}-C_{18}, ácido isoesteárico de diglicerol de isoestearato, sulfato de dodecilo sódico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, mezcla de palmitato de estearato/isopropilo de miristato de isopropilo/isopropílico.

Vitaminas

[0215] Algunos de los métodos descritos en este documento comprenden además la administración de una o más vitaminas.

[0216] En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, K, ácido fólico, ácido pantoténico, niacina, riboflavina, tiamina, retinol, beta caroteno, piridoxina, ácido ascórbico, colecalciferol, cianocobalamina, tocopheroles, filoquinona, menaquinona.

[0217] En algunas realizaciones, la vitamina es una vitamina soluble en grasa tales como vitamina A, D, E, K, retinol, beta caroteno, colecalciferol, tocoferoles, filoquinona. En una realización preferida, la vitamina soluble en grasa es tocoferol succinato de polietilenglicol (TPGS).

Secuestrantes/aglomerante de ácido biliar

[0218] En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil es un secuestrante de ácidos biliares dependiente de la enzima. En ciertas realizaciones, 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 recto humano en relación con la concentración encontrada en el intestino delgado. Ejemplos de sistemas de microflora activados 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-xilopiranosído o similares) del agente activo. Ejemplos de enzimas de micro-flora gastrointestinales incluyen glicosidasas bacterianas tales como, por ejemplo, D-galactosidasa, β-D-glucosidasa, α-L-arabinofuranosidasa, β-D-xilopiranosidasa o similares.

[0219] En ciertas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil es un secuestrante de ácidos biliares dependiente del tiempo. En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil libera un ácido biliar o se degrada después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 segundos de secuestro. En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil libera un ácido biliar o se degrada después de 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, o 55 segundos de secuestro. En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil libera un ácido biliar o se degrada después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 minutos de secuestro. En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil libera un ácido biliar o se degrada después de aproximadamente 15, 20, 25, 30, 35, 45, 50, o 55 minutos de secuestro. En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil libera un ácido biliar o se degrada después de aproximadamente 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 de secuestro. En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil libera un ácido biliar o se degrada después de 1, 2, o 3 días de secuestro.

[0220] En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil tiene una baja afinidad por los ácidos biliares. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil tiene una alta afinidad por un ácido biliar primario y una baja afinidad por un ácido biliar secundario.

[0221] En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil es un secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH. En ciertas realizaciones, el secuestrante dependiente de ácidos biliares 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 secuestrante dependiente de ácidos biliares pH tiene un alto afinidad por los ácidos biliares a un pH de 6,5 o por debajo y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 6,5. En ciertas realizaciones, el secuestrante dependiente de ácidos biliares pH tiene una alta afinidad por los ácidos biliares a un pH de 7 o inferior y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 7. En ciertas realizaciones, el secuestrante dependiente de ácidos biliares pH tiene un alto afinidad por los ácidos biliares a un pH de 7,1 o por debajo y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 7,1. En ciertas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares tiene una alta afinidad por los ácidos biliares a un pH de 7,2 o por debajo y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 7,2. En ciertas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares tiene una alta afinidad por los ácidos biliares a un pH de 7,3 o por debajo y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 7,3. En ciertas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares tiene una alta afinidad por los ácidos biliares a un pH de 7,4 o por debajo y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 7,4. En ciertas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares tiene una alta afinidad por los ácidos biliares a un pH de 7,5 o por debajo y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 7,5. En ciertas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares tiene una alta afinidad por los ácidos biliares a un pH de 7.6 o por debajo y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 7,6. En ciertas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares tiene una alta afinidad por los ácidos biliares a un pH de 7,7 o por debajo y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 7,7. En ciertas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares tiene una alta afinidad por los ácidos biliares a un pH de 7,8 o por debajo y una baja afinidad por los ácidos biliares a un pH por encima de 7,8. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 6. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 6,5. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 7. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 7,1. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 7,2. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 7,3. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 7,4. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 7,5. En algunas realizaciones, el pH

dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 7,6. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 7,7. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 7,8. En algunas realizaciones, el pH dependiente de secuestrante de ácidos biliares se degrada a un pH superior a 7,9.

[0222] En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil es lignina o una lignina modificada. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil es un polímero o copolímero policatiónico. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil es un polímero o copolímero que comprende uno o más residuos de N-alquenilo-N-alquilamina; uno o más restos de N,N,N-trialquilo-N-(N'-alquenilamino)alquilo-azanio; uno o más residuos de N,N,N-trialquilo-N-alquenilo-azanio; uno o más residuos de alquenilo-amina; o una combinación de los mismos.

[0223] En algunas realizaciones, el aglutinante de ácidos biliares es colestiramina, y diversas composiciones incluyendo colestiramina, que se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos nº 3.383, 281; 3.308, 020; 3.769, 399; 3.846, 541; 3.974, 272; 4.172, 120; 4.252, 790; 4.340, 585; 4.814, 354; 4.874, 744; 4.895, 723; 5.695, 749; y 6.066, 336. En algunas realizaciones, el aglutinante de ácidos biliares es colestipol o cholesevelam.

Métodos

[0224] Se dan a conocer métodos para tratar la colestasis pediátrica o una enfermedad hepática colestásica pediátrica que comprende la administración no sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI. Se describen métodos para tratamiento de la colestasis pediátrica o una enfermedad hepática colestásica pediátrica comprende poner en contacto el tracto gastrointestinal, incluyendo el íleon distal y/o el colon y/o el recto, de un individuo que lo necesite con un ASBTI. Se dan a conocer métodos para reducir ácidos intraenterocitos biliares, reduciendo el daño a la arquitectura hepatocelular o intestinal causada por colestasis o una enfermedad hepática colestásica, de un individuo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI a un individuo que lo necesite.

[0225] Se describe un método de tratamiento de la colestasis pediátrica o una enfermedad hepática colestásica pediátrica en un individuo que comprende suministrar a íleon o colon del individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier ASBTI descrito en este documento. Se describen métodos para reducir el daño a arquitectura hepatocelular o intestinal o células de colestasis o una enfermedad hepática colestásica comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI. Se dan a conocer métodos para reducir los ácidos biliares intraenterocitos/sales que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI a un individuo que lo necesite.

[0226] Se dan a conocer métodos que permiten la inhibición de reciclaje de sal biliar tras la administración de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento a un individuo. En algunos procedimientos, un ASBTI descrito en este documento se absorbe sistémicamente después de la administración. En algunos procedimientos, un ASBTI descrito en este documento no se absorbe sistémicamente. En algunos procedimientos, un ASBTI en el presente documento se administra al individuo por vía oral. En algunos procedimientos, un ASBTI descrito en el presente documento se administra y/o se libera en el íleon distal de un individuo.

[0227] En ciertos casos, en contacto con el íleon distal de un individuo pediátrico con un ASBTI (por ejemplo, cualquier ASBTI descrito en este documento) inhibe la recaptación de ácidos biliares y aumenta la concentración de ácidos biliares/sales en el entorno de las células L en el íleo distal y/o en el colon y/o recto, reduciendo así intraenterocitos ácidos biliares, reduciendo suero y/o niveles de ácidos biliares hepáticos, reducir de la carga de ácido biliar en general, y/o reducir el daño a la arquitectura ileal causada por colestasis o una enfermedad hepática colestásica. Sin limitarse a ninguna teoría particular, la reducción de suero y/o los niveles de ácido biliar hepático aminora colestasis y/o enfermedad colestática.

[0228] La administración de un compuesto descrito en el presente documento se consigue de cualquier manera adecuada incluyendo, a modo de ejemplo, por vías de administración oral, entérica, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal, o transdérmica. Cualquier compuesto o composición descrita en la presente memoria se administra en un método o formulación apropiada para tratar a un recién nacido o un bebé. Cualquier compuesto o composición descrita en la presente memoria se administra en una formulación oral (por ejemplo, sólida o líquida) para tratar un recién nacido o un bebé. En algunas realizaciones, la forma de dosificación pediátrica se selecciona de una solución, jarabe, suspensión, elixir, polvo para reconstitución en forma de suspensión o solución, tableta efervescente dispersables, tableta masticable, piruleta, congelados, pastillas, tiras delgadas orales, por vía oral de desintegración de la tableta, tira de desintegración oral, y rociar polvo oral o gránulos. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento es una formulación de dosificación pediátrica adecuada para tratar a niños. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento es una formulación de dosificación pediátrica adecuada para el tratamiento de los adolescentes. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento es una formulación de dosificación pediátrica adecuada para tratar a un recién nacido o un bebé. En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente memoria es una formulación oral (por ejemplo, sólida o líquida) para tratar un

recién nacido o un bebé. En algunas realizaciones, la forma de dosificación pediátrica descrita en este documento se administra antes de la ingestión de alimentos, con la comida o después de la ingestión de alimentos.

[0229] En ciertas realizaciones, un compuesto o una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento es para ser administrado para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones son administradas a un individuo que ya padece una enfermedad o condición, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o condición. En varios casos, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del individuo, el peso, y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

[0230] En aplicaciones profilácticas, compuestos o composiciones que contienen compuestos descritos en este documento son administrados a un individuo susceptible a o de otro modo en riesgo de una enfermedad, trastorno o condición. En ciertas realizaciones de este uso, las cantidades precisas de compuesto administrado dependen del estado del individuo de la salud, peso, y similares. Además, en algunos casos, cuando se administra un compuesto o composición que se describe en el presente documento a un individuo, las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa, estado de salud del individuo y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

[0231] En ciertos casos, en los que tras la administración de una dosis seleccionada de un compuesto o composición que se describe en el presente documento, la condición de un individuo no mejora, a discreción del médico la administración de un compuesto o composición descrita en el presente documento se administra opcionalmente crónicamente, es decir, durante un período prolongado de tiempo, incluyendo toda la duración de la vida del individuo con el fin de mejorar o de otro modo controlar o limitar los síntomas del trastorno del individuo, la enfermedad o condición.

[0232] En ciertas realizaciones, una cantidad eficaz de un agente dado varía dependiendo de uno o más de un número de factores tales como el compuesto particular, la enfermedad o afección y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped en necesidad de tratamiento, y se determina de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, que se administra el agente específico, la vía de administración, la afección a tratar, y el sujeto o huésped que se está tratando. En algunas realizaciones, dosis administradas incluyen aquellas hasta la dosis máxima tolerable. En algunas realizaciones, dosis administradas incluyen aquellas hasta la dosis máxima tolerable por un recién nacido o un bebé.

[0233] En ciertas realizaciones, alrededor de 0,001 a 5000 mg por día, de aproximadamente 0,001 a 1500 mg por día, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg/día, o aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/día, o aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/día de un compuesto descrito en este documento se administran a un individuo que lo necesite. En diversas realizaciones, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente (o más de un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. En diversas realizaciones, una sola dosis es de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. En diversas realizaciones, una sola dosis es de 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 aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. En diversas realizaciones, una dosis única de un ASBTI es de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. En diversas realizaciones, una dosis única de un ASBTI es de 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.

[0234] En el caso en el que el estado del paciente no mejora, a discreción del médico un ASBTI se da opcionalmente de forma continua; alternativamente, la dosis de fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente por un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). La longitud de las vacaciones 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, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 100%. En algunas realizaciones la dosis única total de un ASBTI está en el intervalo descrito anteriormente.

[0235] Una vez se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, una dosis de mantenimiento se administra si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se reduce, en función de los síntomas, a un nivel en el que se retiene la enfermedad mejorada, trastorno o afección. En algunas realizaciones, los pacientes requieren tratamiento intermitente en una base a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas.

[0236] En ciertos casos, hay un gran número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual, y

desviaciones consídorables de estos valores recomendados son consídorados dentro del alcance descrito en este documento. Las dosis descritas en este documento están opcionalmente alteradas dependiendo de un número de variables tales como la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o condición que está siendo tratada, y el juicio del practicante.

[0237] La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se determinan opcionalmente mediante procedimientos farmacéuticos en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo la determinación de la LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED_{50} (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 se puede expresar como la relación entre LD_{50} y ED_{50}. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. En ciertas realizaciones, los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y estudios animales se usan en formular un intervalo de dosificación para uso en humanos. En realizaciones específicas, la dosificación de los compuestos descritos en este documento se encuentra dentro de una gama de concentraciones que incluye la ED_{50} de circulación con una toxicidad mínima. La dosificación varía opcionalmente dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

[0238] En algunas realizaciones, la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier ASBTI no sistémico descrito en este documento (por ejemplo, un ASBTI que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) se reduce en comparación con la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier ASBTI sistémicamente absorbido (p.ej. compuestos 100A, 100C). En algunas realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier ASBTI no sistémico describe en este documento (por ejemplo, un ASBTI que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90% de reducción en comparación con AUC de cualquier ASBTI absorbido sistémicamente (p.ej. compuestos 100A, 100C).

[0239] En algunas realizaciones, la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que no es absorbido sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) se reduce en comparación con la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En algunas realizaciones, el AUC 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 resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de 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% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En algunas realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que no es absorbido sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de aproximadamente el 50% reducido en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En otras realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que no es absorbido sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de aproximadamente 75% reducido en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A.

[0240] 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 resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) se reduce en comparación con la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En algunas realizaciones, el AUC 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 resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de 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% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En algunas realizaciones, el AUC 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 resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de aproximadamente el 50% reducido en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En otras realizaciones, el AUC 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 resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de aproximadamente el 75% reducido en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A.

[0241] En algunas realizaciones, la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA, IIIB o IIIC se reduce cuando se compara con la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100C. En algunas realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente

eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA, IIIB o IIIC es de 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% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100C. En algunas realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA, IIIB o IIIC es de aproximadamente el 50% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100C. En otras realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA, IIIB o IIIC es de aproximadamente el 75% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100C.

[0242] En algunas realizaciones, la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IV que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV que comprende un resto no sistémico tal como L- K u otros grupos descritos en el presente documento) se reduce cuando se compara con la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En algunas realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IV que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de 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% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En algunas realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IV que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de aproximadamente el 50% reducido en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En otras realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IV que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de aproximadamente el 75% reducido en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A.

[0243] En algunas realizaciones, la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula V que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula V que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) se reduce en comparación con la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En algunas realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula V que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula V que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de 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% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En algunas realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula V que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es aproximadamente el 50% reducido en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En otras realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula V que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de aproximadamente el 75% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A.

[0244] En algunas realizaciones, la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula VI o VID que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula VI o VID que comprende un resto no sistémico tal como LK u otro grupos descritos en el presente documento) se reduce cuando se compara con la exposición sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En algunas realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula VI o VID que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula VI o VID que comprende un resto sistémico no como LK u otros grupos descritos en este documento) es de 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% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En algunas realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula VI o VID que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula VI o VID que comprende un resto sistémico no como LK u otros grupos descritos en este documento) es de aproximadamente el 50% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A. En otras realizaciones, el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que no se absorbe sistémicamente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula VI o VID que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es de aproximadamente el 75% de reducción en comparación con el AUC de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100A.

[0245] En ciertas realizaciones, la Cmax de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera ASBTI no sistémico

descrito en este documento (por ejemplo, un ASBTI que comprende un resto no sistémico tal como LK u otros grupos descritos en este documento) es al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90% de reducción en comparación con la Cmax de cualquier ASBTI absorbido sistémicamente (por ejemplo el compuesto 100A).

[0246] A modo de ejemplo, la Cmax de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA, IIIB o IIIC es de 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% de reducción en comparación con la Cmax de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100C. En algunas realizaciones, la Cmax de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA, IIIB o IIIC es de aproximadamente 25% de reducción en comparación con la Cmax de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100C. En ciertas realizaciones, la Cmax de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de III, IIIA o IIIB es de aproximadamente el 50% de reducción en comparación con la Cmax de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100C. En otras realizaciones, la Cmax de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, IIIA, IIIB o IIIC es de aproximadamente el 75% de reducción en comparación con la Cmax de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 100C.

[0247] En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica administrada incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal biliar, un mimético de ácido biliar, o un mimético de sal biliar, un inhibidor de la absorción y un vehículo (por ejemplo, un portador oralmente adecuado o un portador por vía rectal adecuada, dependiendo del modo de administración previsto). En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica utilizada o administrada comprende una sal biliar, un mimético de ácido biliar, o un mimético de sal biliar, un inhibidor de la absorción, un portador, y uno o más de un inhibidor de la absorción de colesterol, un péptido enteroendocrino, un inhibidor de peptidasa, un agente de extensión, y un agente humectante.

[0248] En una realización específica, la composición farmacéutica utilizada para preparar una forma de dosificación rectal o administrada por vía rectal comprende una sal biliar, un mimético de ácido biliar, o un mimético de sal biliar, un inhibidor de la absorción, un portador por vía rectal adecuada, un inhibidor de absorción de colesterol opcional, un péptido opcional enteroendocrino, un inhibidor de la peptidasa opcional, un agente de extensión opcional, y un agente humectante opcional. En ciertas realizaciones, las composiciones administradas por vía rectal evoca una respuesta anorrectal. En realizaciones específicas, la respuesta anorrectal es un aumento en la secreción de una o más enteroendocrina por las células (por ejemplo, células L) en el colon y/o recto (por ejemplo, en la capa epitelial del colon y/o 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.

[0249] En otra realización específica, la composición farmacéutica utilizada para preparar una forma de dosificación oral o administrada por vía oral comprende una sal biliar, un mimético de ácido biliar, o un mimético de sal biliar, un inhibidor de la absorción, un portador oralmente adecuado, un inhibidor de absorción de colesterol opcional, un péptido opcional enteroendocrino, un inhibidor de peptidasa opcional, un agente de extensión opcional, y un agente humectante opcional. En ciertas realizaciones, las composiciones administradas por vía oral evocan una respuesta anorrectal. En realizaciones específicas, la respuesta anorrectal es un aumento en la secreción de una o más enteroendocrina por las células en el colon y/o recto (por ejemplo, en células L de la capa epitelial del colon y/o 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.

Vías de administración y dosificación

[0250] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento y las composiciones administradas en los métodos descritos en el presente documento se formulan para inhibir la recaptación de ácidos biliares, o reducir el suero o los niveles de ácidos biliares hepáticos. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para administración rectal u oral. En algunas realizaciones, tales formulaciones se administran por vía rectal o por vía oral, respectivamente. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se combinan con un dispositivo para la administración local de las composiciones hasta el recto y/o colon (colon sigmoide, el colon transverso o el colon ascendente). En ciertas realizaciones, para la administración rectal la composición descrita en el presente documento se formulan como 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 administración oral y administración entérica para el colon.

[0251] En ciertas realizaciones, las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento son no sistémicos. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento proporcionan la ASBTI al íleon distal, colon y/o recto y no sistémicamente (por ejemplo, una parte sustancial del agente potenciador de

secreción de péptido enteroendocrino no es sistémicamente absorbido). En algunas realizaciones, las composiciones orales descritas en la presente memoria proporcionan la ASBTI al íleon distal, colon y/o recto y no sistémicamente (por ejemplo, una parte sustancial del agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino que no se absorbe sistémicamente). En algunas realizaciones, las composiciones rectales descritas en este documento proporcionan la ASBTI al íleon distal, colon y/o recto y no sistémicamente (por ejemplo, una parte sustancial de agente potenciador de secreción de péptido enteroendocrino no se absorbe sistémicamente). En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 90% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 80% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicos se describen en la presente memoria proporcionan menos del 70% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 60% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas realizaciones, composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 50% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 40% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 30% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 25% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas formas de realización, las composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 20% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 15% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 10% en peso de ASBTI sistémicamente. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en este documento proporcionan menos del 5% en peso de ASBTI sistémicamente. En algunas realizaciones, la absorción sistémica se determina de cualquier manera adecuada, incluyendo la cantidad total de circulación, la cantidad aclarada después de la administración, o similares.

[0252] En ciertas realizaciones, las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento se administran al menos una vez al día. En ciertas realizaciones, las formulaciones que contienen el ASBTI se administran al menos dos veces al día, mientras que en otras realizaciones las formulaciones que contienen el ASBTI se administran al menos tres veces al día. En ciertas realizaciones, las formulaciones que contienen el ASBTI se administran hasta cinco veces al día. Es de entenderse que en ciertas realizaciones, el régimen de dosificación de la composición que contiene el ASBTI descrito en este documento se determina consídorando diversos factores tales como la edad del paciente, sexo, y la dieta.

[0253] La concentración de ASBTI administrado en las formulaciones descritas en el presente documento varía de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1 M. En ciertas realizaciones la concentración de ASBTI administrado en las formulaciones descritas en la presente memoria oscila desde aproximadamente 1 mM a aproximadamente 750 mM. En ciertas realizaciones la concentración de ASBTI administrado en las formulaciones descritas en el presente documento varía de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 500 mM. En ciertas realizaciones la concentración de ASBTI administrado en las formulaciones descritas en el presente documento varía de aproximadamente 5 min a aproximadamente 500 mM. En ciertas realizaciones la concentración de ASBTI administrado en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM. En ciertas realizaciones la concentración de los administrados en las formulaciones descritas en el presente documento varía de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 500 mM. En ciertas realizaciones la concentración de ASBTI administrado en las formulaciones descritas en el presente documento varía desde aproximadamente 50 mM a aproximadamente 500 mM. En ciertas realizaciones la concentración de ASBTI administrado en las formulaciones descritas en el presente documento varía de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 500 mM. En ciertas realizaciones la concentración de ASBTI administrado en las formulaciones descritas en el presente documento varía de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 500 mM.

[0254] En ciertas realizaciones, cualquier composición descrita en este documento comprende una cantidad terapéuticamente eficaz (por ejemplo, para tratar la colestasis o una enfermedad hepática colestásica) de ursodiol. En algunas realizaciones, ursodiol puede ser sustituido por cualquier otro ácido biliar terapéutico o sal. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento comprenden o métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 g de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso en un método descrito en este documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso descrito en este documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso en un método descrito en este documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso en un método descrito en este documento comprende la administración de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso en un método descrito en este documento comprende la administración de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg de ursodiol. En algunas realizaciones, las composiciones para uso en métodos descritos en este documento comprenden administrar alrededor de 0,1 mmol hasta alrededor de 1 mol de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso en un método descrito en este documento comprende la

administración de alrededor de 0,01 mmol hasta alrededor de 500 mmol de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso en un método descrito en este documento comprende la administración de alrededor de 0,1 mmol hasta alrededor de 100 mmol de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso en un método descrito en este documento comprende la administración de aproximadamente 0,5 mmol hasta alrededor de 30 mmol de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso en un método descrito en este documento comprende la administración de alrededor de 0,5 mmol hasta alrededor de 20 mmol de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso en un método descrito en este documento comprende la administración de aproximadamente 1 mmol a aproximadamente 10 mmoles de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición para uso en un método descrito en este documento comprende la administración de alrededor de 0,01 mmol hasta alrededor de 5 mmol de ursodiol. En ciertas realizaciones, una composición descrita en la presente memoria comprende o un método descrito en este documento comprende la administración de alrededor de 0,1 mmol hasta alrededor de 1 mmol de ursodiol. En diversas realizaciones, ciertos ácidos biliares/sales tienen diferentes potencias y la dosificación se ajusta opcionalmente en consecuencia. Por ejemplo, la investigación en células CHO transfectadas con TGR5 de potencia de agonista de TGRS de los ácidos biliares/sales naturales indica el siguiente rango de potencia: ácido litocólico (LCA) >ácido desoxicólico (DCA) > ácido murocólico (Muro-CA) > ácido lagodeoxicólico (lago-DCA) > quenodesoxicólico (CDCA) > ácido cólico (CA) > ácido hiodesoxicólico (HDCA > ácido ursodesoxicólico (UDCA), y ensayos en células CHO transfectadas con TGR5 demuestran que EC_{50} (en µm) para AUDC era 36,4, TauroCA (TCA) 4,95 y 0,58 LCA.

[0255] En ciertas realizaciones, por la orientación del tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, íleon distal, colon y/o recto), composiciones para uso en los métodos descritos en este documento proporcionan una eficacia (por ejemplo, en la reducción de crecimiento microbiano y/o aliviar los síntomas de la colestasis o una enfermedad hepática colestásica) con una dosis reducida de la secreción de agente potenciador de péptido enteroendocrino (por ejemplo, en comparación con una dosis oral que no se dirigen al tracto gastrointestinal distal).

Formulaciones de administración rectal

[0256] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para la administración no sistémica de un compuesto descrito en este documento para el recto y/o colon se formulan para administración rectal como enemas rectales, espumas rectales, geles rectales y supositorios rectales. Los componentes de tales formulaciones se describen en este documento. Es de entenderse que tal como se usa en el presente documento, las composiciones farmacéuticas y composiciones son o comprenden las formulaciones como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, las formulaciones rectales comprenden enemas rectales, espumas, geles, o supositorios.

[0257] En ciertas realizaciones, los vehículos de vehículo líquido o co-disolventes en las composiciones y/o formulaciones descritas en este documento incluyen, a modo de ejemplo, agua purificada, propiloenglicol, PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, polietilenoglicol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-propen-3-ol (alcohol de alilo), propiloenglicol, glicerol, 2-metilo-2-propanol, formamida, formamida de metilo, formamida de dimetilo, formamida de etilo, dietilformamida, acetamida, acetamida de metilo, acetamida de dimetilo, acetamida de etilo, acetamida de dietilo, 2-pirrolidona, N-metilo-2-pirrolidona, N-etilo-2-pirrolidona, urea de tetrametilo, 1,3-dimetilo-2-imidazolidinona, carbonato de propiloeno, 1,2 carbonato de butiloeno, carbonato de 2,3-butiloeno, sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de dietilo, fosforamida de hexametilo, dimetiloacetal de aldehído pirúvico, d1-metilososorbida y combinaciones de los mismos.

[0258] En algunas realizaciones, los estabilizadores utilizados en composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen glicéridos parciales de ácidos grasos saturados polioxietilénicos.

[0259] En ciertas realizaciones, los tensioactivos/emulsionantes usados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, mezclas de alcohol cetoestearílico con sorbitan esterificado con ácidos grasos polioxietilénicos, éteres grasos de polioxietileno, ésteres grasos de polioxietileno, los ácidos grasos, sulfatado de ácidos grasos, ácidos grasos, sulfosuccinatos, tensioactivos anfóteros, poloxámeros no iónicos, meroxapoles no iónicos, derivados del petróleo, aminas alifáticas, derivados de polisiloxano, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, laurilo-4, PEG-2 diloaurato, ácido esteárico, laurilo sulfato sódico, dioctilo sulfosuccinato sódico, cocoanfopropionato, poloxámero 188, meroxapol 258, trietanolamina, dimeticona, polisorbato 60, monoestearato de sorbitán, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y combinaciones de los mismos.

[0260] En algunas realizaciones, los tensioactivos no iónicos usados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, fosfolípidos, alquilo de poli(óxido de etileno), poloxámeros (por ejemplo, poloxámero 188), polisorbatos, sulfosuccinato de dioctilo de sodio, Brij™-30 (Laurilo-4), Brij™-58 (cetil éter-20) y Brij™-78 (estearilo-20), Brij™-721 (estearilo-21), Crillet-1 (polisorbato 20), Crillet-2 (polisorbato 40), Crillet-3-(polisorbato 60), Crillet 45 (polisorbato 80), Myrj-52 (PEG- 40 Estearato), Myrj-53-(PEG-50 estearato), Pluronic® F27 (Poloxámero 217), Pluronic® F87 (Poloxámero 237), Pluronic® F98 (Poloxámero 288), Pluronic® L62 (Poloxámero 182), Pluronic® L64 (Poloxamero 184), Pluronic® F68 (Poloxámero 188), Pluronic® L81 (Poloxamero 231), Pluronic® L92 (Poloxamero 282), Pluronic® L101 (Poloxamero 331), Pluronic® P103 (Poloxamero 333), Pluracare™ F 108 NF (Poloxamero 338), y Pluracare™ F 127 NF (Poloxamero 407) y

combinaciones de los mismos. Polímeros Pluronic® son comercialmente adquiribles de BASF, EE.UU. y Alemania.

[0261] En ciertas realizaciones, los tensioactivos aniónicos usados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio (SDS), laurilo sulfato de amoníaco, sales de sulfato de alquilo, alquilo benceno sulfonato y combinaciones de los mismos.

[0262] En algunas realizaciones, los tensioactivos catiónicos utilizados en composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetiltrimetiloamoníaco, hexadecilo bromuro de trimetilo amoníaco, otras sales de alquiltrimetiloamoníaco, cloruro de cetilpiridinio, sebo polietoxilado y sus combinaciones.

[0263] En ciertas realizaciones, los espesantes usados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, polisacáridos naturales, polímeros semisintéticos, polímeros sintéticos, y combinaciones de los mismos. Polisacáridos naturales incluyen acacia, agar, alginatos, carragenano, guar, árabe, goma tragacanto, pectinas, dextrano, gellan y gomas de xantano. Polímeros semi-sintéticos incluyen ésteres de celulosa, almidones modificados, celulosas modificadas, carboximetilocelulosa, metilocelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilocelulosa e hidroxipropilo-metilocelulosa. Los polímeros sintéticos incluyen polioxialquilenos, alcohol de polivinilo, poliacrilamida, poliacrilatos, carboxipolimetiloeno (carbómero), polivinilpirrolidona (povidonas), acetato de polivinilo, polietilenglicoles y poloxámero. Otros espesantes incluyen isoestearato de polioxietilenglicol, alcohol cetílico, poliglicol 300 isoestearato de propiloenglicol, colágeno, gelatina, y los ácidos grasos (por ejemplo, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido palmitoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido oleico y similares).

[0264] En algunas realizaciones, los agentes quelantes usados en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sus sales, fosfatos y combinaciones de los mismos.

[0265] En algunas realizaciones, la concentración del agente quelante o los agentes utilizados en las formulaciones rectales descritas en este documento es una concentración adecuada, por ejemplo, aproximadamente 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,4%, o 0,5 % (p/v).

[0266] En algunas realizaciones, conservantes utilizados en composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen parabenos, palmitato de ascorbilo, ácido benzoico, hidroxianisol butiloado, hidroxitolueno butiloado, clorobutanol, diamina de etileno, etilparabeno, metiloparabeno, butiloparabeno, propiloparabeno, monotioglicerol, fenol, alcohol feniletílico, propiloparabeno, benzoato de sodio, propionato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, ácido sórbico, dióxido de azufre, ácido maleico, galato de propilo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, ácido sórbico, sorbitol de potasio, clorbutanol, fenoxietanol, cloruro de cetilpiridinio, nitrato fenilmercúrico, timerosal, y combinaciones de los mismos.

[0267] En ciertas realizaciones, los antioxidantes utilizados en composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butiloado, hidroxitolueno butiloado, 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 eritórbico, de oliva (olea eurpaea) de aceite, penetetato pentasódico, ácido pentético, tocoferol, acetato de tocoferol y combinaciones de los mismos.

[0268] Conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amoníaco cuaternario tales como cloruro de benzalconio, alcoholes tales como alcohol bencílico, ácidos orgánicos o sales y derivados de los mismos tales como ácido benzoico, benzoato sódico, ácido sórbico, sorbato de potasio, ácido propiónico, propionato de sodio, parabenos tales como para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo, para-hidroxibenzoato de etilo o para-hidroxibenzoato de butilo, aqua conservans; diacetato de clorhexidina, -digluconato. Teniendo en cuenta el uso previsto de la presente composición, los conservantes son preferiblemente adecuados para uso pediátrico. Los conservantes preferidos son los parabenos, tales como para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo, para-hidroxibenzoato de etilo o para-hidroxibenzoato de butilo, en particular el para-hidroxibenzoato de metilo o para-hidroxibenzoato de propilo. Los conservantes están presentes en una composición en una concentración con el fin de proporcionar suficiente actividad microbiana internucleósida en la composición preconcentrada o en la composición líquida después de la reconstitución. Preferiblemente, la concentración de los conservantes en una composición de líquido reconstituido resultante oscila hasta aproximadamente 3%

[0269] (en peso), más preferiblemente hasta aproximadamente 2,5% (en peso), más preferiblemente hasta aproximadamente 2% (en peso), dependiendo del conservante real que se utiliza.

[0270] La composición de la presente invención también puede contener uno o más antioxidantes, tales como, por ejemplo, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, ácido ascórbico, BHA (butilohidroxianisol), BHT (butilohidroxitolueno), vitamina e, galato de propilo, palmitato de ascorbilo, o complejo de

agentes tales como EDTA (ácido etilenodiaminatetraacético), ácido cítrico, ácido tartárico, sodio-hexametafosfato y similares. Teniendo en cuenta el uso previsto de la presente composición, los antioxidantes o los agentes formadores de complejos son preferiblemente adecuados para uso pediátrico. Los antioxidantes preferidos son BHA, BHT, vitamina E o propilo. En algunas realizaciones, la concentración del antioxidante o los antioxidantes utilizados en las formulaciones rectales descritas en este documento es suficiente para lograr un resultado deseado, por ejemplo, aproximadamente 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,4%, o 0,5% (p/v).

[0271] Los agentes lubricantes utilizados en composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo, la grasa natural o sintética o aceite (por ejemplo, un glicerato de tris-ácido graso y similares). En algunas realizaciones, los agentes lubricantes incluyen, a modo de ejemplo, glicerina (también llamada glicerina, glicerol, 1,2,3-propanotriol, y trihidroxipropano), polietilenglicoles (PEG), polipropiloenglicol, poliisobuteno, óxido de polietileno, ácido behénico, alcohol behenílico, sorbitol, manitol, lactosa, polidimetilosiloxano y combinaciones de los mismos.

[0272] En ciertas realizaciones, los polímeros mucoadhesivos y/o bioadhesivos se utilizan en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento como agentes para inhibir la absorción de la secreción del agente potenciador de péptido enteroendocrino a través de la mucosa rectal o del colon. Polímeros bioadhesivos o mucoadhesivos incluyen celulosa de hidroxipropilo, homopolímeros de óxido de polietileno, copolímeros de ácido éter-ácido maleico de polivinilo, celulosa de metilo, celulosa etilo, celulosa propilo, celulosa hidroxietilo, celulosa hidroxipropilo, celulosa hidroxipropilo-metilo, carboximetilocelulosa, policarbofilo, polivinilpirrolidona, carbopol, poliuretanos, copolímeros de óxido de polietileno de celulosa de óxido-polipropileno, celulosa de carboximetilo sódico, polietileno, polipropiloeno, lectinas, goma de xantano, alginatos, alginato de sodio, ácido poliacrílico, quitosano, ácido hialurónico y derivados de éster, acetato de vinilo homopolímero, policarbofilo de calcio, gelatina, gomas naturales, karaya, tragacanto, algina, quitosano, almidones, pectinas, y combinaciones de los mismos.

[0273] En algunas realizaciones, los tampones/agentes pH utilizados en composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento de ajuste incluyen ácido fosfórico, de sodio monobásico o fosfato de potasio, 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 anhidratado, dihidrato de citrato de sodio y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, se añade un ácido o una base para ajustar el pH. Ácidos o bases adecuadas incluyen HCl, NaOH y KOH.

[0274] En ciertas realizaciones, la concentración del agente tampón o agentes utilizados en las formulaciones rectales descritas en este documento es suficiente para lograr o mantener un pH fisiológicamente deseable, por ejemplo, aproximadamente 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,8%, 0,9%, o 1,0% (en peso).

[0275] Los modificadores de la tonicidad utilizadas en composiciones y/o formulaciones descritas en este documento incluyen, a modo de ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de sodio, manitol, sorbitol o glucosa.

Formulaciones y composiciones de dosificación pediátrica

[0276] Proporcionada en este documento, en ciertas realizaciones, es una formulación de dosificación pediátrica o la composición que comprende una cantidad terapeúticamente eficaz de cualquier compuesto descrito en el presente documento. En ciertos casos, la composición farmacéutica comprende un inhibidor de ASBT (por ejemplo, cualquier ASBTI descrito en este documento).

[0277] En ciertas realizaciones, las formas de dosificación adecuadas incluyen dispersiones, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones espesas, suspensiones, soluciones, formulaciones de liberación controlada, de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos masticables orales acuosos o no acuosos, caramelo gomoso, comprimidos bucodispersables, polvos para reconstitución como suspensión o solución, espolvorear polvo oral o gránulos, grageas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multipartículas, y liberación inmediata mixta y formulaciones de liberación controlada. En algunas realizaciones, proporcionada en este documento es una composición farmacéutica en la que la forma de dosificación pediátrica se selecciona de una solución, jarabe, suspensión, elixir, polvo para reconstitución en forma de suspensión o solución, comprimido dispersable/efervescente, tableta masticable, caramelo gomoso, piruleta, palas de helados, pastillas, tiras delgadas orales, tableta de disolución oral, tira de desintegración oral, bolsita, y rociar polvo oral o gránulos.

[0278] En otro aspecto, proporcionada en el presente documento es una composición farmacéutica en la que al menos un excipiente es un agente aromatizante o edulcorante. En algunas formas de realización, proporcionado en este documento es un recubrimiento. En algunas realizaciones, proporcionada en este documento es una tecnología de enmascaramiento del sabor seleccionado de recubrimiento de partículas de fármaco con un polímero de sabor neutro mediante secado por pulverización, granulación en húmedo, de lecho fluidizado, y la microencapsulación; recubrimiento con ceras fundidas de una mezcla de ceras fundidas y otros adyuvantes farmacéuticos; atrapamiento de partículas de fármaco por complejación, floculación o coagulación de una dispersión polimérica acuosa;

adsorción de las partículas de fármaco en resina y soportes inorgánicos; y la dispersión sólida en compuestos neutros un fármaco y uno o más de sabor se funden y se enfrían, o co-precipitado por una evaporación del disolvente. En algunas realizaciones, proporcionada en este documento es una formulación de liberación retardada o sostenida que comprende partículas de fármaco o gránulos en un control de la velocidad de polímero o matriz.

[0279] Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, glucosa, fructosa o edulcorantes intensos, agentes es decir, con un alto poder edulcorante en comparación con sacarosa (por ejemplo, al menos 10 veces más dulce que la sacarosa). Edulcorantes intensos adecuados comprenden aspartamo, sacarina, sodio o potasio o calcio de sacarina, acesulfamo de potasio, sucralosa, alitamo, xilitol, ciclamato, neomate, neohesperidina dihidrochalcona o mezclas de los mismos, taumatina, palatinit, esteviósido, rebaudiósido, Magnasweet® (R). La concentración total de los edulcorantes puede variar de manera efectiva cero a aproximadamente 300 mg/ml basado en la composición líquida después de la reconstitución.

[0280] Con el fin de aumentar la palatabilidad de la composición líquida después de la reconstitución con un medio acuoso, uno o más agentes de sabor de decisiones se pueden añadir a la composición con el fin de enmascarar el sabor del inhibidor de ASBT. Un agente de enmascaramiento de sabor puede ser un edulcorante, un agente aromatizante o una combinación de los mismos. Los agentes de enmascaramiento del sabor típicamente proporcionan hasta aproximadamente 0,1% o 5% en peso de la composición farmacéutica total. En una realización preferida de la presente invención, la composición contiene tanto edulcorante como sabor.

[0281] Un agente aromatizante en el presente documento es una sustancia capaz de mejorar el sabor o aroma de una composición. Agentes aromatizantes naturales o sintéticos adecuados pueden seleccionarse de libros de referencia estándar, por Handbook of Flavor Ingredients, 3ª edición (1995) ejemplo de Fenaroli. Los ejemplos de agentes aromatizantes y/o edulcorantes útiles en las formulaciones descritas en este documento, incluyen, por ejemplo, jarabe de acacia, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, caramelo, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, chicle, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresco, cítrico fresco, ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, glicirrhiza (regaliz) jarabe, uva, pomelo, miel, isomaltitol, limón, lima, crema de limón, glirrhizinato monoamónico (Magnasweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, bayas mixtas, neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, melocotón, menta, hierbabuena crema, Prosweet®Powder, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, fresa, crema fresa, stevia, sucralosa, sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartamo, acesulfamo de potasio, manitol, talina, silitol, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti frutti, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol, o cualquier combinación de estos ingredientes aromatizantes, por ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela, naranja, cereza y canela, chocolate-menta, miel-limón, lima-limón, limón-menta, mentol eucalipto, de color naranja-crema, vainilla-menta, y mezclas de los mismos. Los agentes aromatizantes se pueden usar individualmente o en combinaciones de dos o más. En algunas realizaciones, la dispersión líquida acuosa comprende un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5,0% del volumen de la dispersión acuosa. En una realización, la dispersión líquida acuosa comprende un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1,0% del volumen de la dispersión acuosa. En otra realización, la dispersión líquida acuosa comprende un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% del volumen de la dispersión acuosa. En aún otra realización, la dispersión líquida acuosa comprende un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% del volumen de la dispersión acuosa. En aún otra realización, la dispersión líquida acuosa comprende un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5% del volumen de la dispersión acuosa.

[0282] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que incluyen, por ejemplo, excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que son adecuadas para uso farmacéutico. En ciertas realizaciones, la formulación adecuada 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 of Pharmacy, decimonovena Ed. (Easton, Pa: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Eds, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, NY., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

[0283] Una composición farmacéutica, tal como se usa 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 de suspensión, 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 este documento, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en este documento se administran en una composición farmacéutica a un individuo que tiene una

enfermedad, trastorno, o condición a ser tratada. En realizaciones específicas, el individuo es un ser humano. Como se discute en el presente documento, los compuestos descritos en este documento o bien se utilizan por separado o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0284] En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran a un individuo en cualquier manera, incluyendo una o más de varias vías de administración, tales como oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutáneos, intramuscular), intranasal, bucal, rutas tópica, rectal, o transdérmica.

[0285] En ciertas realizaciones, composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen uno o más compuestos descritos en el presente documento como un ingrediente activo en ácido libre o forma de base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se utilizan como un *N*-óxido o en una forma cristalina o amorfa (es decir, un polimorfo). En algunas situaciones, un compuesto descrito en el presente documento existe como 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 una forma no solvatada o solvatada, en formas solvatadas comprenden cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol, y similares. También se consideran las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento que se describen en este documento.

[0286] 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, compuestos de cualquiera de Fórmula I-VI, y las propiedades del perfil de liberación de la deseada forma de dosificación. Materiales de soporte de ejemplo incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, agentes tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. Véase, por ejemplo, Remington: THF Science and Practice of Pharmacy, decimonovena Ed (Easton, Pa: Mack Publishing Co., 1995); Hoover, John E., Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Eds, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, NY., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

[0287] Por otra parte, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan como una forma de dosificación. Como tal, en algunas realizaciones, proporcionada en este documento es una forma de dosificación que comprende un compuesto descrito en el presente documento, adecuado para la administración a un individuo. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones, formas sólidas de dosificación oral, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, tabletas, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multipartículas, y liberación inmediata mixta y formulaciones de liberación controlada.

[0288] En ciertos aspectos, la composición o formulación que contiene uno o más compuestos descritos en este documento es para la administración oral para la administración local de un ASBTI, o un compuesto descrito en el presente documento al colon y/o recto. Formas de dosificación unitaria de tales composiciones incluyen una píldora, comprimido o cápsulas formuladas para la administración entérica a colon. En ciertas realizaciones, tales píldoras, comprimidos o cápsulas contienen las composiciones descritas en el presente documento atrapadas o incrustadas en microsferas. En algunas realizaciones, las microesferas incluyen cápsulas de HPMC de microcores de quitosano y microesferas de butirato de acetato de celulosa (CAB). En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral se preparan usando métodos convencionales conocidos por aquellos en el campo de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los comprimidos se fabrican utilizando procedimientos de procesamiento de tableta estándar y equipo. Un método ejemplar para la formación de comprimidos es por compresión directa de un polvo, cristalino o composición granular que contiene el agente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos, aditivos, o similares. En realizaciones alternativas, los comprimidos se preparan mediante procesos de granulación en seco o de granulación en húmedo. En algunas realizaciones, los comprimidos se moldearon en lugar de comprimidos, a partir de un material húmedo o de otra manera manejable.

[0289] En ciertas realizaciones, las tabletas preparadas para administración oral contienen diversos excipientes, incluyendo aglutinantes, diluyentes, lubricantes, desintegrantes, cargas, estabilizantes, agentes tensioactivos, conservantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y similares. En algunas realizaciones, los aglutinantes se utilizan para impartir cualidades cohesivas a una tableta, asegurando que el comprimido permanece intacto tras la compresión. Materiales aglutinantes adecuados incluyen almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, propiloenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, alginato de sodio acacia, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluyendo hidroxipropilocelulosa, hidroxipropilo-metilocelulosa, metilocelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y similares), veegum, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, los diluyentes se utilizan para aumentar el grueso de la tableta de manera que se proporcione un comprimido de tamaño práctico. Los diluyentes adecuados incluyen, a modo de ejemplo, fosfato dicálcico, 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 de tabletas; ejemplos de lubricantes adecuados incluyen aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y sus combinaciones. En algunas realizaciones, desintegrantes se utilizan para facilitar la desintegración de la tableta, e incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas, polímeros reticulados y combinaciones de los mismos. Las cargas incluyen 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, dextrosa, cloruro de sodio lactosa y sorbitol. En ciertas realizaciones, los estabilizadores se utilizan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas. En ciertas realizaciones, los tensioactivos son tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o agentes tensioactivos no iónicos.

[0290] En algunas realizaciones, ASBTIs, u otros compuestos descritos en este documento se administran por vía oral en asociación con un vehículo adecuado para la administración al tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el íleon distal, colon y/o recto).

[0291] En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende un ASBTI, u otros compuestos descritos en este documento en asociación con una matriz (por ejemplo, una matriz que comprende hipermelosa) 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. Ejemplos de polímeros sensibles, pH adecuado para la liberación controlada incluyen polímeros poliacrílicos (por ejemplo, polímeros aniónicos de ácido metacrílico y/o ésteres de ácido metacrílico, por ejemplo, los polímeros Carbopol®) que comprenden grupos ácidos (por ejemplo, -COOH, $-SO_3H$) y se hinchan en pH básico del intestino (por ejemplo, pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8). En algunas realizaciones, una composición adecuada para la liberación controlada en el íleon distal comprende agente activo en micropartículas (por ejemplo, agente activo micronizado). En algunas realizaciones, un núcleo poli(dl-lactida-co-glicolida) no enzimáticamente degradante (PLGA) es adecuado para la administración de un agente potenciador de la secreción de péptido enteroendocrino (por ejemplo, de ácidos biliares) para el íleon distal. En algunas realizaciones, una forma de dosificación que comprende una secreción del agente potenciador de péptido enteroendocrino (por ejemplo, ácido biliar) está recubierto con un polímero entérico (por ejemplo, Eudragit® S-100, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilo-metilocelulosa, polímeros aniónicos de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico o similares) para la liberación específica para el íleon distal y/o el colon. En algunas realizaciones, los sistemas de bacterias activadas son adecuados para la administración dirigida a la parte distal del íleon. Ejemplos de sistemas de micro-flora activada 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. Ejemplos de enzimas de micro-flora gastrointestinal incluyen glicosidasas bacterianas tales como, por ejemplo, D-galactosidasa, β-D-glucosidasa, α-L-arabinofuranosidasa, β-D-xilopiranosidasa o similares.

[0292] La composición farmacéutica descrita en el presente documento incluye opcionalmente un compuesto adicional terapéutico descrito en este documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un vehículo compatible, agente aglutinante, agente de relleno, agente aromatizante de suspensión, agente edulcorante, agente de desintegración, agente de dispersión, agente tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, un plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, un agente humectante, agente anti-espumante, antioxidante, conservante, o una o más de sus combinaciones. En algunos aspectos, usando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington Pharmaceutical Sciences, 20ª edición (2000), un recubrimiento de película se proporciona alrededor de la formulación del compuesto de Fórmula I. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en la forma de una partícula y algunas o todas las partículas del compuesto están recubiertas. En ciertas realizaciones, todas o algunas de las partículas de un compuesto descrito en el presente documento son microencapsuladas. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto descrito en el presente documento no son microencapsuladas y no están recubiertas.

[0293] En realizaciones adicionales, una tableta o cápsula que comprende una ASBTI u otros compuestos descritos en este documento se recubren con película para la administración a los lugares elegidos dentro del tracto gastrointestinal. Ejemplos de capas de película entérica incluyen hidroxipropilmetilocelulosa, polivinilpirrolidona, celulosa de hidroxipropilo, polietilenglicol 3350, 4500, 8000, metilocelulosa, pseudoetilcelulosa, amilopectina y similares.

Formas farmacéuticas sólidas para administración pediátrica

[0294] Las formas de dosificación sólidas para la administración pediátrica de la presente invención se pueden fabricar mediante técnicas de fabricación estándar. Ejemplos de formas de dosificación sólidas orales para la administración pediátrica se describen a continuación.

Composiciones efervescentes

[0295] Las composiciones efervescentes de la invención pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la farmacia.

[0296] Las formulaciones efervescentes contienen un par efervescente de un componente base y un componente ácido, cuyos componentes llegan en presencia de agua a generar un gas. En algunas realizaciones, el componente de base puede comprender, por ejemplo, un carbonato de metal de metal alcalino o alcalinotérreo, o bicarbonato. El componente ácido puede comprender, por ejemplo, un ácido carboxílico alifático o una sal del mismo, tal como ácido cítrico. Los componentes de la base y de ácido pueden constituyen cada uno independientemente, por ejemplo, 25% a 55% (en peso) de la composición efervescente. La relación de componente ácido a componente de base puede estar dentro del intervalo de 1: 2 a 2: 1.

[0297] Las composiciones efervescentes de la invención pueden formularse usando vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales según sea apropiado. Por ejemplo, uno o más agentes enmascarantes del sabor puede ser utilizado. Colorantes también se pueden utilizar, ya que los pacientes pediátricos a menudo prefieren las combinaciones farmacéuticas de colores. Las composiciones pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, gránulos o polvos, gránulos o polvos presentados en un sobre.

Comprimidos masticables

[0298] Los comprimidos masticables de la invención pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de farmacia.

[0299] Los comprimidos masticables son comprimidos que están destinados a desintegrarse en la boca bajo la acción de masticar o chupar y donde, en consecuencia, el ingrediente activo tiene una mayor oportunidad de entrar en contacto con los receptores del sabor amargo en la lengua.

[0300] Un método para superar este problema es absorber el ingrediente activo sobre un sustrato adecuado. Este enfoque se describe en la Patente de Estados Unidos nº 4.647.459.

[0301] Otro enfoque implica la formación de ingrediente activo en un agregado junto con un hidrocoloide substancialmente anhidro pre-hinchado. El hidrocoloide absorbe saliva y adquiere una textura resbaladiza que le permite lubricar las partículas de agregado y enmascarar el sabor del ingrediente activo. Este enfoque se describe en la solicitud de patente europea 0.190.826.

[0302] Otro enfoque implica el empleo de un excipiente higroscópico insoluble en agua tal como celulosa de microcristalina. Este enfoque se describe en la Patente de Estados Unidos nº 5.275.823.

[0303] Además de los enfoques anteriores, los comprimidos masticables de la presente invención también pueden contener otros excipientes de soporte de formación de comprimidos tales como un desintegrante y un agente enmascarador del sabor.

Comprimidos bucodispersables

[0304] Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la farmacia.

[0305] En los comprimidos bucodispersables de la invención, las mezclas de excipiente proporcionan una velocidad de desintegración de manera que su disgregación en la cavidad bucal se produce en un tiempo extremadamente corto y, especialmente, más corto que sesenta segundos. En algunas realizaciones, la mezcla excipiente se caracteriza por el hecho de que la sustancia activa es en la forma de microcristales revestidos o no revestidos de microgránulos. En algunas realizaciones, el comprimido bucodispersable comprende uno o varios agentes disgregantes del tipo carboximetilocelulosa o PVP insoluble reticulada, uno o varios agentes que pueden comprender una carboximetilocelulosa, un almidón, un almidón modificado, o una celulosa microcristalina o opcionalmente un azúcar de compresión directa.

Polvos para reconstitución

[0306] El polvo para las composiciones de la reconstitución farmacéuticas de la invención puede prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la farmacia.

[0307] En algunas realizaciones, el polvo para las composiciones de reconstitución de la invención comprenden una cantidad eficaz de al menos un agente deshidratante interno. El agente deshidratante interno puede mejorar la estabilidad del polvo. En algunas realizaciones, el agente deshidratante interno es citrato de magnesio o carbonato de disodio. En algunas realizaciones, la composición en polvo comprende diluyentes farmacéuticamente aceptables, tales como sacarosa, dextrosa, manitol, xilitol, o lactosa.

[0308] Las composiciones en polvo de las invenciones pueden ser colocadas en bolsitas o botellas para la disolución contemporánea o para el almacenamiento a corto plazo en forma líquida (por ejemplo, 7 días).

Caramelos gomosos

[0309] Los caramelos gomosos de la invención pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la farmacia.

[0310] Los caramelos gomosos tradicionales están hechos de una base de gelatina. Gelatina da los caramelos su elasticidad, la consistencia masticable deseada y una vida útil más larga. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica gomosa dulce de la invención incluye un agente de unión, un edulcorante, y un ingrediente activo.

[0311] En algunas realizaciones, el agente de unión es un gel de pectina, gelatina, almidón de alimentos, o cualquier combinación de los mismos.

[0312] En algunas realizaciones, el caramelo gomoso comprende edulcorantes, un agente de unión/sabores naturales artificiales y**/**o colorantes y conservantes. En algunas realizaciones, el caramelo gomoso comprende jarabe de glucosa, jugo de caña natural, gelatina, ácido cítrico, ácido láctico, colores naturales, sabores naturales, aceite de coco fraccionado, y cera de carnauba.

Formas líquidas de dosificación

[0313] Las formas de dosificación líquidas farmacéuticas de la invención pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la farmacia.

[0314] Una solución se refiere a una formulación farmacéutica líquida en la que el ingrediente activo se disuelve en el líquido. Soluciones farmacéuticas de la invención incluyen jarabes y elixires. Una suspensión se refiere a una formulación farmacéutica líquida en la que el ingrediente activo está en un precipitado en el líquido.

[0315] En una forma de dosificación líquida, es deseable tener un pH particular y/o mantenerse dentro de un intervalo de pH específico. Con el fin de controlar el pH, un sistema de tampón adecuado se puede utilizar. Además, el sistema tampón debe tener suficiente capacidad para mantener el intervalo de pH deseado. Ejemplos del sistema de tampón útil en la presente invención incluyen tampones de citrato, tampones de fosfato, o cualquier otro tampón adecuado conocido en la técnica. Preferiblemente, el sistema tampón incluyen citrato de sodio, citrato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, dihidrógeno fosfato de sodio y dihidrógeno fosfato de potasio, etc. La concentración del sistema tampón en la suspensión final varía en función de factores tales como la fuerza del sistema tampón y los rangos de pH/pH requerido para la forma de dosificación líquida. En una realización, la concentración está dentro del intervalo de 0,005 a 0,5 p/v% en la forma de dosificación líquida final.

[0316] La composición farmacéutica que comprende la forma de dosificación líquida de la presente invención también puede incluir un agente de suspensión/estabilización para evitar la sedimentación del material activo. Con el tiempo el asentamiento podría conducir al apelmazamiento del activo a las paredes interiores del envase del producto, lo que lleva a dificultades con la redispersión y dispensación precisa. Los agentes estabilizantes adecuados incluyen los estabilizadores de polisacáridos tales como xantano, guar y tragacanto, así como los derivados de la celulosa HPMC (hidroxipropilo-metilocelulosa), celulosa de metilo y Avicel RC-591 (celulosa microcristalina/carboximetilocelulosa sódica). En otra realización, la polivinilpirrolidona (PVP) también se puede utilizar como un agente estabilizante.

[0317] Además de los componentes mencionados anteriormente, la forma de suspensión oral ASBTI puede también contener opcionalmente otros excipientes que se encuentran comúnmente en composiciones farmacéuticas tales como disolventes alternativos, agentes de enmascaramiento del sabor, antioxidantes, cargas, acidificantes, inhibidores de enzimas y otros componentes como se describe en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al., eds., 4ª edición, Pharmaceutical Press (2003).

[0318] La adición de un disolvente alternativo puede ayudar a aumentar la solubilidad de un ingrediente activo en la forma de dosificación líquida, y por lo tanto la absorción y biodisponibilidad en el interior del cuerpo de un sujeto. Preferiblemente, los disolventes alternativos incluyen metanol, etanol o propiloenglicol y similares.

[0319] En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma de dosificación líquida. El proceso comprende etapas de poner ASBTI o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en mezcla con los componentes que incluyen glicerol o jarabe o la mezcla de los mismos, un conservante, un sistema tampón y un agente estabilizador/de suspensión, etc., en un medio líquido. En general, la forma de dosificación líquida se prepara mezclando uniforme e íntimamente estos diversos componentes en el medio líquido. Por ejemplo, los componentes tales como el glicerol o jarabe o la mezcla de los mismos, un conservante, un sistema tampón y una suspensión/agente estabilizante, etc., se pueden disolver en agua para formar la solución acuosa, a continuación, el ingrediente activo puede ser entonces dispersado en la solución acuosa para formar una

suspensión.

[0320] En algunas realizaciones, la forma de dosificación líquida proporcionada en este documento puede estar en un volumen de entre 5 ml a 50 ml. En algunas realizaciones, la forma de dosificación líquida proporcionada en este documento puede estar en un volumen de entre 5 ml a 40 ml. En algunas realizaciones, la forma de dosificación líquida proporcionada en este documento puede estar en un volumen de entre 5 ml a 30 ml. En algunas realizaciones, la forma de dosificación líquida proporcionada en este documento puede estar en un volumen de entre 5 ml a 20 ml. En algunas realizaciones, la forma de dosificación líquida proporcionada en este documento puede estar en un volumen de entre 10 ml a 30 ml. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,001% a 90% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01% a 80% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1% a 70% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 1% a 60% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 1% a 50% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 1% a 40% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 1% a 30% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 1% a 20% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 1% a 10% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a 70% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a 60% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a 50% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a 40% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a 30% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a 20% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a 10% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente el 10% a 50% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente el 10% a 40% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente el 10% a 30% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente el 10% a 20% del volumen total. En una realización, la forma de dosificación líquida resultado puede estar en un volumen de líquido de 10 ml a 30 ml, preferiblemente 20 ml, y el ingrediente activo puede estar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 16 mg/ml, o de aproximadamente 0,025 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, o aproximadamente 0,25 mg/ml, o aproximadamente 0,5 mg/ml, o aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 2 mg/ml, o aproximadamente 4 mg/ml, o aproximadamente 5 mg/ml, o aproximadamente 8 mg/ml, o aproximadamente 10 mg/ml, o aproximadamente 12 mg/ml, o aproximadamente 14 mg/ml o aproximadamente 16 mg/ml.

Secuestrante de ácidos biliares

[0321] En ciertas realizaciones, una formulación oral para su uso en cualquier método descrito en este documento es, por ejemplo, un ASBTI en asociación con un secuestrante de ácidos biliares lábil. Un secuestrante de ácidos biliares lábil es un secuestrante de ácidos biliares con una afinidad lábil para ácidos biliares. En ciertas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares descritos en este documento es un agente que secuestra (por ejemplo, absorbe o se carga con) ácidos biliares, y/o sales de los mismos.

[0322] En realizaciones específicas, el secuestrante de ácidos biliares lábil es un agente que secuestra (por ejemplo, absorbe o se carga con) ácidos biliares, y/o sales de los mismos, y libera al menos una parte del ácido biliar absorbido o cargado, y/o sales de los mismos en el tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, el colon, colon ascendente, colon sigmoideo, el colon distal, el recto, o cualquier combinación de los mismos). En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil es un secuestrante de ácidos biliares dependiente de la enzima. 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 humano en relación con la concentración encontrada en el intestino delgado. Ejemplos de sistemas de micro-flora activados incluyen formas de dosificación que comprenden pectina, galactomanano, y/o geles hidroazoicos y/o conjugados de glucósidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, β-D-xilopiranósido o similares) del agente activo. Ejemplos de enzimas de micro-flora gastrointestinal incluyen glicosidasas bacterianas tales como, por ejemplo, D-galactosidasa, ß-D-glucosidasa, α-L-arabinofuranosidasa, ß-D-xilopiranosidasa o similares. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil es un secuestrante de ácidos biliares dependiente del tiempo (es decir, el ácido biliar secuestra el ácido biliar y/o sales de los mismos y después de un tiempo libera al menos una porción del ácido biliar y/o sus sales). En algunas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares dependiente del tiempo es un agente que se degrada en un entorno acuoso con el tiempo. En ciertas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil descrito en este documento es un secuestrante de ácidos biliares que tiene una baja afinidad por los ácidos biliares y/o sales de los mismos, permitiendo así que el secuestrante de ácidos biliares continúe secuestrando los ácidos biliares y/o sales en un entorno donde los ácidos biliares/sales y/o sales de los mismos están presentes en alta

concentración y los liberan en un entorno el que los ácidos biliares/sales y/o sales de los mismos están presentes en una concentración relativa más baja. En algunas realizaciones, el secuestrante 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 secuestrante de ácidos biliares secuestre un ácido biliar primario o sal del mismo y posteriormente liberar un ácido biliar secundario o sal del mismo como el ácido biliar primario o sal del mismo se convierte (por ejemplo, metabolizado) para el ácido biliar secundario o sal del mismo. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábil es un secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH. En algunas realizaciones, el secuestrante dependiente de ácidos biliares 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 secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a una pH superior a 6.

[0323] En algunas realizaciones, el secuestrantes de ácidos biliares lábiles descritos en este documento incluyen cualquier compuesto, por ejemplo, un compuesto macroestructurado, que puede secuestrar los ácidos biliares/sales y/o sales de los mismos a través de cualquier mecanismo adecuado. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, secuestrantes de ácidos biliares secuestran los ácidos biliares/sales y/o sales de los mismos a través de interacciones iónicas, interacciones polares, interacciones estáticas, interacciones hidrófobas, interacciones lipófilas, interacciones hidrofílicas, interacciones estéricas, o similares. En ciertas realizaciones, los compuestos macroestructurados secuestran los ácidos biliares/sales y/o secuestrantes atrapando los ácidos biliares/sales y/o sales de los mismos en los bolsillos de los compuestos macroestructurados y, opcionalmente, otras interacciones, tales como las descritas anteriormente. En algunas realizaciones, secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, secuestrantes de ácidos biliares lábiles) incluyen, a modo de ejemplo, lignina, lignina modificada, polímeros, polímeros y copolímeros policatiónicos, polímeros y/o copolímeros que comprenden cualquiera de uno o más de residuos de N-alquenilo-N-alquilamina; uno o más restos de N,N,N-trialquilo-N-(N'-alquenilamino)alquilo-azanio; uno o más N,N, residuos de N-trialquilo-N-alquenilo-azanio; uno o más residuos de alquenilo-amina; o una combinación de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

Enlace covalente del fármaco con un portador

[0324] En algunas realizaciones, las estrategias utilizadas para la administración dirigida al colon incluyen la unión covalente de ASBTI u otros compuestos descritos en el presente documento a un portador, el recubrimiento de la forma de dosificación con un polímero sensible al pH para la administración al llegar al entorno de pH del colon, utilizando polímeros sensibles al redox, utilizando una formulación de liberación a tiempo, la utilización de recubrimientos que se degradan específicamente por las bacterias del colon, utilizando el sistema bioadhesivo y el uso de sistemas de administración de fármacos osmóticamente controlados.

[0325] En ciertas realizaciones, una composición que contiene un ASBTI u otros compuestos descritos en este documento para la administración oral implica covalente que se une a un soporte en el que tras la administración oral el resto unido permanece intacto en el estómago y el intestino delgado. Al entrar en el colon el enlace covalente se rompe por el cambio de pH, enzimas, y/o degradación por la microflora intestinal. En ciertas realizaciones, el enlace covalente entre el ASBTI e incluye el soporte, a modo de ejemplo, enlace de azo, los conjugados de glucósido, conjugados glucurónidos, conjugados de ciclodextrina, conjugados de dextrano, y conjugados de aminoácidos (alta hidrofilicidad y la longitud de cadena larga de la aminoácidos portadores).

Alimentación con polímeros: polímeros sensibles al pH

[0326] En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral descritas en este documento están recubiertas con un recubrimiento entérico para facilitar la administración de un ASBTI u otros compuestos descritos en el presente documento al colon y/o recto. En ciertas realizaciones, un recubrimiento entérico es uno que permanece intacto en el entorno de bajo pH del estómago, pero fácilmente disuelve cuando se alcanza la disolución óptima de pH del recubrimiento particular que depende de la composición química del revestimiento entérico. El espesor del recubrimiento dependerá de las características de solubilidad del material de recubrimiento. En ciertas realizaciones, los espesores de revestimiento utilizados en tales formulaciones descritas en el presente documento van desde alrededor de 25 µM a aproximadamente 200 µm.

[0327] En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones descritas en este documento están recubiertas de tal manera que un ASBTI u otros compuestos descritos en este documento de la composición o formulación se suministra al colon y/o recto sin absorber en la parte superior del intestino. En una realización específica, el suministro específico al colon y/o recto se consigue mediante recubrimiento de la forma de dosificación con polímeros que se degradan sólo en el entorno de pH del colon. En realizaciones alternativas, la composición está recubierta con un recubrimiento entérico que se disuelve en el pH de los intestinos y una matriz de capa exterior que se erosiona lentamente en el intestino. En algunas de tales realizaciones, la matriz se erosiona lentamente hasta que sólo una composición de núcleo que comprende un péptido de agente potenciador de secreción enteroendocrina (y, en algunas realizaciones, un inhibidor de la absorción del agente) se deja y el núcleo es administrado al colon y/o el recto.

[0328] En ciertas realizaciones, los sistemas dependientes del pH aprovechan el pH que aumenta progresivamente

a lo largo del tracto gastrointestinal humano (GIT) desde el estómago (pH 1-2 que aumenta a 4 durante la digestión), intestino delgado (pH 6-7) en el sitio de digestión y a 7-8 en el íleon distal. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación para la administración oral de las composiciones descritas en este documento están recubiertas con polímero sensible al pH para proporcionar una liberación retardada y proteger la secreción del péptido enteroendocrino de agentes de mejora de fluido gástrico. En ciertas realizaciones, tales polímeros son capaces de soportar los valores de pH más bajos del estómago y de la parte proximal del intestino delgado, pero se desintegran en el pH neutro o ligeramente alcalino del íleon terminal y/o de la unión ileocecal. Así, en ciertas realizaciones, se proporciona en este documento una forma de dosificación oral que comprende un recubrimiento, el recubrimiento que comprende un polímero sensible al pH. En algunas realizaciones, los polímeros usados para el colon y/o recto de orientación incluyen, a modo de ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de ácido y de metacrilato de metilo, Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit L-30D, Eudragit FS-30D, Eudragit L100-55, ftalato de acetato de polivinilo, acetato ftalato de hidroxipropilo de celulosa, ftalato de metilocelulosa hidroxipropilo 50, ftalato de celulosa de metilo hidroxipropilo 55, celulosa de trimelitato de acetato, ftalato de acetato de celulosa y combinaciones de los mismos.

[0329] En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral adecuadas para la administración al colon y/o recto comprenden un revestimiento que tiene un polímero o polímeros degradables biodegradables y/o bacterias que son degradadas por la microflora (bacterias) en el colon. En tales sistemas de polímeros biodegradables adecuados incluyen, a modo de ejemplo, polímeros de azo, poliuretanos segmentados lineales de tipo azo que contienen grupos, poligalactomananos, pectina, glutaraldehído reticulado dextrano, polisacáridos, amilosa, goma guar, pectina, quitosano, inulina, ciclodextrinas, sulfato de condroitina, dextranos, goma de algarroba, sulfato de condroitina, quitosano, poli(caprolactona), ácido poliloáctico y poli(ácido láctico-co-glicólico).

[0330] En ciertas realizaciones de dicha administración oral de composiciones que contienen uno o más ASBTIs u otros compuestos descritos aquí, las composiciones se suministran al colon sin absorber en la parte superior del intestino mediante recubrimiento de las formas de dosificación con polímeros sensibles a redox que son degradados por la microflora (bacterias) en el colon. En tales sistemas biodegradables tales polímeros incluyen, a modo de ejemplo, los polímeros sensibles a redox que contienen un azo y/o un enlace disulfuro en la columna vertebral.

[0331] En algunas realizaciones, las composiciones formuladas para el suministro al colon y/o recto se formulan para liberación del tiempo. En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación en el tiempo resisten el ambiente ácido del estómago, retrasando de este modo la liberación de la secreción de péptido enteroendocrino de agentes mejoradores de la forma de dosificación hasta que entra en el colon y/o recto.

[0332] En ciertas realizaciones, las formulaciones de liberación a tiempo descritas en este documento comprenden una cápsula (que comprende un agente potenciador de péptido de secreción enteroendocrina 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 tapa soluble en agua 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 enchufe de hidrogeles 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.

[0333] En algunas realizaciones, proporcionada en este documento es una forma de dosificación oral que comprende una capa de múltiples capas, en la que la capa comprende diferentes capas de polímeros que tienen diferentes sensibilidades de pH. A medida que la forma de dosificación recubierta se mueve a lo largo de GIT, las diferentes capas se disuelven en función del pH encontrado. Los polímeros usados en dichas formulaciones incluyen, a modo de ejemplo, polimetacrilatos con características de disolución de pH apropiado, Eudragit® RL y Eudragit®RS (capa interna), y Eudragit® FS (capa externa). En otras formas de realización la forma de dosificación es comprimidos con recubrimiento entérico que tienen una capa exterior de succinato de acetato de hidroxipropilocelulosa o hidroxipropilo-metilocelulosa (HPMCAS).

[0334] En algunas realizaciones, proporcionada en este documento es una forma de dosificación oral que comprende la capa con ftalato de celulosa butirato, ftalato de celulosa hidrógeno, ftalato de celulosa propionato, acetato ftalato de polivinilo, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilo-metilocelulosa, acetato de hidroxipropilo-metilocelulosa, dioxipropilo succinato metilocelulosa, carboximetilo etilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilo-metilocelulosa, polímeros y copolímeros formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, y sus combinaciones.

Terapia de combinación

[0335] En ciertos casos, proporcionadas en este documento son composiciones de combinación y/o terapias que comprenden cualquier compuesto descrito en este documento y un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un péptido endocrino potenciador de células L. En algunos casos, el potenciador de péptido endocrino de célula L es un potenciador de GLP-2. En algunas realizaciones, el GLP-2 potenciador es GLP-2, un potenciador de la secreción de GLP-2, un inhibidor de la degradación de GLP-2, similares, o una combinación de los mismos. En ciertos casos, el aumento de la concentración de GLP-2 proporciona

regeneración de revestimiento intestinal y/o se curan lesiones a las estructuras gastrointestinales y/o reduce la inducción de citoquinas y/o mejora el proceso de adaptación, atenúa la lesión intestinal, reduce la translocación bacteriana, inhibe la liberación de oxígeno radical libre, o cualquier combinación de los mismos.

En algunos casos, el potenciador péptido endocrino de célula L es un potenciador de PYY. En algunos casos, el potenciador de péptido endocrino de célula L es un promotor de oxintomodulina. En algunos casos, el aumento de PYY o secreción de oxintomodulina cura lesión en el intestino causada por una colestasis o una enfermedad hepática colestásica.

Moduladores del receptor de TGR5

[0336] En algunos casos, el agente terapéutico adicional modula los receptores de ácido biliar en el lumen gastrointestinal. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional agoniza o parcialmente agoniza receptores de ácidos biliares (por ejemplo, receptores TGR5 o receptores 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 TGR5. En ciertos casos, la administración de un agonista de TGR5 en combinación con cualquiera de los compuestos descritos en este documento mejora la secreción de péptidos enteroendocrinos de células L. Moduladores TGR5 (por ejemplo, agonistas) incluyen los compuestos descritos en, WO2008/091540, WO2008/067219 y Sol. de EE.UU. nº 2008/0221161.

Péptidos enteroendocrinos

[0337] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un péptido enteroendocrino. En algunas realizaciones, los péptidos enteroendocrinas curan lesión al intestino o el hígado, debido a una enfermedad hepática colestásica. Ejemplos de péptidos enteroendocrinos que se administran como agentes terapéuticos adicionales incluyen GLP-1 o análogos GLP-1 tales como Taspoglutide® (Ipsen), o similares.

Terapia de combinación con vitaminas solubles en grasa

[0338] Algunos de los métodos proporcionados en este documento comprenden además administrar una o más vitaminas. En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, K, ácido fólico, ácido pantoténico, niacina, riboflavina, tiamina, retinol, caroteno beta, piridoxina, ácido ascórbico, colecalciferol, cianocobalamina, tocoferoles, filoquinona, menaquinona.

[0339] En algunas realizaciones, la vitamina es una vitamina soluble en grasa tales como vitamina A, D, E, K, retinol, beta caroteno, colecalciferol, tocoferoles, filoquinona. En una realización preferida, la vitamina soluble en grasa es tocoferol succinato de polietilenglicol (TPGS).

Terapia de combinación con derivación biliar externa parcial (PEBD)

[0340] Algunos de los métodos proporcionados en este documento comprenden además el uso de desviación biliar externa parcial como un tratamiento para los pacientes que aún no han desarrollado la cirrosis. Este tratamiento ayuda a reducir la circulación de ácidos biliares/sales en el hígado con el fin de reducir las complicaciones y evitar la necesidad de un trasplante temprano en muchos pacientes.

[0341] Esta técnica quirúrgica implica aislar un segmento de intestino 10 cm de largo para el uso como un conducto biliar (un canal para el paso de la bilis) del resto del intestino. Un extremo del conducto está unido a la vesícula biliar y el otro extremo es llevado a cabo a la piel para formar un estoma (una abertura quirúrgicamente construido para permitir el paso de los residuos). Parcial derivación biliar externa puede ser usada para los pacientes que no responden a la terapia médica, en especial, los pacientes mayores de edad avanzada. Este procedimiento puede no ser de ayuda para pacientes jóvenes como los bebés. Parcial desviación biliar externa puede disminuir la intensidad de picazón y niveles anormalmente bajos de colesterol en la sangre.

Terapia de combinación con ASBTI y ursodiol

[0342] En algunos métodos, un ASBTI se administra en combinación con ursodiol o ácido ursodesoxicólico, ácido quenodeoxicólico, ácido cólico, ácido taurocólico, ácido ursocólico, ácido glicocólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurodesoxicólico, taurocolato, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroursodesoxicólico. En algunos casos un aumento en la concentración de ácidos biliares/sales en el intestino distal induce la regeneración intestinal, la atenuación de la lesión intestinal, reduciendo la translocación bacteriana, inhibiendo la liberación de radicales libres de oxígeno, inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias, o cualquier combinación de los mismos o cualquier combinación de los mismos.

[0343] Un ASBTI y un segundo ingrediente activo se utilizan de tal manera que la combinación está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Esa cantidad terapéuticamente eficaz surge de la utilización de una combinación de un ASBTI y el otro ingrediente activo (por ejemplo, ursodiol) en la que cada uno se usa en una cantidad

terapéuticamente eficaz, o en virtud de efectos aditivos o sinérgicos derivados de la utilización combinada, cada uno puede también ser utilizado en una cantidad subclínica terapéuticamente eficaz, es decir, una cantidad que, si se utiliza solo, ofrece una eficacia reducida a los efectos terapéuticos observados en el presente documento, siempre que el uso combinado es terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, el uso de una combinación de un ASBTI y cualquier otro ingrediente activo como se describe en este documento abarca combinaciones en las que el ASBTI o el otro ingrediente activo está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz, y el otro está presente en una cantidad subclínica terapéuticamente eficaz, siempre que el uso combinado es terapéuticamente eficaz debido a sus efectos aditivos o sinérgicos. Tal como se utiliza aquí, 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 los 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 agentes mencionados anteriormente, otros ingredientes activos y opcionalmente con una o más de otras sustancias farmacológicamente activas se contempla como dentro del ámbito de aplicación de los métodos descritos en el presente documento.

[0344] En algunas realizaciones, la elección particular de los compuestos depende de la diagnosis de los médicos que asisten y su juicio de la condición del individuo y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos se administran opcionalmente concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o condición, la condición del individuo, y la elección real de los compuestos usados. 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 la condición del individuo.

[0345] En algunas realizaciones, las dosis terapéuticamente eficaces varían cuando se utilizan los fármacos en las combinaciones de tratamiento. Los métodos para determinar experimentalmente las dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación se describen en la literatura.

[0346] En algunas realizaciones de las combinaciones para su uso en terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se está tratando y así adelante. Además, cuando se administra conjuntamente con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en el presente documento se administra opcionalmente bien de forma simultánea con el agente biológicamente activo, o secuencialmente. En ciertos casos, si se administra secuencialmente, el médico que atiende decidirá sobre la secuencia apropiada del compuesto terapéutico descrito en el presente documento en combinación con el agente terapéutico adicional.

[0347] Los agentes terapéuticos múltiples (al menos uno de los cuales es un compuesto terapéutico descrito en este documento) se administran opcionalmente en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si, 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 pastilla o como dos pastillas separadas). En ciertos casos, uno de los agentes terapéuticos se administran opcionalmente en dosis múltiples. En otros casos, ambos se dan opcionalmente como dosis múltiples. Si no simultáneo, el tiempo entre las dosis múltiples es cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, de más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, la combinación de métodos, composiciones y formulaciones no se han de limitar a la utilización de sólo dos agentes; el uso de múltiples combinaciones terapéuticas también se prevé (incluyendo dos o más compuestos descritos en el presente documento).

[0348] En ciertas realizaciones, un régimen de dosificación para tratar, prevenir, o mejorar el estado para el que se solicita alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del sujeto. Así, en diversas realizaciones, el régimen de dosificación realmente empleado varía y se desvía de los regímenes de dosificación establecidos en este documento.

[0349] En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación descrita en el presente documento están dentro de una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a modo de gestión sustancialmente simultánea. En ciertas realizaciones, los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación se han de administrar de forma secuencial, ya sea con compuesto terapéutico se administra por un régimen que requiere la administración de dos pasos. En algunas realizaciones, el régimen de administración de dos pasos para la administración secuencial de los agentes activos o la administración espaciada de los agentes activos separados. En ciertas realizaciones, el período de tiempo entre las múltiples etapas de administración varía, a modo de ejemplo, desde unos pocos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico.

[0350] En ciertas realizaciones, proporcionadas en este documento son combinaciones para su uso en terapias de

combinación. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden un agente terapéutico adicional. Algunos 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 composiciones para uso en terapias de combinación descritas en el presente documento son para administrarse como parte de un régimen. Por lo tanto, los agentes terapéuticos adicionales y/o forma de dosificación farmacéutica adicional se pueden aplicar a un paciente, ya sea directa o indirectamente, y concomitantemente o secuencialmente, con las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento.

Kits

[0351] En otro aspecto, se proporcionan kits que contienen un dispositivo para la administración rectal pre-llenó una composición farmaceútica descrita en este documento. En ciertas realizaciones, los kits contienen un dispositivo para la administración oral y una composición farmaceútica como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, los kits incluyen bolsita precargada o botella para la administración oral, 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 orales, 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.

Liberación en el íleon distal y/o colon

[0352] En ciertas realizaciones, una forma de dosificación comprende una matriz (por ejemplo, una matriz que comprende hipermelosa) que permite la liberación controlada de un agente activo en el yeyuno distal, íleon proximal, 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. Ejemplos de polímeros sensibles, pH adecuado para la liberación controlada incluyen polímeros metopoliacrílicos (por ejemplo, polímeros aniónicos de ácido metacrílico y/o ésteres de ácido metacrílico, por ejemplo, los polímeros Carbopol®) que comprenden grupos ácidos (por ejemplo, -COOH, $-SO_3H$) y se hinchan en pH básico del intestino (por ejemplo, pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8). En algunas realizaciones, una forma de dosificación adecuada para la liberación controlada en el íleon distal comprende agente activo en micropartículas (por ejemplo, agente activo micronizado). En algunas realizaciones, un núcleo poli(dl-lactida-co-glicolida) no enzimáticamente degradante (PLGA) es adecuado para la administración de un ASBTI al íleon distal. En algunas realizaciones, una forma de dosificación que comprende un ASBTI está recubierto con un polímero entérico (por ejemplo, Eudragit® S-100, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilo-metilocelulosa, polímeros aniónicos de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico o similares) para administración de sitio específico para el íleon y/o el colon. En algunas realizaciones, los sistemas de bacterias activadas son adecuados para la administración dirigida al íleon. Ejemplos de sistemas de micro-flora activados 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. Ejemplos de enzimas micro-flora gastrointestinales incluyen glicosidasas bacterianas tales como, por ejemplo, D-galactosidasa, ß-D-glucosidasa, α-L-arabinofuranosidasa, ß-D-xilopiranosidasa o similares.

[0353] Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en la presente invención incluyen opcionalmente un compuesto terapéutico adicional se describe en este documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un vehículo compatible, agente aglutinante, agente de relleno, agente aromatizante de suspensión, agente edulcorante, agente de desintegración, agente de dispersión, agente tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, un agente humectante, agente anti-formación de espuma, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, usando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington Pharmaceutical Sciences, 20ª edición (2000), un recubrimiento de película se proporciona alrededor de la formulación del compuesto de Fórmula I-VI. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de una partícula y algunas o todas las partículas del compuesto están recubiertas. En ciertas realizaciones, todas o algunas de las partículas de un compuesto descrito en el presente documento son microencapsulada. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto descrito en el presente documento no están microencapsuladas y están sin recubrir.

[0354] Un inhibidor de ASBT (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-VI) se utiliza en la preparación de medicamentos para el profiláctico y/o terapéutico de la colestasis o una enfermedad hepática colestásica. Un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en este documento en un individuo en necesidad de tal tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contiene al menos un inhibidor de ASBT descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho individuo.

Proceso de selección

[0355] En ciertas realizaciones se prevén en el presente documento procesos y kits para la identificación de compuestos adecuados para el tratamiento de la colestasis o una enfermedad hepática colestásica. En ciertas realizaciones, proporcionados en este documento son ensayos para identificar compuestos que inhiben selectivamente ASBT por:

a. proporcionar células que son un modelo de las células intestinales;
b. contactar con las células con un compuesto (por ejemplo, un compuesto tal como se describe en el presente documento);
c. detectar o medir el efecto del compuesto sobre la inhibición de la actividad ASBT.

[0356] En ciertas realizaciones, se proporcionan ensayos para la identificación de compuestos que son compuestos no sistémicos por

a. proporcionar células que son un modelo de la permeabilidad intestinal (por ejemplo, células Caco-2);
b. cultivar las células como una monocapa sobre soportes de plástico semi-permeables que están equipados en los pocillos de placas de cultivo de múltiples pocillos;
c. contactar con la superficie apical o basolateral de las células con un compuesto (por ejemplo, un compuesto tal como se describe en este documento) e incubar durante un período de tiempo adecuado;
d. detectar o medir la concentración del compuesto en ambos lados de la monocapa por espectrometría de masa de cromatografía líquida (LC-MS) y el cálculo de la permeabilidad intestinal del compuesto.

[0357] En ciertas realizaciones, los compuestos no sistémicos se identifican por ensayos de permeabilidad membrana artificial adecuadas paralelas (PAMPA).

[0358] En ciertas realizaciones, los compuestos no sistémicos se identifican mediante el uso de preparativos vasculares perfundidos aislados intestinales.

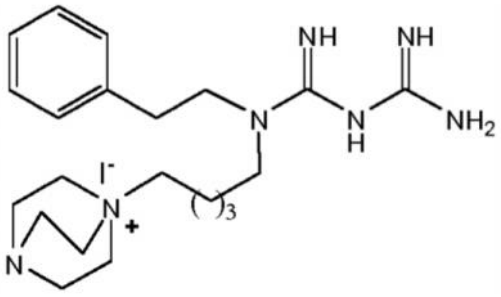
[0359] En ciertas realizaciones, se proporcionan ensayos para identificar compuestos que inhiben el reciclaje de sales de ácidos biliares por

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 este documento) y/o un ácido biliar radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C taurocolato) durante un período de tiempo adecuado;
c. lavado de las células con un tampón adecuado (por ejemplo, salina tamponada con fosfato);
d. detectar o medir la concentración residual del ácido biliar radiomarcado en las células.

EJEMPLOS

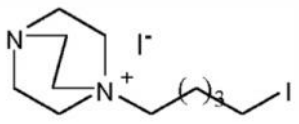
Ejemplo 1: Síntesis de 1-fenetilo-1-((1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanilo)pentilo)diamida imidodicarbonimídica, sal de yoduro

[0360]



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

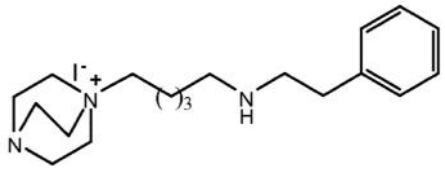
[0361]



[0362] 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano se suspende en THF. Diyodopentano se añade gota a gota y la mezcla se somete a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtra.

Paso 2: Síntesis de *N*-fenetilo-5-(1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanilo)-1-yodo pentano, sal de yoduro.

[0363]



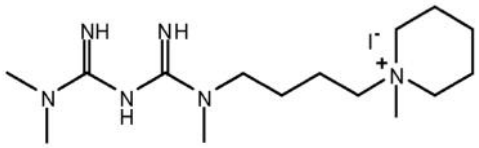
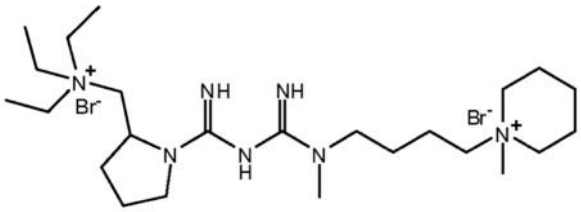
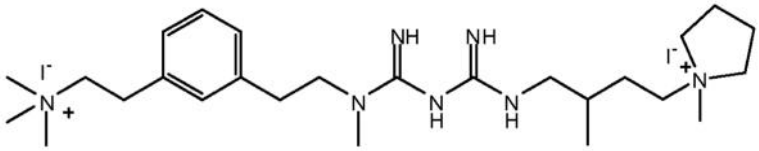
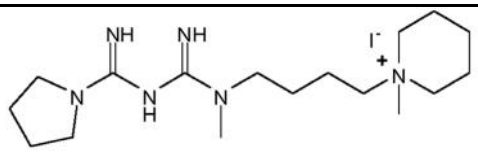
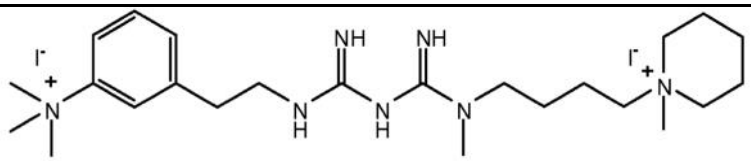
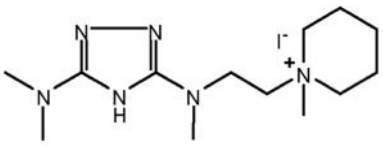
[0364] 5-(1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanilo)-1-yodo pentano, sal de yoduro se suspende en acetonitrilo. Se añade gota a gota fenetiloamina y la mezcla se somete a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtra.

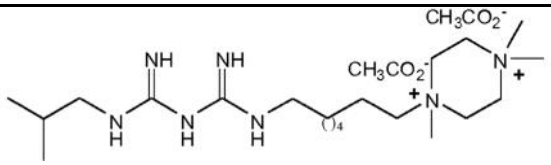
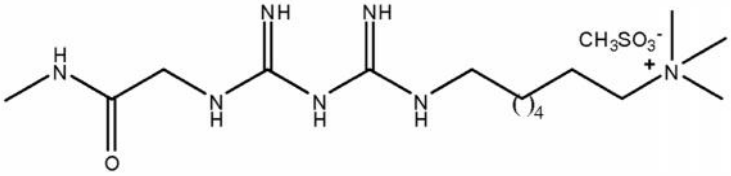
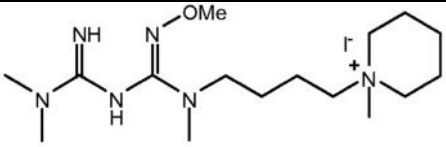
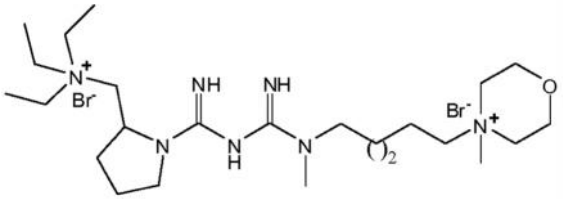
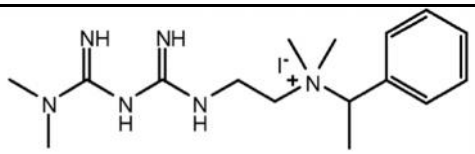
Paso 3: Síntesis de 1-fenetilo-1-((1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanilo)pentilo)diamida imidodicarbonimídica, sal de yoduro.

[0365] *N*-fenetilo-5-(1,4-diazabiciclo[2.2.2]octanilo)-1-yodo pentano, sal de yoduro se calienta con dicianodiamida en n-butanol durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida.

[0366] Los compuestos de la Tabla 1 se preparan utilizando los métodos como se describe aquí, y el uso de materiales de partida apropiados.

Tabla 1

Nº de Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Nº de Compuesto	Estructura
7	
8	
9	
10	
11	

Ejemplo 2: Ensayo *in vitro* para la inhibición de ASBT mediada por la absorción de ácidos biliares

[0367] Las células de riñón de cría de hámster (BHK) son transfectadas con ADNc de ASBT humano. Las células se sembran 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.

[0368] En el día del ensayo la monocapa de células se lava con 100 ml de tampón de ensayo. Se añade el compuesto de ensayo a cada pocillo junto con 6 mM [^{14}C] taurocolato en tampón de ensayo (concentración final de 3 min [^{14}C] taurocolato en cada pocillo). Los cultivos celulares se incubaron durante 2 h a 37°C. Los pocillos se lavaron con PBS. Se añadió fluido de recuento de centelleo a cada pocillo, se agitan las células durante 30 minutos antes de medir la cantidad de radiactividad en cada pocillo. Un compuesto de ensayo que tiene una actividad inhibidora significativa ASBT proporciona un ensayo en el que los bajos niveles de radiactividad se observan en las células.

Ejemplo 3: Ensayo *in vitro* para la secreción de GLP-2

[0369] Las células humanas NCI-H716 se utilizan como modelo para células L. Dos días antes de cada experimento de ensayo, las células se sembran en placas de cultivo de 12 pocillos recubiertos con Matrigel® para inducir la adhesión celular. En el día del ensayo, las células se lavaron con tampón. Las células se incubaron durante 2 horas con medio solo, o con compuesto de ensayo. El medio extracelular se ensayó en cuanto a la presencia de GLP-2. Los péptidos en el medio se recogieron por adsorción en fase inversa y los extractos se almacenaron hasta el ensayo. La presencia de GLP-2 se ensayó usando ELISA. La detección de aumento de los niveles de GLP-2 en un pocillo que contiene un compuesto de ensayo se identifica el compuesto de prueba como un compuesto que puede mejorar secreciones de GLP-2 de células L.

Ejemplo 4: Ensayo de biodisponibilidad *in vivo*

[0370] Los compuestos de ensayo se solubilizan en soluciones salinas. Ratas Sprague Dawley se dosifican a 2-10 mg/kg peso corporal por dosificación iv y oral. Muestras de sangre periférica se toman de la arteria femoral en períodos de tiempo seleccionados hasta 8 horas. Las concentraciones en plasma de los compuestos se determinaron por HPLC cuantitativa y/o espectrometría de masas. Los valores de aclaramiento y el AUC se determinan para los compuestos.

[0371] Para la dosificación oral, la biodisponibilidad se calcula también mediante la extracción de las muestras de plasma de la vena portal. Las cánulas son insertadas en la arteria femoral y la vena portal hepática para obtener estimaciones de la absorción total de fármaco sin eliminación en el hígado. La fracción absorbida (F) se calcula por

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

Ejemplo 5: Ensayo para determinar intraenterocitos ileales y los niveles de ácidos biliares luminales

[0372] Niveles de ácidos biliares ileales luminales en ratas SD se determinan por el lavado de una sección 3-cm de íleon distal con PBS estéril frío. Después de lavarse con PBS adicional, la misma sección del íleon se pesó y luego se homogeneizó en PBS fresco para la determinación de los niveles de ácido biliar de interenterocito. Un sistema LC/MS/MS se utiliza para evaluar el ácido cólico, DCA, LCA, ácido chnodeoxicólico, y los niveles de ácido ursodesoxicólico.

Ejemplo 6: Animal para determinar el efecto de la terapia en la colestasis o una enfermedad hepática colestásica

[0373] Modelo de ratón MdR2 knock out de la colestasis o ratas inducidas por enfermedad hepática colestásica (por tetracloruro de carbono/fenobarbital) se utiliza para probar las composiciones descritas en este documento. A los animales se administran por vía oral una composición que comprende un ASBTI tales como 100B, 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-(2-sulfoetilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-metilopropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadi azepina; o 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-[N-((R)-α-carboxi-4-hidroxibencilo)carbamoílometoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina.

[0374] La colestasis o enfermedad hepática colestásica se cuantifica por el ácido biliar total y bilirrubina en suero frente a ratones de control/ratas administradas con placebo. Ácidos biliares séricos/sales se determinaron por ELISA con anticuerpos específicos para cólico y CCDCA. Los niveles de bilirrubina en suero se determinan mediante ensayos de rutina automatizados. Alternativamente, los hígados de los ratones pueden ser cosechados y la patología del daño hepatocelular se pueden medir.

Ejemplo 7 Investigación de LUM001 admistrada por vía oral y 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutilo-7-(dimetiloamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepina-5-ilo]fenoxi]butilo]4-aza-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano metano sulfonato (Compuesto 100B) en los niveles de GLP-2 en plasma en ratas normales

[0375] Ratas macho HSD de 12 semanas de edad se mantuvieron en ayunas durante 16 h y se les da dosis oral de 0, 3, 30, 100 mg/kg de ASBTIs LUM001 o 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutilo-7-(dimetiloamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dióxido-1-benzotiepina-5-ilo]fenoxi]butilo]4-aza-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano sulfonato metano (sintetizado por Nanosyn Inc., CA, EE.UU.) en una mezcla de valina-pirrolidina en agua (n=5 por grupo). Las muestras de sangre en el volumen de 0,6 ml para cada punto de tiempo se toman de la vena caudal con un tubo capilar heparinizado 0, 1, 3 y 5 h después de la administración de compuestos y el nivel de plasma de GLP-2 se determinan. La aprotinina y 10 µl de inhibidor de DPP-IV por ml de sangre se utilizan para la conservación de la muestra de sangre durante centrifugación por 10 min y para el almacenamiento a -70°C o por debajo. GLP-2 (pM activo) se prueba por cualesquiera kits de ELISA disponibles en el mercado.

Ejemplo 8: Formulación de comprimidos

[0376] 10 kg de un compuesto de Fórmula I-VI se examina primero a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, 500 micras). 25 kg monohidrato de lactosa, 8 kg de hidroxipropilo-metilocelulosa, el compuesto proyectado de Fórmula I-VI y 5 kg de fosfato ácido de calcio (anhidro) se añaden a continuación a un mezclador adecuado (por ejemplo una mezcladora de tambor) y se mezcla. La mezcla se tamiza a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, 500 micrómetros) y se mezcla de nuevo. Alrededor del 50% del lubricante (2,5 kg, estearato de magnesio) se tamizó, se

añadió a la mezcla y se mezcló brevemente. El lubricante restante (2 kg, estearato de magnesio) se tamizó, se añadió a la mezcla y se mezcló brevemente. Los gránulos se tamizaron (por ejemplo, 200 micras) para obtener partículas de granulación del tamaño deseado. En algunas realizaciones, los gránulos se recubren opcionalmente con una liberación del fármaco de control de polímero tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilocelulosa, hidroxipropilo-metilocelulosa, metilocelulosa, o un copolímero de ácido metacrílico, para proporcionar una formulación de liberación prolongada. Los gránulos se llenan en cápsulas de gelatina.

Ejemplo 9: FORMULACIÓN PEDIÁTRICA

Formulación de comprimidos desintegrantes

[0377] El siguiente ejemplo describe una preparación a gran escala (100 kg) de un compuesto ASBTI de Fórmula I-VI (por ejemplo, LUM-001 o LUM-002).

Ingrediente activo (LUM-001)	2,5 kg
Monohidrato de lactosa NF	47,5 kg
Almidón pregelatinizado NF	18 kg
Celulosa microcristalina NF	17 kg
Croscarmelosa sódica NF	6,5 kg
povidona K29/32 USP	8,5 kg
	100 kg

[0378] Se pasa ASBTI (2,5 kg), monohidrato de lactosa NF (47,5 kg), almidón pregelatinizado NF (18 kg), celulosa microcristalina NF (17 kg), croscarmelosa de sodio NF (6,5 kg) y K29 povidona/32 U.S.P. (8,5 kg) a través de un tamiz de malla # 10. Se añade el material tamizado a un mezclador Collette 600. Se mezcla durante 6 minutos a baja velocidad, sin chopper. Se añade la mezcla directa de la etapa anterior a una mezcladora V-shell PK de 20 pie cúbicos (Modelo C266200). Se pasa estearato de magnesio NF (0,5 a 1 kg) a través de un tamiz de malla 10 en un recipiente adecuadamente preparado. Se añade aproximadamente la mitad del estearato de magnesio a cada lado de la mezcladora PK y se mezcla durante 5 minutos. Se añade la mezcla combinada de la etapa anterior a la prensa de comprimidos Kikusui para la compresión en comprimidos. El equipo de compresión puede ser equipado para hacer los útiles para el comprimido de 50 mg, 75 mg tableta y 100 mg del comprimido.

Ejemplo 10: COMPRIMIDO EFERVESCENTE

[0379] El ingrediente activo, citrato monosódico anhidro, bicarbonato sódico y aspartamo se mezclan juntos y se granulan con la adición de una solución de la polivinilpirrolidona en el alcohol. Los gránulos obtenidos después de la mezcla se secan y se pasan a través de un calibrador, y los gránulos resultantes se mezclan con el benzoato de sodio y los aromas. El material granulado se comprime en comprimidos usando una máquina alternativa equipada con troqueles de 20 mm.

[0380] Una máquina rotativa equipada con troqueles de 20 min también se puede utilizar para la formación de comprimidos.

Ingrediente activo	4,4 mg
Bicarbonato de sodio	20,5 mg
Monosódico anhidro citrato	20,6 mg
Aspartamo	1,25 mg
Polivinilpirrolidona	1,0 mg
Benzonato de sodio	1,5 mg
IFF 29G44 con sabor a naranja	0,5 mg
IFF 29M194 con sabor a limón	0,25 mg
Alcohol absoluto para la granulación	

Ejemplo 11: COMPRIMIDO MASTICABLE

[0381] Una solución de 40% (en peso) de Eudragit E100 en etanol se añadió con mezclado para el ingrediente activo y se mezcló hasta formarse gránulos. Los gránulos resultantes se secaron y luego se tamizaron a través de un tamiz de malla 16.

Ingrediente activo	4,0 mg
Eudragit E100	0,6 mg
Sorbitol: Grado de compresión directa	18,8 mg
Lactosa: Grado de compresión directa	15,6 mg
Croscarmelosa de sodio de tipo A	1,2 mg
Aspartamo	0,3 mg
Saborizante de anís	0,6 mg
Saborizante de mantequilla	0,6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Celulosa microcristalina	4.7 mg
(Avicel PH102)	
	47 mg

[0382] Los gránulos de principio activo y excipientes extragranulares se pusieron en un mezclador de cono y se mezclaron a fondo. La mezcla resultante se descargó del mezclador y se comprimió en una prensa de comprimidos rotatoria adecuada equipada con los punzones adecuados.

Ejemplo 12: COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE

[0383] El ingrediente activo se introduce en una instalación de lecho de aire fluidizado y una solución de etilcelulosa en etanol se pulveriza sobre la misma.

[0384] Los excipientes se tamizaron y el ingrediente activo recubierto se homogeneiza con los excipientes en un aparato de mezcla en condiciones secas.

[0385] La distribución y la formación de comprimidos se llevan a cabo en una máquina de compresión equipada con troqueles con un diámetro igual a 16 mm y un radio de curvatura igual a 20 mm.

[0386] La presión es de 15 kNewtons ±1. La dureza de los comprimidos obtenidos de este modo es de 50 Newtons ±5. El tiempo de disgregación en la boca es de 15 a 20 segundos.

Ingrediente activo (con etilcelulosa)	4,0 mg
polivinilpirrolidona reticulada	20,0 mg
Almidón	40 mg
Edulcorante	1,0 mg
Sabor	1,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
	67,0 mg

Ejemplo 13: FORMULACIÓN EN POLVO

[0387] Una mezcla pulverulenta de ingrediente activo y polividona (5 partes en peso) se granula con 7% de agua purificada (peso/peso).

[0388] Una premezcla se prepara con los siguientes constituyentes: calcio carbasalato (cantidad correspondiente a partes en peso de ácido acetilsalicílico); ácido cítrico anhidro (168 partes en peso); bicarbonato de sodio (232 partes en peso); lactosa (1500 partes en peso); citrato de magnesio (180 partes en peso); benzoato de potasio (250 partes en peso). La premezcla es entonces compactada en seco.

[0389] La mezcla en polvo de ingrediente activo y la premezcla se compacta en seco, y se mezclan los siguientes compuestos: aspartamo y aroma de vainilla artificial, que están en forma de polvo.

[0390] La mezcla de polvos se puede envasar directamente en sobres.

Ingrediente activo	4,0 mg
Polividona	0,2 mg
Carbasalato de calcio	2,6 mg
Ácido cítrica	6,7 mg
Bicarbonato de sodio	9,3 mg
Lactosa	60 mg
Citrato de magnesio	7,2 mg
Benzoato de potasio	10 mg
	100 mg

Ejemplo 14: CARAMELO GOMOSO

[0391] Aproximadamente 50 libras de agua caliente se mezclan con aproximadamente 50 libras de gelatina en el tanque de mezcla, para formar 100 libras de compuesto de gelificación que tiene una mezcla homogénea 50/50 de agua y gelatina. Aproximadamente 0,1% a 10% de bisulfato de sodio en peso se añade al compuesto de gelificación para reducir el pH del compuesto de gelificación a aproximadamente 3,5.

[0392] En el recipiente demezcla, el compuesto gelificante se mezcla con aproximadamente 6 lbs de agua, 38,3 libras de sacarosa, y 50 libras de jarabe de maíz para formar la suspensión de caramelo. Si el ingrediente activo no es un medicamento sensible al calor, el ingrediente activo se añade a la suspensión de caramelo antes de la cocción. aproximadamente 0,1% de citrato de sodio en peso se puede añadir a la suspensión de caramelo para mantener el pH de la suspensión a aproximadamente 3,0 a 3,5.

[0393] A continuación, la suspensión de caramelo se calienta a una temperatura de aproximadamente 180°F antes de ser pasado a través del depósito de tampón de almacenamiento, a la olla estática. En la olla estática, la suspensión de caramelo se calienta a una temperatura de aproximadamente 240°F a 245°F, la deshidratación de la suspensión a un brix de aproximadamente 78.

[0394] Después de cocinarse el caramelo, los caramelos cocidos se envían a la cámara vacía, donde el caramelo es deshidratado adicionalmente a un brix de aproximadamente 80. Después de dejar el vacío, el caramelo cocinado se coloca en el dosier donde se añade aproximadamente 1,5% de fresa aromatizante en peso y aproximadamente 1% de colorante de col roja en peso a los caramelos cocidos. Para equilibrar el saborizante, se añade aproximadamente 0,1% de ácido cítrico en peso y aproximadamente 0,1% de ácido láctico en peso del caramelo cocido.

[0395] Después de añadir el aromatizante y el colorante, el caramelo cocido se deposita en la máquina mogul y después se cura. Después de curarse los caramelos, se añaden a un tambor de volteo para separar cualquier almidón que se queda en la caramelos. A medida que los caramelos se tratan, aproximadamente 1% de aceite de coco fraccionado en peso y aproximadamente 1% de cera de carnauba en peso se vierte en el tambor para recubrir los caramelos para evitar que se peguen entre sí.

Ingrediente activo (5 mg)	5%
Ácido láctico	1%
Ácido cítrico	1%
Sacarosa	23,5%
Jarabe de maíz	50,0%
Gelatina	7%
Bisulfato de sodio	0,1% -10%
Saborizantes (naturales/artificiales)	1,5%
Colorante (naturales/artificiales)	1,0%

Ejemplo 15: FORMULACIONES LÍQUIDAS DE SABOR ENMASCARADO

[0396] Una composición farmacéutica acuosa de la presente invención se formula mediante la preparación de una mezcla de hidroxietilcelulosa disuelta en 50 mililoitros de agua purificada con 0,5 ml de agente aromatizante de naranja, con fosfato dibásico de potasio y fosfato de potasio monobásico añadido (de una mezcla de agua caliente). Después, se añaden 4,0 mg de ingrediente activo y se mezcla hasta que se disuelva. Se añade hidróxido de sodio para ajustar el pH a desde aproximadamente 6,7 a aproximadamente 6,9.

Ingrediente activo	4,0 mg
Hidroxietilcelulosa	10 mg
Fosfato dibásico de potasio	4,5 mg
Fosfato de potasio monobásico	4,5 mg
Hidróxido de sodio	0,1 ml
Aroma de naranja	0,5 ml
Agua purificada	50 ml

[0397] Las formulaciones orales líquidas alternativos se proporcionan a continuación. Para cada una de las

formulaciones siguientes, puede añadirse un edulcorante de 0,5% a 2%, tal como sucralosa, manitol, sacarosa y/o un agente aromatizante de 0,5% a 2%, tal como uva, cereza, goma de mascar, naranja, limón, fresa. Glicol de polipropiloeno se puede sustituir con uno de los PEGs.

Ingredientes	Concentración
LUM001	0,02 a 4 mg/ml
Propiloenglicol	10 a 300 mg/ml
Agua, c.a a	1 ml
LUM001	0,02 a 4 mg/mL
PEG200 (o 300, 400, 600)	10 a 300 mg/mL
Agua, c.a a	1 ml

Ingredientes	Concentración
LUM001	0,02 a 4 mg/mL
Propiloenglicol	10 a 300 mg/mL
Laurilo Sulfato de Sodio	1 a 10 mg/mL
Agua, cantidad suficiente hasta	1 ml

Ingredientes	Concentración
LUM001	0,02 a 4 mg/mL
Propiloenglicol	10 a 300 mg/mL
poloxámero 188	1 a 10 mg/mL
Agua, cantidad suficiente hasta	1 ml

Ejemplo 16: FORMULACIÓN DE SOBRE

[0398] La siguiente formulación se utiliza para producir una bolsita para uso pediátrico. Un edulcorante de 0,5% a 2%, tal como sucralosa, manitol, sacarosa y/o un agente aromatizante de 0,5% a 2%, tal como uva, cereza, chicle, naranja, limón, se puede añadir de fresa. El azúcar y el laurilo sulfato de sodio se pueden intercambiar con otros tensioactivos.

Ingredientes	Concentración
LUM001	0,05 a 10 mg
Diluyente soluble	10 a 500 mg
Azúcar	10 a 250 mg
Sulfato de laurilo sódico	5 a 50 mg
Agente saborizante	10 a 100 mg

Ejemplo 17: ESTUDIO ANIMAL

[0399] Preparación de animales. Ratas macho grasas diabéticas Zucker (ZDF/GmiCrl-fa/fa) se adquirieron de Charles River (Raleigh, NC) y se alojaron en condiciones controladas (12:12 ciclo luz-oscuridad, 24°C y 50% de humedad relativa) con acceso libre a la alimentación de roedores (Purina 5008, Harlan Teklad, Indianapolis, IN). Todas las ratas llegaron a siete semanas de edad (± 3 días). Después de un período de aclimatación de una semana, las ratas se anestesiaron con isoflurano (Abbott Laboratories, ILO) y se recogieron muestras de sangre de la cola de la vena a las 9.00 y sin ayuno. Los niveles de glucemia se midieron utilizando un glucómetro (Bayer, Leverkusen, Alemania). Con el fin de asegurar grupos de tratamiento equilibrados, ratas ZDF se asignaron a seis grupos de tratamiento basados en la glucosa de línea de base: vehículo (0,5% de HPMC, 0,1% de Tween80) y cinco dosis de 264W94 (0,001, 0,01, 0,1, 1, 10 mg/kg). Todos los tratamientos se administran a través de una sonda oral dos veces al día y los animales fueron seguidos durante dos semanas con muestras de sangre de vena de la cola al final de cada semana a las 9.00 y sin ayuno. Se recogieron muestras fecales durante 24 horas durante la segunda semana de tratamiento.

[0400] Medición de parámetros de química clínica. Ácidos no esterificados (NEFA) grasos, ácidos biliares y ácidos biliares en la extracción fecal se midieron usando el analizador químico clínico Olympus AU640 (Beckman Coulter, Irving, TX).

[0401] Cambios en excreción de ácidos biliares fecales y concentraciones de ácidos biliares en plasma La administración oral de 264W94 incrementó dependientemente de la dosis los ácidos biliares en las heces.

Concentraciones de ácidos biliares fecales fueron elevadas hasta 6,5 veces con un ED_{50} de 0,17 mg/kg, en comparación con las ratas tratadas con vehículo. NEFA fecal también se aumentó ligeramente en ratas tratadas con 264W94. En contraste, las concentraciones de ácidos biliares en plasma se redujeron de forma dependiente de la dosis en ratas tratadas con 264W94. Véase la **FIGURA 1.**

[0402] Niveles de ácidos biliares en plasma de ratas ZDF después de la administración de dosis ascendentes de SC-435 y LUM002. A ratas macho ZDF (n=4) se les administró vehículo, SC-435 (1, 10 o 30 mg/kg) o LUM002 (0,3, 1, 3, 10 o 30 mg/kg) por sonda oral dos veces al día durante 2 semanas. Los niveles de ácido biliares en plasma se determinaron al final de la segunda semana. Los niveles de ácidos biliares en plasma se redujeron para todas las dosis de SC-435 y LUM002. Los datos se expresan como valores medios ± SEM. Véase **FIGURA 2.**

Ejemplo 18

Estudio de animales en la duración de la acción y el tiempo hasta la aparición de la actividad ASBTI de una dosis oral única de LUM001 en ácidos biliares en suero totales postprandial en perros beagle

Compuesto de ensayo: LUM001-Forma I

[0403] Preparación y administración de la dosificación: LUM001 se disolvió en agua a concentraciones que requerían la administración de 0,2 ml/kg de solución. Las soluciones se colocaron en cápsulas de gelatina, Torpac Inc., tamaño 13 lote 594, East Hanover NJ, y se administraron por vía oral.

[0404] Los perros: perros beagle macho se obtuvieron de Covance Research Products, Cumberland VA o Marshall Farms EE.UU., Inc., North Rose Nueva York. Un total de 20 perros, de 1 a 5 años de edad, 6,8 a 15,6 kg de peso corporal, se utilizaron en estos experimentos. Los perros estaban condicionados a un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad y se mantienen en una restricción de la alimentación de 1 hora por día de acceso a los alimentos (Richman Standard Certified Canine Diet #5007, PMI Nutrition, Inc., St. Louis MO) de las 7.00 hasta las 8.00. Fueron entrenados para comer una comida especial dentro de los 20 minutos después de presentarse (1 lata. 397g, de Evanger's 100% Beef for Dogs, Evanger's Cat Food Co., Inc., Wheeling IL, se mezcla con 50 g de queso cheddar.).

[0405] Medida de ácidos biliares séricos totales (SBA): SBA se midió mediante un ensayo enzimático. Valores SBA se expresan como µg de ácidos biliares totales/ml de suero.

[0406] Los experimentos de control para estimar la subida y la duración de la elevación en ácidos biliares séricos sistémicos: El trabajo previo demostró que la SBA de perros beagle se eleva a un nivel de pico una hora después de la alimentación de la comida se ha descrito anteriormente, y se mantiene en una meseta durante 4 horas y luego se disminuye. Para estimar los detalles de esta meseta, se les dio a 6 perros una comida de prueba y muestras de sangre para la medición de SBA se recogieron a -30, 0, 30, 60, 65, 70, 80, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 1410 y 1440 minutos desde el momento de la alimentación. Cualquier alimento restante se eliminó 20 min después de que se presentó por primera vez a los perros. Para establecer un método para extender la meseta elevada de SBA, se les dio a 6 perros la comida a 0 h y una comida adicional de tamaño 1/2 de nuevo 4 horas después de su primera comida. Las muestras de sangre se tomaron a las 0, 1, 2, 3, 4, 4,5, 6, 7 y 8 h. Las curvas de nivel de SBA vs tiempo obtenidos en estos experimentos se utilizaron como referencia para la determinación de tiempos de muestreo de sangre en los experimentos con LUM001. Siempre que sea posible, el diseño experimental permite, en experimentos con compuesto de prueba, cada perro sirvió como su propio control simultáneo, y el valor de SBA medio de 1 h sirvió como referencia a la que se compararon todos los demás valores medios.

[0407] Experimentos para medir el tiempo de inicio de la actividad de LUM001: LUM001 se administró a 0, 0,01, 0,05, 0,2 y 1 mg/kg, p.o. a los perros, n=6, 1 h después de la alimentación de la comida experimental estándar. Se tomaron muestras de sangre para medidas SBA a -30, 0, 30, 60, 65, 70, 80, 90, 120 y 180 minutos desde el momento de la alimentación. Cada perro sirvió como su propio control, y la media de los niveles de SBA se compararon con el nivel medio de la SBA en 60 minutos.

Tabla 1. Inicio de la actividad de LUM001 en ácidos biliares de suero de perro

Suero de ácidos biliares (µg/ml)										
SD-5613 Tiempo (min)	**Agua, n=6**		**0,01 mg/kg, n=6**		**0,05 mg/kg n=6**		**0,2 mg/kg n=6**		**1 mg/kg, n=6**	
-30	**Media**	**Sem**	**Media**	**Sem**	**Media**	**Sem**	**Media**	**Sem**	**Media**	**Sem**
0	2,2	0,3	1,5	0,1	1,4	0,1	2,4	0,5	2,1	0,2
30	20	0,3	1,4	0,1	2,1	0,6	1,9	0,2	2,8	0,4
60	6,9	2,1	5,8	2,5	6,8	2,3	9,1	2,1	7,6	1,8
65	17,8	3,2	14,6	2,8	10,4	1,2	19,1	2,7	13,8	1,4
70	16,6	3,6	13,9	2,4	12,2	1,7	14,9	1,7	13,5	1,4
80	16,2	1,9	14,1	2,2	12,0	1,6	16,7	2,3	15,4	1,8
90	16,1	2,3	12,8	1,8	10,0	1,3	14,3	2,2	12,1	1,4
120	15,2	2,8	11,0	2,0	8,8	1,6	9,8*	0,6	7,4*	1,2
180	15,5	3,6	10,8	1,7	6,5*	1,2	4,8*	0,3	3,0	0,1
	14,7	3,1	11,0	1,6	6,5*	1,2	4,0	0,6	2,6	0,2
Todos los animales se alimentaron a los 0 minutos y se dosificaron en 60 minutos. *=P <0,05 en comparación con 60 minutos valor en la misma curva mediante la prueba t de dos muestras emparejadas de dos colas.										

[0408] Los experimentos para medir la duración de acción de LUM001: En los perros una sola comida experimental produce un aumento postprandial en SBA que se eleva a un pico a 1 hora después de la alimentación y constante durante 3 horas adicionales. Los experimentos anteriores (2) indican que LUM001 permanece activo durante más de 4,5 horas. Para medir la duración de la acción de un inhibidor de ASBT utilizando niveles de SBA postprandiales requiere que en la situación de control de los niveles de SBA permanecen elevados y constantes durante todo el período de acción de compuesto, o que el compuesto se administre antes de que se produce la subida postprandial, y permanecen activo en el sistema digestivo vacío durante largos períodos antes de alimentación. Por consiguiente, se utilizaron dos métodos alternativos para proporcionar una ventana de elevación SBA constante que podría utilizarse para medir la duración de acción de los inhibidores de ASBT.

[0409] Método 1: Dos comidas para elevación extendida SBA: LUM001 se administró a 0,05 y 0,2 mg/kg, p.o. a 6 perros 1 h después de la alimentación de una comida. A las 4 horas después de ofrecerse la comida, se ofreció una segunda comida de 1/2 el tamaño de la primera comida. También se consumió tan rápida y completamente como la primera comida, y proporciona una meseta SBA constante prolongada. Se tomaron muestras de sangre para la medición de SBA en 0, 1, 1,5, 2, 4, 4, 5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 y 8 horas desde el momento de ofrecer la primera comida. Niveles de SBA medios se compararon con el nivel SBA medio a 1 hora, sirviendo cada perro como su propio control. El final de la actividad se consídora que se produce en el punto de tiempo en el que el valor medio SBA no es significativamente inferior que el valor medio de 1 h.

Tabla 2. Duración de la acción de LUM001 en ácidos biliares de suero de perro 1

Ácidos biliares de suero de (µg/ml)						
SD-5613 Tiempo (h)	**Agua, n=6**		**0,05 mg/kg, n=6**		**0,2 mg/kg, n=6**	
0	**Media**	**SEM**	**Media**	**SEM**	**Media**	**SEM**
1	2,5	0,5	1,4	0,1	1,3	0,1
1,5	13,1	1,3	92	1,8	11,1	1,5
2			9,6	20	9 1	0,6
3	14,6	1,2	6,7	06	3,8*	04
4	14,4	1,7				
4,5	14,8	1,2	5,1*	0,7	2,5*	04
5	16,6	1,5	64	0,7	3,3*	06
6	15,8	2,0	70	0,7	3,1*	0,4
7	15,5	2,1	70	09	3,6*	0,7
8	144	25	74	08	3,9*	0,5
	13,3	1,5	6,5	1,1	5,8*	08

[0410] Todos los animales fueron alimentados con una comida completa en 0 horas, dosificado por vía oral con el compuesto en 1 hora y luego alimentados con una comida adicional de un medio a las 4 horas. *= p<0,05 en comparación con el valor medio de la misma curva en 1 hora mediante la prueba t de dos muestras apareadas de dos colas.

[0411] Método 2: Una comida e intervalo extendido entre dosificación y alimentación: Como alternativa, 6 perros fueron dosificados con agua o LUM001, a 0,05 mg/kg, p.o. en 1,5 horas antes de alimentarse, o 0,05, o 0,2 mg/kg, a las 2 horas antes de la alimentación. Esto movió la meseta elevada SBA en el tiempo desde el punto de dosis. Se tomaron muestras de sangre para la medición de SBA inmediatamente antes de la dosificación (0 o 0,5 h), en la alimentación (2 h), 2,5, 3, 4 y 5 horas después de la alimentación. Esto permitió la detección de actividad a 5,5 y 6 horas después de la dosificación sin la alimentación de los perros una segunda vez. Niveles de SBA medios se compararon con los correspondientes niveles medios de SBA en los controles tratados con agua. El final de la actividad se consídora que se produce en el primer momento en el que el valor medio SBA no es significativamente menor que el control correspondiente valor medio.

Tabla 3. Duración de la acción de LUM001 en ácidos biliares de suero de perro II

Suero de ácidos biliares (μg/ml)								
Tiempo de dosificación Tiempo de alimentación	**2 h**		**0,5 h 2 h**		**0 h 2 h**		**0 h 2 h**	
SD-5613 Tiempo (h)	**Agua, n=6 Me Media**	**SEM**	**0,05 mg/kg, n=9 Media**	**SEM**	**0,05 mg/kg, n=9 Media**	**SEM**	**0,2 mg/kg, n=6 Media**	**SEM**
0					1,7	0,1	1,3	0,1
0,5			1,8	0,3				
2	2,0	0,3	1,7	0,1	2,0	0,5	1,7	0,3
2,5	6,9	2,1	2,5	0,6				
3	17,8	3,2	9,7	2,6	0,9*	1,4	4,1*	0,6
4	15,5	3,6	124	2,0	10,8		6,5*	0,8
5	14,7	3,1	11,6	2,4	10,6	0,9	7,9*	1,1
*** = p<0,05 vs tratamiento de agua mediante la prueba t de dos muestras de dos colas sin asumir la igualdad de varianzas.**								

[0412] Conclusión: En el modelo SBA de perro, la dosis ED_{50} (0,2 mg/kg) de LUM001 administrado por vía oral 1 hora después de que la alimentación redujo significativamente los niveles de ácidos biliares en suero dentro de los 30 minutos de la dosificación, y estos niveles se mantuvieron significativamente reducidos durante al menos 6 horas. En comparación, una dosis umbral de 0,05 mg/kg redujo significativamente los niveles de SBA dentro de aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosificación pero la disminución significativa no se mantuvo más allá de 3 horas después de la dosificación. El aumento de la dosis por encima del nivel ED_{50} de 1 mg/kg no acortó el tiempo de inicio para descenso de SBA significativo y todavía sufrió una supresión máxima durante 2 horas después de la dosificación. Cuando LUM001 se administró 2 horas antes de la alimentación, una dosis de 0,2 mg/kg se requirió para producir un efecto significativo que se mantuvo durante al menos 2-3 horas después de la alimentación. Los resultados de estos estudios indican que la presencia de alimentos en el tracto GI tiene un impacto significativo sobre la actividad dinámica farmacológica del inhibidor de ASBT, lo más probable mediante la alteración del tiempo de residencia del fármaco en el intestino delgado.

Ejemplo 19

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, y el estudio farmacodinámico de dosis orales múltiples crecientes de LUM001 en sujetos sanos

[0413] Este estudio de fase 1 fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de múltiples dosis orales crecientes de LUM001 en sujetos adultos sanos. Este estudio se realizó en un solo centro. Hubo 13 paneles de dosificación LUM001: 10, 20, 60, 100, y 20 mg cada mañana (qAM)(2)(es decir, el régimen se puso a prueba una segunda vez en el estudio), 5 mg cada noche (qPM), 0,5, 1,2,5, 5, 2,5 (2), 5 (2), y de 0,5 a 5 mg titulación de la dosis qAM. La mayoría de los paneles de dosificación incluyen los sujetos tratados con placebo correspondiente. Mostrados en los gráficos son los datos de los grupos de dosificación 0,5 (n=16), 1,0 (n=8), 2,5 (n=8), 5,0 (n=8) y 10 (n=8) mg.

[0414] Para paneles de dosificación qAM, LUM001 o placebo se administró cada día del período de tratamiento (28 días) inmediatamente antes de la comida de la mañana aproximadamente a las 08:00 y tras la extracción de cualquier trabajo de sangre necesario.

[0415] Análisis de ácidos biliares en suero (SBA): En el día -1, se extrajo sangre para SBA de línea base en aproximadamente 30 minutos antes y después del desayuno y 30 minutos después de la comida y la cena. Durante el período de tratamiento, las muestras se obtuvieron en los días 2, 14 y 28 (resultados a los 14 días se presentan en la **Figura 3)** a -30, 30, 60 120, y 240 minutos después de cada una de las 3 comidas diarias para el análisis. Para cada muestra, aproximadamente 3 ml de sangre venosa se recogieron mediante punción venosa o bloqueo de

solución salina.

[0416] SBA se analizaron como parte del análisis clínico de rutina de las muestras de suero recogidas en cada punto de tiempo.

[0417] Análisis de ácido fecal biliar: Se recogieron muestras fecales de todos los paneles excepto el panel de ajuste de la dosis, 2,5 (2) y 5 mg (2), en los días 9 a 14 y 23 a través de 28 (datos mostrados en la **FIGURA 4)**. Excreciones de FBA de veinticuatro horas se cuantificaron por Pharmacia para Días 9 a 14 y 23 a través de 28. Las heces se recogieron en un recipiente de recogida de 24 horas a partir de las 08:00 y terminando 24 horas más tarde. Este procedimiento se siguió en los días 9 a 14 y 23 a 28, con nuevos contenedores de recogida emitidos para cada período de 24 horas. El peso de cada colección fecal de 24 horas se registró en el CRF. Las muestras se almacenaron en recipientes de 24 horas, se congelaron aproximadamente a -80°C antes del análisis.

[0418] Una parte alícuota de cada muestra fecal de 24 horas se recogió en los Días 23 a 28 se combinó, se homogeneizó, y se analizó para concentraciones de las especies de ácidos biliares por ANAPHARM. Las especies de ácidos biliares fecales evaluados incluyen ácido quenodeoxicólico, ácido cólico, ácido desoxicólico y ácido litocólico.

[0419] Conclusión: Los resultados mostraron una reducción significativa de los ácidos biliares en suero y aumento significativo de los ácidos biliares fecales.

Ejemplo 20

Estudio pediátrico para examinar la eficacia de ASBTI en la reducción de los ácidos biliares en suero en pacientes pediátricos

[0420] LUM001 se ha administrado a cuarenta pacientes menores de 18 años de edad. La siguiente tabla muestra las características ejemplares de cinco niños que recibieron LUM001. El fármaco se administró una vez al día (QD) en la mañana durante catorce días. Los niveles de exposición sistémica de LUM001 se midieron en el día ocho y el fármaco se confirmó que era mínimamente absorbido por los niños. Estas dosis son similares a las que se utilizan para el tratamiento de niños con enfermedades colestásicas.

Tabla 4. Farmacocinética de LUM001 en sujetos pediátricos (estudio NB-00-02-014)

Número de sujetos	Tratamiento LUM001 (mg)	Sexo	Dosis µg/kg	Exposición media al fármaco en suero (ng/ml)
0309	1,0	MACHO	35,0	0,0
0304	1,0	MACHO	24,3	0,0
0308	1,0	MACHO	28,9	0,0
0410	2,5	HEMBRA	42,0	0,0
0510	5,0	MACHO	168,4	0,0

[0421] La eficacia de LUM001 se determinó midiendo ácidos totales biliares en suero después de ocho días de dosificación en niños y adolescentes menores de dieciocho años. Treinta minutos antes de la siguiente administración del fármaco, aproximadamente a las 8 de la mañana, se midieron los niveles de ácidos biliares en suero. El niño se había abstenido de alimento durante 12 horas antes de esta muestra proporcionando así un nivel de ayuno de ácido biliar suero. Después del desayuno, se midieron los ácidos biliares en suero hasta por los próximos 4 horas (8.00 a mediodía) y la concentración de ácidos biliares en suero pico observado. LUM001 se demostró que disminuye en general los niveles pico tanto en ayuno como post-prandial de los ácidos biliares en suero (véase tabla). En la siguiente tabla los pacientes tratados con placebo tenían un nivel medio de ácido biliar sérico en ayunas de 8,6 µmol/L y un nivel pico de ácido biliar en suero post-prandial de 11,9 µmol/L. Para los pacientes tratados con LUM001 los valores fueron de 6,5 µmol/L y 9,2, respectivamente, lo que representa un 24% y 23% de disminución (véase **Figura 5)**.

Tabla 5. Pico de SBA en ayunas y posprandial de mañana en sujetos pediátricos

	Pacientes									
	301	307	405	408	508	304	308	309	401	510
Dosis de fármaco (mg)	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	1	1	1	2,5	5
Ácidos biliares de suero en ayunas (µmol/l)	9,1	7,4	10,5	8,3	7,7	5,6	6,8	6,9	6,0	7,4
Pico post-prandial de la mañana (µmol/l)	11,9	10,7	13,1	13,4	10,4	8,4	9,3	10,0	6,8	11,3

Ejemplo 21

Ensayo clínico para examinar la eficacia de ASBTI en el tratamiento y/o alivio de los síntomas de la colestasis pediátrica o una enfermedad hepática colestásica pediátrica

[0422] Este estudio determinará la eficacia del tratamiento ASBTI en pacientes afligidos con colestasis pediátrica o una enfermedad hepática colestásica pediátrica.

[0423] Se incluyeron sujetos menores de 12, con diagnóstico clínico de colestasis o una enfermedad hepática colestásica. Los sujetos pueden ser diagnosticadas por síntomas tales como ictericia, prurito crónico, elevación total de ácido biliar en suero/bilirrubina.

[0424] Se excluyeron los sujetos que tienen enfermedad renal potencialmente mortal, enfermedad cardiovascular o anomalities congénitas.

[0425] A los sujetos se les administrará una dosis oral diaria de compuesto LUM001 formulado para la liberación en el íleon distal. Alternativamente, cualquiera de los siguientes compuestos pueden ser objeto del ensayo clínico: 264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-(2-sulfoetilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílo-metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-metilopropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílo)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoilmetoxi)2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; o 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-[N-((R)-α-carboxi-4-hidroxibencilo)carbamoílometoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina.

[0426] La variable principal es la proporción de sujetos, mostrando la resolución o mejora de los signos de referencia y los síntomas, por ejemplo, ictericia, niveles séricos de ácidos biliares/sales y/o bilirrubina, prurito.

Ejemplo 22

Ensayo clínico para examinar la eficacia de ASBTI en el tratamiento y/o alivio de los síntomas de la colestasis intrahepática familiar progresiva 1 (PFIC-1)

[0427] Este estudio determinará la eficacia de un ASBTI para el tratamiento en pacientes pediátricos que sufren de PFIC1.

[0428] Los pacientes genéticamente diagnosticados con anomalías en ATP8B1, ABCB11, o gen ABCB4 y que presentan PFIC-1 son elegibles para la inscripción.

[0429] Los criterios de inclusión incluyen prurito severo (mayor de grado II); no responde a ursodiol; hígado nativo; hallazgos genéticos o inmunohistoquímicos consistentes con PFIC1 o síndrome de Alagille; consentimiento informado; 12 meses de edad o mayores.

[0430] Los criterios de exclusión incluyen diarrea crónica que requiere fluido IV o intervenciones nutricionales; interrupción quirúrgica de la circulación enterohepática; o cirrosis descompensada (PT> 16s, alb <3,0 gr/dl, ascitis, terapia diurética, hemorragia varicosa, encefalopatía).

[0431] A los sujetos se les administró una dosis oral diaria de LUM001 formulado para la liberación en el íleon distal. Alternativamente, cualquiera de los siguientes compuestos pueden ser objeto de la prueba clínica: 264W94;

SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-(2-sulfoetilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-metilopropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencil]carbamoílo)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; o 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-[N-((R)-α-carboxi-4-hidroxibencilo)carbamoílo-metoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina.

[0432] Etapa 1 será un estudio de escalada de dosis durate 4 semanas para determinar dosis tolerada mínima de paciente. Dosis 1: 14 ug/kg/día durante 7 días; dosis 2: 35 ug/kg/día durante 7 días; dosis 3; 70 ug/kg/día durante 7 días; dosis de 4: 140 ug/kg/día durante 7 días.

[0433] Etapa 2 será un estudio cruzado doble ciego controlado con placebo. Los sujetos se asignaron al azar a dosis o placebo máximo tolerado durante 8 semanas, seguido por un descanso del fármaco de 2 semanas, y cruzado para recibir el régimen alternativo para 8 semanas.

[0434] La variable principal es la proporción de sujetos que muestran resolución o mejora de los signos de referencia y los síntomas, por ejemplo, ictericia, los niveles séricos de ácidos/sales y/o bilirrubina biliares, prurito.

Ejemplo 23

Ensayo clínico para examinar la eficacia de ASBTI en el tratamiento y/o alivio de los síntomas de colestasis intrahepática recurrente benigna o una enfermedad hepática colestásica (BRIC)

[0435] El propósito de este estudio consiste en determinar el efecto de una suspensión de ASBTI no sistémica en el tratamiento de BRIC. Una suspensión de liberación de pH ileal entérico de ASBTI también se puede administrar a un sujeto una vez al día.

[0436] Los pacientes pediátricos genéticamente diagnosticados con anomalías en gen ATP8B1, ABCB11, o ABCB4 y presentan colestasis no crónica pero recurrente o síntomas de enfermedad hepática colestásica se registrarán.

[0437] A los sujetos se les administró una dosis oral diaria de compuesto LUM001 formulado para la liberación en el íleon distal. Alternativamente, cualquiera de los siguientes compuestos pueden ser objeto de la prueba clínica: 264W94; SD5613; SAR548304B; SAHMR1741; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-(2-sulfoetilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílo)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-metilopropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílo)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxipropilo)carbamoílo]-4 hidroxibencilo}carbamoílo)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; o 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-[N-((R)-α-carboxi-4-hidroxibencilo)carbamoílometoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina. La variable principal es la proporción de sujetos que muestra resolución o mejora de señales de línea de base y los síntomas, por ejemplo, ictericia, niveles séricos de ácidos biliares/sales y/o bilirrubina, prurito.

Ejemplo 24

Ensayo clínico para probar la eficacia de ASBTI en el tratamiento y/o alivio de los síntomas de la nutrición asociada colestasis parenteral total o una enfermedad hepática colestásica (TPN-AC)

[0438] El propósito de este estudio consiste en determinar el efecto de una suspensión de ASBTI no sistémica en el tratamiento TPN-AC. Una suspensión de liberación de pH ileal entérico de un ASBTI también se puede administrar a un sujeto una vez al día.

[0439] Los pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de TPN-AC y síntomas asociados serán registrados.

[0440] A los sujetos se les administró una dosis oral diaria de compuesto LUM001 formulado para la liberación en el íleon distal. Alternativamente, cualquiera de los siguientes compuestos pueden ser objeto de la prueba clínica: 264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-(2-sulfoetilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílo metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-[(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxi-2-metilopropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo]carbamoílo)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-(N-{(R)-α-[N-((*S*)-1-carboxipropilo)carbamoílo]-4-hidroxibencilo}carbamoílometoxi)2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; o 1,1-dioxo-3,3-dibutilo-5-fenilo-7-metilotio-8-[N-((R)-α-carboxi-4-hidroxibencilo)carbamoílometoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina. La

variable principal es la proporción de sujetos que muestran resolución o mejora de los signos de referencia y los síntomas, por ejemplo, ictericia, los niveles séricos de ácidos biliares/sales y/o bilirrubina, prurito.

Ejemplo 25

Ensayo clínico para examinar la eficacia de LUM-001 en el tratamiento y/o alivio de los síntomas de la enfermedad FICI y síndrome Alagille

[0441] Los pacientes pediátricos que sufren de enfermedad FIC1 (n=15) y el síndrome de Alagille (n=20) de edad de 12 meses y mayores serán examinados.

[0442] Criterios de inclusión incluirán (1) prurito severo (≥ grado II) que no responde a la terapia farmacológica de rutina, (2) hígado nativo, (3) hallazgos genéticos o clínicos consistentes con la enfermedad FIC1 o hallazgos genéticos del síndrome de Alagille, y (4) consentimiento informado según sea apropiado.

[0443] Los criterios de exclusión incluyen (1) diarrea crónica que requiere fluido intravenoso específico o intervención nutricional para la diarrea y/o sus secuelas o (2) interrupción quirúrgica de la circulación enterohepática, (3) la cirrosis descompensada (PT> 16s, alb < 3,0 gr/dl, ascitis, terapia diurética, hemorragia varicosa, encefalopatía).

[0444] Etapa 1: 4 semanas de escalada de dosis de LUM-001 (dosis basadas en dosis adolescentes/de adultos) para determinar la máxima dosis tolerada de paciente. Dosis 1-14 µg/kg/día durante siete días; dosis 2-35 µg/kg/día durante siete días; dosis 3-70 µg/kg/día durante siete días; Dosis 4-140 µg/kg/día durante siete días.

[0445] Etapa 2: estudio cruzado doble ciego controlado con placebo. Aleatorizado a dosis máxima tolerada o placebo durante 8 semanas, seguido de lavado de 2 semanas, para recibir el régimen alternativo durante 8 semanas.

[0446] Posible Etapa 3 con la terapia de etiqueta abierta.

[0447] Punto final primario: seguridad y tolerabilidad de LUM-001.

[0448] Puntos finales secundarios: cambios en las puntuaciones de prurito, laboratorios clínicos, secreción de ácido biliar fecal, ácidos biliares de suero y suero 7α-hidroxi-4-colesten-3-ona (7αC4).

[0449] La evaluación de línea de base incluirá: genotipificación FIC1 o Jagged 1, historia completa y física, perfil clínico completo de laboratorio, colección de ácido biliar fecal de 72 horas, niveles séricos de ácidos biliares, marcador de síntesis de ácidos biliares (7αC4).

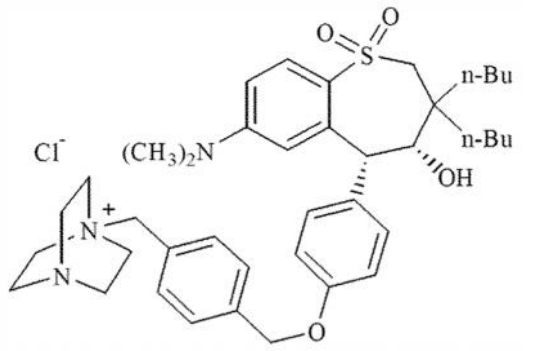
[0450] Etapa 1-Evaluaciones de línea de base (excepto la genotipificación, la historia y física) se repetirán a final de de cada período de tratamiento de 7 días. La puntuación de prurito será evaluada por los padres, el niño (si es posible) y por el médico al principio y al final de cada dosis.

[0451] Etapa 2-Evaluaciones de línea de base (excepto la genotipificación, la historia y física) se repetirán al final de cada período de tratamiento de 8 semanas.

[0452] LUM-001 ha demostrado ser bien tolerado en un estudio de dosis múltiple pediátrica: 2 semanas al día hasta 5 mg q.d. (39 sujetos tratados de 10 a 17 años de edad).

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende un inhibidor transportador de ácido biliar dependiente de apical sodio (ASBTI) que es



o una sal farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una enfermedad hepática colestásica pediátrica en un paciente pediátrico humano con edades comprendidas entre 0 y 18 años de edad.

2. Una composición para uso de la reivindicación 1 que trata prurito en el paciente.

3. Una composición para uso de la reivindicación 1 que trata hipercolemia pediátrica en el paciente.

4. Una composición para uso de la reivindicación 1 que disminuye el nivel de ácidos biliares en suero o ácidos biliares hepáticos en el paciente.

5. La composición para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición disminuye al menos el 20% de los ácidos biliares en suero o los niveles de ácidos biliares hepáticos en el paciente.

6. La composición para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la composición reduce xantoma, suero lipoproteína X, enzimas hepáticas, bilirrubina, ácidos biliares intraenterocitos/sales, o necrosis y/o daños a la arquitectura hepatocelular.

7. La composición para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición es una forma de dosificación apropiada para el tratamiento de un paciente pediátrico humano.

8. La composición para uso en la reivindicación 7, en la que la forma de dosificación se selecciona de una solución, jarabe, suspensión, elixir, polvo para reconstitución en forma de suspensión o solución, comprimido dispersable/efervescente, tableta masticable, caramelo gomoso, piruleta, congelado, trociscos, tiras delgadas orales, tableta de disolución oral, sobre, cápsula de gelatina blanda, y polvo oral o gránulos.

9. La composición para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la dosificación de ASBTI es de entre 10 µg/kg/día y 300 µg/kg/día.

10. La composición para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la dosificación de ASBTI es cualquier dosis de 14 µg/kg/día a 280 µg/kg/día.

11. La composición para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la dosificación de ASBTI es cualquier dosis de 14 µg/kg/día a 140 µg/kg/día.

12. La composición para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la dosis comprende entre 0,1 a 20 mg de ASBTI.

13. La composición para su uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la enfermedad hepática colestásica pediátrica es colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), PFIC de tipo 1, PFIC de tipo 2, PFIC de tipo 3, síndrome de Alagille, síndrome de Dubin-Johnson, atresia biliar, atresia biliar post-Kasai, atresia biliar hepática post-trasplante, colestasis post-trasplante hepática, post-hepática enfermedad hepática de trasplante asociado hepático, enfermedad hepática asociada a insuficiencia intestinal, ácido biliar mediado, colangitis esclerosante primaria infantil, síndrome de deficiencia de MRP2, colangitis esclerosante neonatal, colestasis obstructiva pediátrica, colestasis no obstructiva pediátrica, colestasis extrahepática pediátrica, colestasis intrahepática pediátrica, colestasis intrahepática primaria pediátrica, colestasis intrahepática secundaria pediátrica,

colestasis intrahepática benigna recurrente (BRIC), BRIC tipo 1, BRIC tipo 2, BRIC tipo 3, colestasis asociada a nutrición parenteral total, colestasis paraneoplásica, síndrome de Stauffer, colestasis asociada drogas, colestasis asociada a infección, o enfermedad de cálculos biliares.

14. La composición para su uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que la enfermedad hepática colestásica pediátrica se caracteriza por uno o más síntomas seleccionados de ictericia, prurito, cirrosis, hipercolemia, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, neumonía pulmonar, aumento de la concentración sérica de ácidos biliares, aumento de la concentración hepática de ácidos biliares, el aumento de la concentración sérica de bilirrubina, lesión hepatocelular, cicatrización del hígado, insuficiencia hepática, hepatomegalia, xantomas, malabsorción, esplenomegalia, diarrea, pancreatitis, necrosis hepatocelular, la formación de células gigantes, carcinoma hepatocelular, hemorragia gastrointestinal, hipertensión portal, pérdida de audición, fatiga, pérdida de apetito, anorexia, olor peculiar, orina oscura, heces ligeras, esteatorrea, retraso en el desarrollo, y la insuficiencia renal.

15. La composición para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que el paciente pediátrico humano está entre 6 meses a 12 años de edad.

16. La composición para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que menos de 10% de ASBTI se absorbe sistémicamente.

17. La composición para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que la composición comprende además un secuestrante o aglutinante de ácidos biliares.

FIG.1

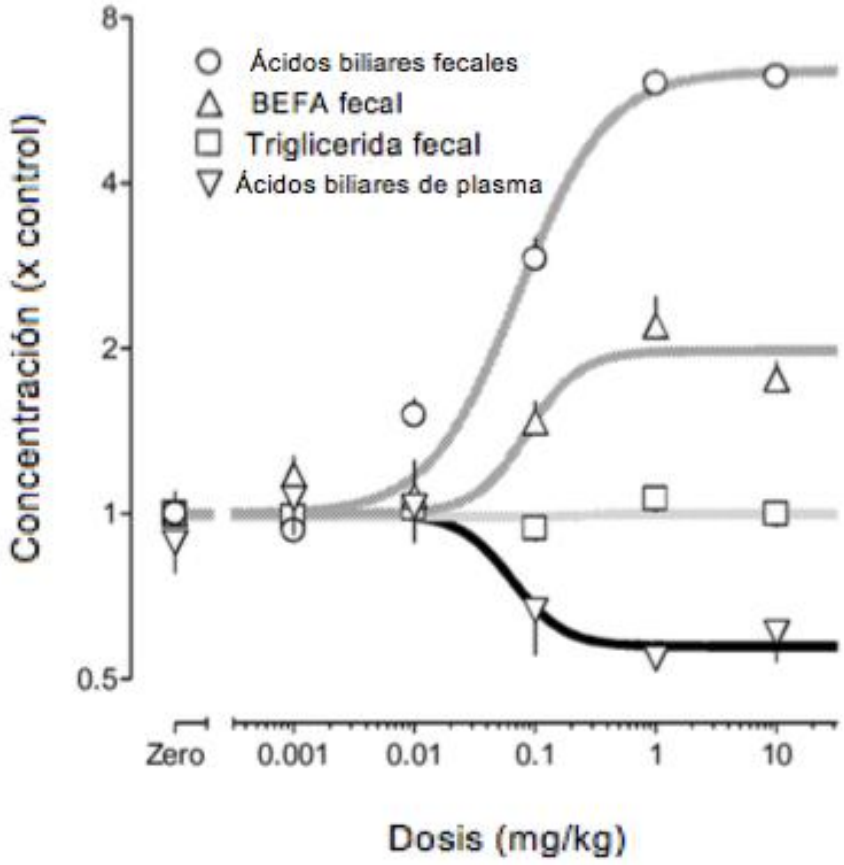

Ácidos biliares fecales
BEFA fecal
Triglicerida fecal
Ácidos biliares de plasma
Concentración (x control)
8
4
2
1
0.5
Zero
0.001
0.01
0.1
1
10
Dosis (mg/kg)

FIG.2

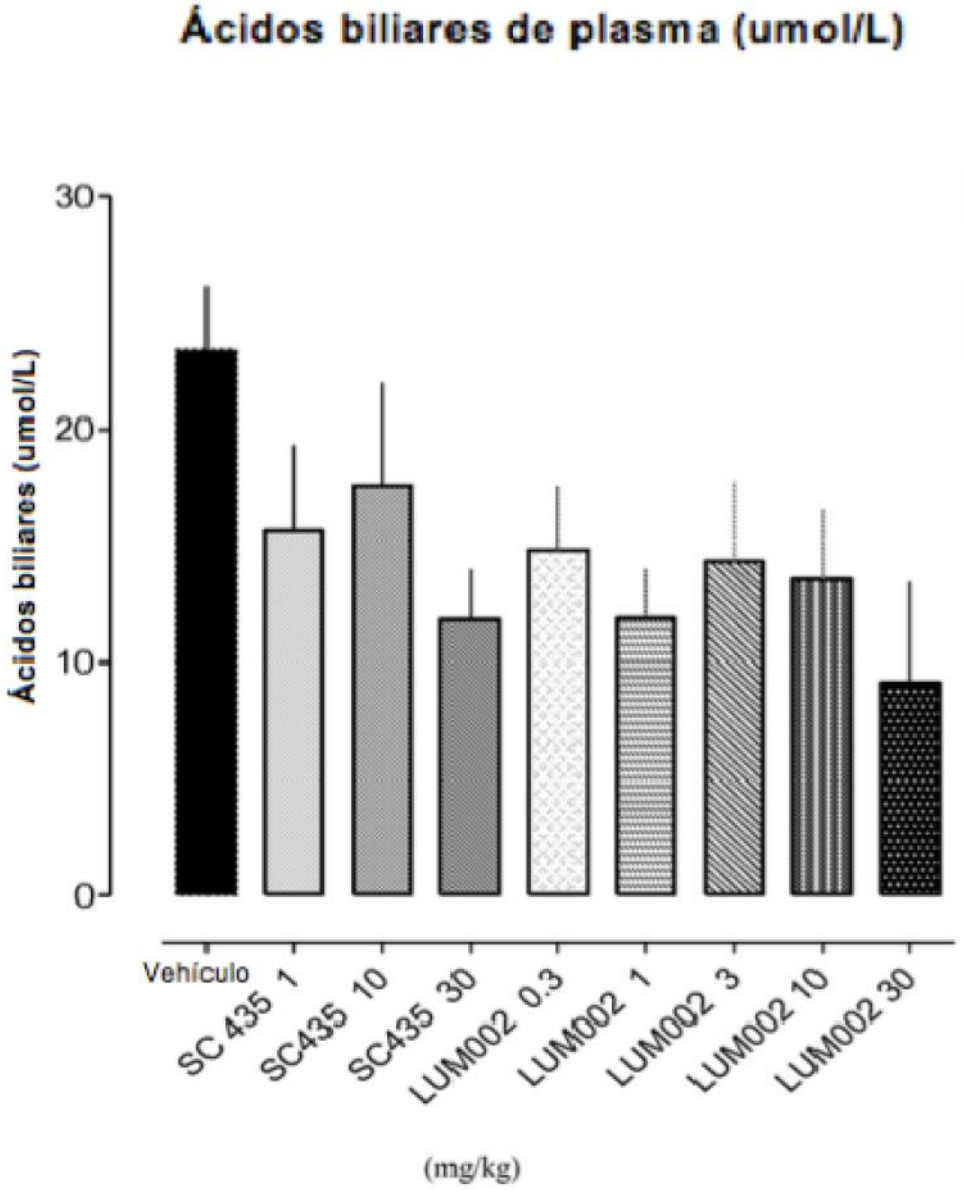
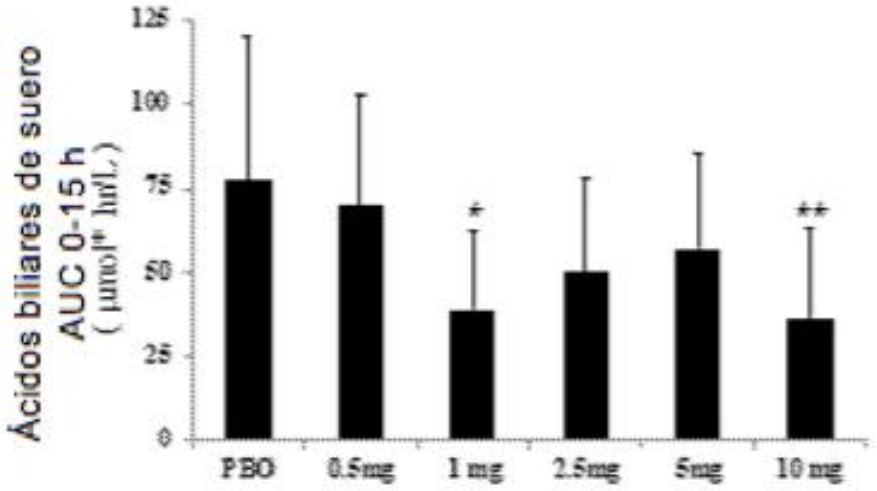

Ácidos biliares de plasma (umol/L)
Ácidos biliares (umol/L)
30
20
10
0
Vehículo
SC 435 1
SC435 10
SC435 30
LUM002 0.3
LUM002 1
LUM002 3
LUM002 10
LUM002 30
(mg/kg)

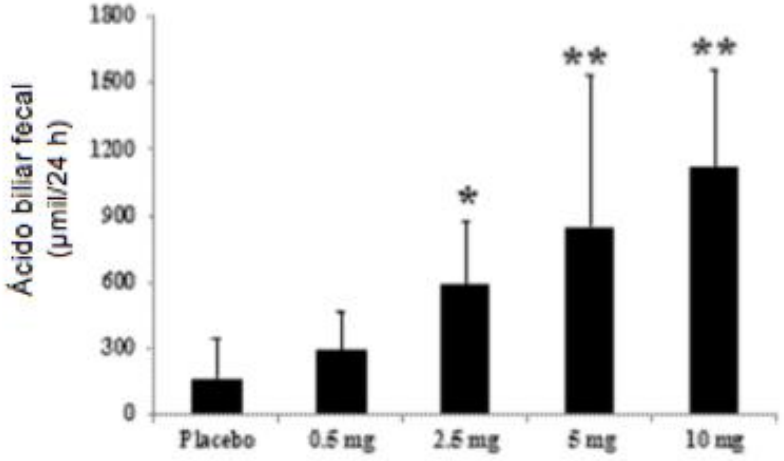
FIG.3



LUM001 disminuye ácidos biliares de suero AUC 0-15 h en estudio NB4-02-06-003

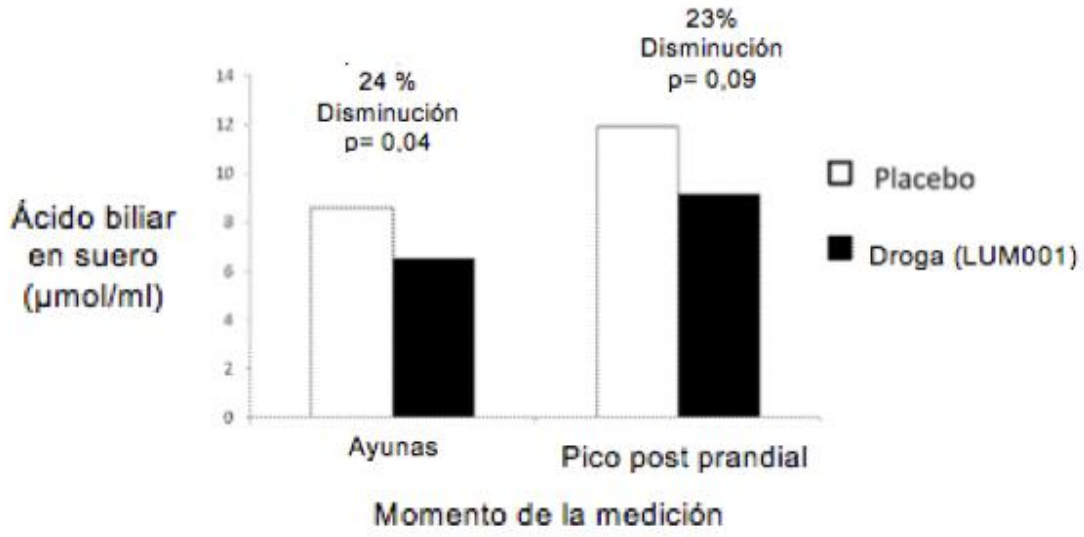
(medidos en el día 14; * p<0,05, ** p<0,01 en comparación al placebo

FIG.4



LUM001 incrementa los ácidos biliares fecales totales diarios medios en el estudio NB4-02-06-003 (medidos entre el día 23-28; * p<0,05, ** p<0,01 en comparación al placebo

FIG.5


23%
Disminución
p= 0,09
24 %
Disminución
p= 0,04
Ácido biliar
en suero
(µmol/ml)
14
12
10
8
6
4
2
0
Placebo
Droga (LUM001)
Ayunas
Pico post prandial
Momento de la medición