

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 943**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4995 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 31/7042 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2020 PCT/US2020/017970**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2020 WO20167981**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2020 E 20756251 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 3923970**

54 Título: **Métodos para aumentar el crecimiento en sujetos pediátricos con hepatopatía colestásica**

30 Prioridad:

12.02.2019 US 201962804523 P

20.06.2019 US 201962863904 P

30.09.2019 US 201962908431 P

07.11.2019 US 201962932015 P

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

21.10.2024

73 Titular/es:

MIRUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

989 E Hillsdale Blvd., Suite 300

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

JAECKLIN, THOMAS y

DORENBAUM, ALEJANDRO

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 982 943 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para aumentar el crecimiento en sujetos pediátricos con hepatopatía colestásica

5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 U.S.C. § 119(e) a Solicitud Provisional de EE.UU. N.º. 62/804,523, depositada el 12 de febrero de 2019, 62/863,904, depositada el 20 de junio de 2019, 62/908,431, depositada el 30 de septiembre de 2019, y 62/932,015, depositada el 7 de noviembre de 2019.

10

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente invención se refiere en general a compuestos para su uso en métodos para tratar o mejorar la hepatopatía colestásica. En particular, la invención se refiere a compuestos para su uso en métodos para aumentar el crecimiento en sujetos pediátricos que tienen hepatopatía colestásica mediante la administración de un Inhibidor del Transporte de Ácidos Biliares Dependiente de Sodio Apical (ASBTI).

15

FONDO

[0003] La hipercolelémia y las hepatopatías colestásicas son hepatopatías asociadas a una secreción biliar alterada (es decir, colestasis), asociada a menudo secundaria a la acumulación intracelular de ácidos/sales biliares en el hepatocito. La hipercolelémia se caracteriza por un aumento de la concentración sérica de ácidos biliares o sales biliares. La colestasis puede clasificarse clinicopatológicamente en dos categorías principales: colestasis obstructiva, a menudo extrahepática, y colestasis no obstructiva, o intrahepática. La colestasis intrahepática no obstructiva puede clasificarse a su vez en dos subgrupos principales: la colestasis intrahepática primaria, que es el resultado de una secreción biliar constitutivamente defectuosa, y la colestasis intrahepática secundaria, que es el resultado de una lesión hepatocelular. La colestasis intrahepática primaria incluye enfermedades como la colestasis intrahepática recurrente benigna, que es predominantemente una forma adulta con síntomas clínicos similares, y la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) tipos 1, 2 y 3, que son enfermedades que afectan a los niños.

20

25

30

[0004] Las hepatopatías colestásicas pediátricas afectan a un pequeño porcentaje de niños, pero su tratamiento genera costes sanitarios significativos cada año. Actualmente, muchas de las enfermedades colestásicas pediátricas requieren tratamientos invasivos y costosos, como el trasplante de hígado y la cirugía.

35

[0005] Malatack et al., informan de un régimen multidmg de 4-fenilbutirato, oxcarbazepina y maralixibat que controló los síntomas en dos hermanos con PFIC2. Se observó que para que se produjera una resolución completa de los síntomas, era necesario el uso de las tres dmg (Malatack JJ y Doyle D. A drug regimen for progressive familial cholestasis type 2. Pediatrics 2018; 141(1):e20163877). No se dispone de un tratamiento eficaz y menos invasivo que sea adecuado para la población pediátrica.

40

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0006] A continuación se describen diversos aspectos y realizaciones no limitantes de la invención.

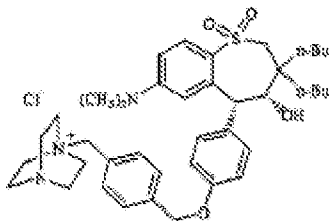
45

[0007] La presente invención proporciona un ASBTI para su uso en un método para aumentar el crecimiento en un sujeto pediátrico que tiene una hepatopatía colestásica, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del ASBTI, en el que el ASBTI es maralixibat o una sal alternativa farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 140 µg/kg/día a aproximadamente 2000 µg/kg/día.

50

[0008] En algunas realizaciones, el ASBTI es

55



60

(maralixibat),

o una sal alternativa farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

[0009] Las referencias a métodos de tratamiento en el resumen y la descripción detallada de la invención en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

[0010] En algunas realizaciones, la hepatopatía colestásica es la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), la atresia biliar, el síndrome de Alagille (ALGS) o cualquier afección colestásica pediátrica que resulte en un crecimiento, altura o peso por debajo de lo normal. En algunas realizaciones, la hepatopatía colestásica es la atresia biliar. En varias realizaciones, la hepatopatía colestásica es la PFIC. En diversas realizaciones, la PFIC se selecciona entre PFIC tipo 1, PFIC tipo 2 y PFIC tipo 3. En algunas realizaciones, la PFIC es PFIC tipo 2. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un gen con una mutación sin sentido invertida y ninguna mutación truncante. En algunas realizaciones, la hepatopatía colestásica es ALGS.

[0011] En diversas realizaciones, el ASBTI se administra una vez al día (QD). En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 140 µg/kg/día a aproximadamente 1400 µg/kg/día. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra dos veces al día (BID). En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 70 µg/kg a aproximadamente 700 µg/kg por dosis. En varias realizaciones, un aumento en el crecimiento se mide como un aumento en la puntuación Z de la altura o peso. En algunas realizaciones, la administración produce un aumento en la puntuación Z de la altura o peso de al menos 0,1 en relación con el valor basal. En algunas realizaciones, la administración resulta en un aumento en la puntuación Z de la altura o peso de al menos 0,25 en relación con el valor basal. En algunas realizaciones, la administración produce un aumento del crecimiento en el plazo de 1 año desde la primera administración del ASBTI. En varias realizaciones, el aumento en la puntuación Z de la altura o peso se mantiene durante un periodo de hasta 20 semanas. En algunas realizaciones, el aumento en la puntuación Z de la altura o peso se mantiene durante un período de hasta 2 años. En diversas realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento de la puntuación Z de altura o peso de forma dosis-dependiente.

[0012] En algunas realizaciones, la administración del ASBTI produce una reducción de un síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad de la hepatopatía colestásica que se mantiene durante al menos 10 semanas. En diversas realizaciones, la reducción de un síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad comprende una reducción de la concentración de sBA, un aumento de la concentración sérica de 7αC4, un aumento de una relación entre la concentración sérica de 7αC4 y la concentración de sBA (7αC4:sBA), una reducción del prurito, un aumento de una puntuación del inventario de calidad de vida, un aumento de una puntuación del inventario de calidad de vida relacionada con la fatiga, el aumento del crecimiento o una combinación de los mismos. En varias realizaciones, la reducción del síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad se determina en relación con un nivel basal.

[0013] En algunas realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento de la excreción de fBA. En diversas realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento dependiente de la dosis en la excreción de fBA. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis suficiente para dar lugar a un aumento de al menos 1,5 veces en la excreción de fBA en relación con la línea de base.

[0014] Estos y otros aspectos de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención, incluidas las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0015]

La **Figura 1** proporciona un diagrama esquemático que resume los efectos fisiológicos de la administración de maralixibat en un paciente. CYP7A1, colesterol 7α-hidroxilasa; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; FXR, receptor X famesoide.

La **Figura 2** muestra un esquema que proporciona una visión general de un régimen de dosificación utilizado en un estudio clínico abierto de seguridad y eficacia de fase 2 INDIGO (estudio clínico INDIGO) de maralixibat en niños con PFIC. El estudio clínico investigó la exposición a largo plazo a maralixibat.

Cada una de las **Figuras 3A-3F** proporciona resúmenes cuantitativos de los indicadores de respuesta medidos para seis respondedores que participaron en el estudio clínico INDIGO. Los seis respondedores fueron una niña de 3 años (**Fig. 3A**), un niño de 10 años (**Fig. 3B**), una niña de 6 años y hermana del niño de 10 años (**Fig. 3C**), una niña de 4 años (**Fig. 3D**), un niño de 3 años (**Fig. 3E**) y una niña de 1 año (**Fig. 3F**). Cada una de las **Figs. 3A-3F** proporciona tres gráficos de dispersión que representan los niveles de sBA (concentraciones), la puntuación de la gravedad del prurito y las puntuaciones del PEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY (PEDSQL) en función de la semana de estudio, respectivamente. La puntuación de la gravedad del prurito se midió según la puntuación clínica del rascado (CSS) y la puntuación de los resultados del prurito (ITCHRO). Cada una de las **Figs. 3A-3F** también proporciona un resumen de los cambios observados en los niveles de ALT (alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa), los niveles de bilirrubina y los niveles de C4 para cada respondedor.

La **Figura 4** representa un gráfico de dispersión que muestra el cambio de la puntuación Z de la altura con respecto al valor inicial a lo largo del tiempo para respondedores y no respondedores en el estudio clínico INDIGO. La disminución de la puntuación Z de la altura media en la semana 60 se debe a que un paciente no disponía de una medición para ese momento.

Las **Figuras 5A y 5B** muestran gráficos de dispersión de la concentración de ácidos biliares séricos (sBA) en el tiempo para los pacientes que participaron en el estudio clínico INDIGO. La **Fig. 5A** representa las concentraciones de sales biliares (BSEP, codificada por el gen *ABCB11*) en pacientes con mutaciones no truncantes de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP, codificada por el gen *ABCB11*). La **Fig. 5B** muestra las concentraciones de sBA a lo largo del tiempo en pacientes con mutaciones truncantes de BSEP. Las **Figs. 5A-5B** demuestran que las respuestas sBA difieren según el estado de mutación BSEP. Los círculos negros punteados indican la terminación. Los círculos blancos punteados indican el inicio de la dosis BID (280 µg/kg BID). En las **Figs. 5A y 5B**, las líneas correspondientes a los no respondedores están marcadas con una estrella.

La **Figura 6** muestra un diagrama de dispersión que representa las puntuaciones medias semanales de la picazón notificada por el observador (ITCHRO(OBS)) para los pacientes que participan en el estudio clínico INDIGO y que tienen mutaciones BSEP no truncantes. La **Fig. 6** demuestra que la respuesta de la ITCHRO(OBS) se mantuvo a lo largo de los años y que >50% (10/19) de los pacientes demostraron una reducción >1,0 pt. en la puntuación de la ITCHRO(OBS). Los círculos negros punteados indican la terminación. Los círculos blancos punteados indican el inicio de la dosis BID (280 µg/kg BID). El intervalo de la escala ITCHRO(OBS) es de 0 a 4. En la **Fig. 6**, las líneas correspondientes a los no respondedores están marcadas con una estrella.

La **Figura 7** muestra un gráfico de dispersión que representa la concentración sérica media de 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona (7 α C4 o C4) a lo largo del tiempo para los pacientes que participan en el estudio clínico INDIGO y que tienen mutaciones no truncantes de BSEP. La **Fig. 7** demuestra que los respondedores a la mutación BSEP no truncante mostraron aumentos significativos en la concentración de 7 α C4. Los círculos negros punteados indican la terminación. Los círculos blancos punteados indican el inicio de la dosis BID (280 µg/kg BID). El intervalo de la escala ITCHRO(OBS) es de 0 a 4. En la **Fig. 7**, las líneas correspondientes a los no respondedores están marcadas con una estrella.

La **Figura 8** proporciona un gráfico de dispersión que muestra la relación entre la concentración de 7 α C4 y la concentración de sBA (7 α C4:sBA) a lo largo del tiempo para los pacientes que participan en el estudio clínico INDIGO y que tienen mutaciones no truncantes de BSEP. La **Fig. 8** demuestra que los respondedores a la mutación BSEP no truncante tenían proporciones 7 α C4:sBA significativamente diferentes que los no respondedores. Dos pacientes que respondieron a la mutación no truncante BSEP mostraron un aumento de la relación 7 α C4:sBA tras la elevación de la dosis. Los círculos rellenos de negro indican la terminación. Los círculos blancos indican el inicio de la dosis BID (280 µg/kg BID). El intervalo de la escala ITCHRO(OBS) es de 0 a 4. En la **Fig. 8**, las líneas correspondientes a los no respondedores están marcadas con una estrella.

La **Figura 9** muestra un gráfico de barras que muestra el cambio medio desde el inicio hasta el día 6 y 7 en la excreción fecal de ácido biliar (fBA) a través de las dosis indicadas de maralixibat, volixibat y placebo para un estudio clínico de fase 1, ciego, controlado con placebo y con intervalo de dosis (NCT02475317). BID: dos veces al día; QD: una vez al día; SE: error estándar.

La **Figura 10** proporciona un gráfico de barras que muestra el cambio medio desde el inicio hasta el día 7 en la concentración sérica de 7 α C4 a través de las dosis indicadas de maralixibat, volixibat y placebo. ABF: ácidos biliares fecales; CD: una vez al día; BID: dos veces al día; SE: error estándar.

La **Figura 11** muestra un gráfico de barras con las puntuaciones medias de la suma semanal de ITCHRO en una población general de participantes en un estudio de prueba de concepto de maralixibat, de fase 2a, abierto, de un solo brazo, de 14 semanas de duración (estudio clínico CAMEO) que presentaban prurito al inicio del estudio y participantes con puntuaciones diarias de ITCHRO >4 al inicio del estudio.

La **Figura 12** muestra diagramas de barras de la concentración de sBA (panel izquierdo) y de 7 α C4 (panel derecho) en una población general participante en el estudio clínico CAMEO y en participantes con puntuaciones diarias ITCHRO >4 al inicio del estudio.

La **Figura 13** muestra diagramas de barras de la concentración sérica de autotaxina (panel izquierdo) y la concentración sérica de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) (panel derecho) en la población general participante en el estudio clínico CAMEO y en los participantes con puntuaciones diarias ITCHRO >4 al inicio del estudio.

La **Figura 14** muestra un diagrama de barras del cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 14 o la finalización temprana en las medidas de eficacia, incluida la puntuación ITCHRO (puntuación diaria de 1 a 10), la concentración de sBA y la concentración sérica de autotaxina en seis participantes del estudio clínico CAMEO con puntuaciones diarias ITCHRO >4 al inicio.

La **Figura 15** muestra un diagrama que resume el diseño del estudio clínico para un estudio de retirada del fármaco doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con un periodo de tratamiento abierto a largo plazo de maralixibat 400 µg/kg QD (estudio clínico ICONIC).

La **Figura 16** muestra un diagrama que resume la disposición de los participantes en el estudio clínico ICONIC. Las **Figuras 17A y 17B** demuestran mejoras significativas en los niveles de sBA en comparación con la línea de base y el placebo en los participantes del estudio clínico ICONIC. La **Fig. 17A** muestra un gráfico que traza el cambio medio en la concentración de sBA desde el inicio en todos los participantes hasta la semana 48. La **Fig. 17B** muestra un gráfico de barras que muestra el cambio medio en sBA de la semana 8 a la 22 en los respondedores a sBA durante un retiro aleatorizado.

La **Figura 18** muestra un gráfico de las concentraciones medias de sBA de los participantes en el estudio clínico ICONIC durante el estudio principal (primeras 48 semanas) y durante la extensión (período posterior a las 48 semanas). MRX = maralixibat; PLA = placebo.

La **Figura 19** proporciona un gráfico de barras que muestra el cambio medio desde la línea de base (BL) en los niveles de sBA observados en el estudio clínico ICONIC.

Las **Figuras 20A y 20B** demuestran mejoras en las puntuaciones ITCHRO(Obs) mantenidas durante la retirada aleatoria con maralixibat en participantes del estudio clínico ICONIC. La **Fig. 20A** muestra el cambio medio desde la línea de base en la puntuación ITCHRO(OBS) de los participantes a lo largo del tiempo. La **Fig. 20B** muestra un gráfico de la puntuación ITCHRO(OBS) de los participantes durante un periodo de abstinencia controlado con placebo.

Las **Figuras 21A y 21B** demuestran las mejoras desde el inicio en las puntuaciones de la escala de raspado del clínico (CSS) a lo largo del estudio clínico ICONIC. La **Fig. 21A** muestra las proporciones del total de pacientes con las puntuaciones de CSS indicadas al inicio, en la semana 18 y en la semana 48. La **Fig. 21B** muestra las proporciones del total de pacientes a los que se administró maralixibat o placebo que presentaron las puntuaciones de CSS indicadas durante un periodo de retirada controlado con placebo en la semana 22.

La **Figura 22** muestra el cambio desde la línea de base (BL) en la puntuación de CSS para los participantes en el estudio clínico ICONIC en la semana 48 y en la semana 191.

Las **Figuras 23A-23D** muestran gráficos de la puntuación media semanal de ITCHRO(OBS) a lo largo del tiempo para los participantes en el estudio clínico ICONIC durante el estudio principal y durante la extensión. La **Fig. 23A** muestra un diagrama de dispersión de la puntuación media de la ITCHRO(OBS) a lo largo del tiempo. La **Fig. 23B** muestra que las reducciones del prurito se mantuvieron en la extensión a largo plazo. Cada línea representa las puntuaciones ITCHRO(OBS) de un paciente individual. Las **Figs. 23C y 23D** muestran que las reducciones del prurito se mantuvieron con maralixibat pero no con el cambio al periodo de retirada de placebo (indicado por el área recuadrada del gráfico). Cada línea representa las puntuaciones ITCHRO(OBS) de un paciente individual. MRX = maralixibat; PLA = placebo. N = número de participantes medidos en un punto temporal indicado.

La **Figura 24** muestra el cambio desde la línea de base (BL) en la puntuación ITCHRO(OBS) a las 48 semanas y a las 193 semanas para los participantes en el estudio clínico ICONIC.

La **Figura 25** muestra un gráfico de barras que muestra la proporción de días de estudio con una puntuación ITCHRO(OBS) < 1 en todos los participantes (%) del estudio clínico ICONIC durante la administración de placebo y durante la administración de maralixibat.

La **Figura 26** muestra un gráfico de las puntuaciones de HRQoL a lo largo del tiempo para los pacientes participantes en el estudio clínico ICONIC. Las puntuaciones de HRQoL se midieron como puntuaciones PEDSQL.

La **Figura 27** muestra un gráfico de barras que muestra el cambio desde el valor inicial (BL) en la puntuación de la escala de fatiga PEDSQL (escala de 0-100) en la semana 48 y en la semana 191 para los participantes en el estudio clínico ICONIC, n = número de participantes representados en un punto temporal indicado.

La **Figura 28** muestra un gráfico de las puntuaciones de la Escala de Xantoma Clínico a lo largo del tiempo para los pacientes participantes en el estudio clínico ICONIC.

La **Figura 29** muestra un gráfico de barras que muestra el cambio desde el valor inicial (BL) en la puntuación de la escala de xantoma del clínico para los participantes en el estudio clínico ICONIC en la semana 48 y en la semana 191.

La **Figura 30** muestra un diagrama de dispersión de las concentraciones séricas de los indicadores de la función hepática a lo largo del tiempo para los participantes en el estudio clínico ICONIC. GGT, gamma-glutamil transpeptidasa.

La **Figura 31** muestra un gráfico del cambio porcentual desde la línea de base en sBA contra el cambio en el puntaje promedio semanal matutino de ITCHRO(OBS) desde la línea de base para los participantes en el estudio clínico ICONIC en la semana 48.

Las **Figuras 32A-32H** muestran gráficos de celosía para cada participante (identificado por el número de sujeto encima de cada gráfico) en el estudio clínico ICONIC hasta la semana 48. Las **Figs. 32A-32H** muestran gráficos de celosía de la concentración de sBA (azul; eje izquierdo; $\mu\text{mol/L}$) y la puntuación media semanal de ITCHRO(OBS) (rojo; eje derecho) a lo largo del tiempo (eje inferior) para cada participante en el estudio clínico ICONIC. Las **Figs. 32A y 32D** muestran gráficos de celosía para pacientes en un grupo de estudio MRX-MRX-MRX, que incluye sólo a aquellos pacientes a los que se administró maralixibat antes, durante y después de un periodo de retirada del fármaco controlado con placebo del estudio clínico ICONIC. Las **Figs. 32E y 32H** muestran gráficos de celosía para pacientes en un grupo de estudio MRX-Placebo-MRX, que incluye sólo a aquellos pacientes a los que se administró maralixibat antes, placebo durante, y maralixibat de nuevo después del periodo de retirada del fármaco controlado con placebo. El paciente 090004 no se sometió a evaluaciones posteriores a la línea de base, por lo que el punto de datos de la línea de base no es visible en un gráfico.

La **Figura 33** muestra un gráfico de dispersión del cambio medio desde el valor inicial en la puntuación Z de la altura a lo largo del tiempo para todos los participantes en el estudio clínico ICONIC. El número de pacientes (N) medidos en cada punto de datos se indica bajo el eje x. BL = línea de base.

La **Figura 34** muestra un diagrama de dispersión del cambio medio desde el valor basal en la puntuación Z de altura a lo largo del tiempo para los participantes en el estudio clínico ICONIC que dieron su consentimiento a una extensión a largo plazo del estudio clínico ICONIC y llegaron a aproximadamente cuatro años como

participantes en el estudio (n=15). El número de pacientes (N) medidos en cada punto de datos se indica bajo el eje x. BL = línea de base.

La **Figura 35** muestra un gráfico de dispersión del cambio medio desde el valor basal en la puntuación Z de peso a lo largo del tiempo para todos los participantes del estudio clínico ICONIC (n=31). El número de pacientes (N) medidos en cada punto de datos se indica bajo el eje x. BL = línea de base.

La **Figura 36** muestra un diagrama de dispersión del cambio medio desde el valor inicial en la puntuación Z de la altura a lo largo del tiempo para los participantes del estudio clínico ICONIC que dieron su consentimiento a una extensión a largo plazo del estudio clínico ICONIC y llegaron a aproximadamente cuatro años como participantes en el estudio (n=15). El número de pacientes (N) medidos en cada punto de datos se indica bajo el eje x. BL = línea de base.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0016] Las realizaciones detalladas de la invención presente se divulgan adjunto; sin embargo, debe ser entendido que las realizaciones divulgadas son meramente ilustrativas de la invención que se puede encarnar en varias formas. Además, cada uno de los ejemplos dados en relación con las diversas realizaciones de la invención pretende ser ilustrativo y no restrictivo. Por lo tanto, los detalles estructurales y funcionales específicos divulgados en el presente documento no deben interpretarse como limitativos, sino simplemente como una base representativa para enseñar a un experto en la materia a emplear de diversas formas la presente invención.

[0017] Los ácidos biliares/sales desempeñan un papel fundamental en la activación de las enzimas digestivas y la solubilización de las grasas y las vitaminas liposolubles, y están implicados en las hepatopatías, biliares e intestinales. Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado por una vía multiorgánica de varios pasos. Se añaden grupos hidroxilo a lugares específicos de la estructura del esteroide, se reduce el doble enlace del anillo B del colesterol y se acorta la cadena de hidrocarburos en tres átomos de carbono, lo que da lugar a un grupo carboxilo al final de la cadena. Los ácidos biliares más comunes son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico (los "ácidos biliares primarios"). Antes de salir de los hepatocitos y formar la bilis, los ácidos biliares se conjugan con glicina (para producir ácido glicocólico o ácido glicocenosodesoxicólico) o taurina (para producir ácido taurocólico o ácido taurocenosodesoxicólico). Los ácidos biliares conjugados se denominan sales biliares y su naturaleza anfipática los convierte en detergentes más eficaces que los ácidos biliares. En la bilis se encuentran sales biliares, no ácidos biliares.

[0018] Las sales biliares son excretadas por los hepatocitos en los canalículos para formar la bilis. Los canalículos drenan en los conductos hepáticos derecho e izquierdo y la bilis fluye hacia la vesícula biliar. La bilis se libera de la vesícula biliar y viaja hasta el duodeno, donde contribuye al metabolismo y la degradación de las grasas. Las sales biliares se reabsorben en el íleon terminal y se transportan de vuelta al hígado a través de la vena porta. Las sales biliares suelen sufrir múltiples circulaciones enterohepáticas antes de ser excretadas por las heces. Un pequeño porcentaje de sales biliares puede reabsorberse en el intestino proximal mediante procesos de transporte pasivos o mediados por transportadores. La mayoría de las sales biliares son recuperadas en el íleon distal por un transportador de ácidos biliares dependiente de sodio apical denominado transportador de ácidos biliares dependiente de sodio apical (ASBT). En la superficie basolateral del enterocito, una versión truncada de ASBT participa en la transferencia vectorial de ácidos biliares/sales a la circulación portal. La finalización de la circulación enterohepática se produce en la superficie basolateral del hepatocito mediante un proceso de transporte mediado principalmente por un transportador de ácidos biliares dependiente de sodio. El transporte intestinal de ácidos biliares desempeña un papel clave en la circulación enterohepática de sales biliares. El análisis molecular de este proceso ha permitido recientemente importantes avances en la comprensión de la biología, fisiología y fisiopatología del transporte intestinal de ácidos biliares.

[0019] Dentro del lumen intestinal, las concentraciones de ácidos biliares varían, y la mayor parte de la recaptación ocurre en el intestino distal. Se describen en el presente documento ciertas composiciones y métodos > no comprendidos en el ámbito de la materia reivindicada, que controlan las concentraciones de ácidos biliares en la luz intestinal, controlando así el daño hepatocelular causado por la acumulación de ácidos biliares en el hígado.

Clases de hepatopatía colestásica pediátrica

[0020] Como se usa aquí, "colestasis" significa la enfermedad o los síntomas que comprenden la alteración de la formación de bilis y/o del flujo biliar. Tal como se utiliza aquí, "hepatopatía colestásica" significa una hepatopatía asociada a colestasis. Las hepatopatías colestásicas suelen ir asociadas a ictericia, fatiga y prurito. Los biomarcadores de la hepatopatía colestásica incluyen concentraciones séricas elevadas de ácidos biliares, fosfatasa alcalina sérica (FA) elevada, gamma-glutamiltanspeptidasa elevada, hiperbilirrubinemia conjugada elevada y colesterol sérico elevado.

[0021] La hepatopatía colestásica puede clasificarse clinicopatológicamente en dos categorías principales: colestasis obstructiva, a menudo extrahepática, y colestasis no obstructiva, o intrahepática. En el primer caso, la colestasis se produce cuando el flujo biliar se bloquea mecánicamente, como por cálculos biliares o tumor, o como en la atresia biliar extrahepática.

[0022] El último grupo que tiene colestasis intrahepática no obstructiva se divide a su vez en dos subgrupos principales. En el primer subgrupo, la colestasis se produce cuando los procesos de secreción y modificación biliar, o de síntesis de

los componentes de la bilis, quedan atrapados secundariamente en una lesión hepatocelular tan grave que cabe esperar un deterioro inespecífico de muchas funciones, incluidas las que sirven a la formación de bilis. En el segundo subgrupo, no puede identificarse ninguna causa presunta de lesión hepatocelular. La colestasis en estos pacientes parece producirse cuando uno de los pasos de la secreción o modificación biliar, o de la síntesis de los componentes de la bilis, está constitutivamente dañado. Este tipo de colestasis se considera primaria.

5
10
[0023] Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan métodos y composiciones, no incluidos en el ámbito de la materia reivindicada, para estimular la proliferación epitelial y/o la regeneración del revestimiento intestinal y/o la mejora de los procesos adaptativos en el intestino en individuos con colestasis y/o una hepatopatía colestásica. En algunas de dichas realizaciones, los métodos comprenden aumentar las concentraciones de ácidos biliares y/o las concentraciones de GLP-2 en la luz intestinal.

15
20
25
[0024] La hipercolemia y los niveles elevados de AP (fosfatasa alcalina), LAP (fosfatasa alcalina leucocitaria), gamma GT (gamma-glutamil transpeptidasa) y 5'-nucleotidasa son sellos bioquímicos de la colestasis y la hepatopatía colestásica. En consecuencia, se proporcionan en el presente documento métodos y composiciones, no incluidos en el ámbito de la materia reivindicada, para estimular la proliferación epitelial y/o la regeneración del revestimiento intestinal y/o la mejora de los procesos adaptativos en el intestino en individuos con hipercolesterolemia, y niveles elevados de AP (fosfatasa alcalina), LAP (fosfatasa alcalina leucocitaria), gamma GT (gamma-glutamil transpeptidasa o GGT), y/o 5'-nucleotidasa. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden aumentar las concentraciones de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además, se proporcionan métodos y composiciones, no comprendidos en el ámbito de la materia reivindicada, para reducir la hipercolemia y los niveles elevados de AP (fosfatasa alcalina), LAP (fosfatasa alcalina leucocitaria), gamma GT (gamma-glutamil transpeptidasa) y 5'-nucleotidasa que comprenden la reducción de la carga total de ácido biliar en suero mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

30
35
[0025] El prurito se asocia a menudo con la colestasis pediátrica y las hepatopatías colestásicas pediátricas. Se ha sugerido que el prurito es el resultado de la acción de las sales biliares sobre los nervios aferentes del dolor periférico. El grado de prurito varía según el individuo (por ejemplo, algunos individuos son más sensibles a niveles elevados de ácidos biliares/sales). La administración de agentes que reducen las concentraciones séricas de ácidos biliares ha demostrado reducir el prurito en ciertos individuos. Según un aspecto no reivindicado, aquí se proporcionan métodos y composiciones para estimular la proliferación epitelial y/o la regeneración del revestimiento intestinal y/o la mejora de los procesos adaptativos en el intestino en individuos con prurito. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden aumentar las concentraciones de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además, se proporcionan métodos y composiciones, no incluidos en el ámbito de la materia reivindicada, para el tratamiento del prurito que comprenden la reducción de la carga total de ácido biliar en suero mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

40
45
[0026] Otro síntoma de colestasis pediátrica y hepatopatía colestásica pediátrica es el aumento de la concentración sérica de bilirrubina conjugada. Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina conjugada provocan ictericia y orina oscura. La magnitud de la elevación no tiene importancia diagnóstica, ya que no se ha establecido ninguna relación entre los niveles séricos de bilirrubina conjugada y la gravedad de la colestasis y la hepatopatía colestásica. La concentración de bilirrubina conjugada rara vez supera los 30 mg/dl. Según un aspecto no reivindicado, se proporcionan métodos y composiciones para estimular la proliferación epitelial y/o la regeneración del revestimiento intestinal y/o la mejora de los procesos adaptativos en el intestino en individuos con concentraciones séricas elevadas de bilirrubina conjugada. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden aumentar las concentraciones de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además, se proporcionan métodos y composiciones no comprendidos en el ámbito de la materia reivindicada, para tratar concentraciones séricas elevadas de bilirrubina conjugada que comprende la reducción de la carga total de ácido biliar en suero mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

50
55
60
[0027] El aumento de la concentración sérica de bilirrubina no conjugada también se considera diagnóstico de colestasis y hepatopatía colestásica. Porciones de bilirrubina sérica y unidas covalentemente a la albúmina (delta bilirrubina o biliproteína). Esta fracción puede representar una gran proporción de la bilirrubina total en pacientes con ictericia colestásica. La presencia de grandes cantidades de delta bilirrubina indica una colestasis de larga duración. La presencia de bilirrubina delta en la sangre del cordón umbilical o en la sangre de un recién nacido es indicativa de colestasis/hepatopatía colestásica pediátrica anterior al nacimiento. Según un aspecto no reivindicado, se proporcionan métodos y composiciones para estimular la proliferación epitelial y/o la regeneración del revestimiento intestinal y/o la mejora de los procesos adaptativos en el intestino en individuos con concentraciones séricas elevadas de bilirrubina no conjugada o delta bilirrubina. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden aumentar las concentraciones de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además, se proporcionan métodos y composiciones no incluidos en el ámbito de la materia reivindicada, para tratar concentraciones séricas elevadas de bilirrubina no conjugada y delta bilirrubina que comprenden la reducción de la carga sérica total de ácido biliar mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

65
[0028] La colestasis pediátrica y la hepatopatía colestásica provocan hipercolemia. Durante la colestasis metabólica, los hepatocitos retienen sales biliares. Las sales biliares son regurgitadas del hepatocito al suero, lo que provoca un aumento de la concentración de sales biliares en la circulación periférica. Además, la captación de las sales biliares que entran en el hígado en la sangre de la vena porta es ineficaz, lo que provoca el vertido de sales biliares a la circulación periférica. Según un aspecto no reivindicado, aquí se proporcionan métodos y composiciones para estimular la proliferación epitelial y/o la regeneración del revestimiento intestinal y/o la mejora de los procesos adaptativos en el intestino en individuos con

hipercolesterolemia. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden aumentar las concentraciones de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además, se proporcionan métodos y composiciones no incluidos en el ámbito de la materia reivindicada, para el tratamiento de la hipercolesterolemia que comprenden la reducción de la carga total de ácido biliar en suero mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

5

[0029] La hiperlipidemia es característica de algunas enfermedades colestásicas, pero no de todas. El colesterol sérico se eleva en la colestasis debido a la disminución de las sales biliares circulantes que contribuyen al metabolismo y la degradación del colesterol. La retención de colesterol se asocia a un aumento del contenido de colesterol de la membrana y a una reducción de la fluidez y la función de la membrana. Además, como las sales biliares son los productos metabólicos del colesterol, la reducción del metabolismo del colesterol se traduce en una disminución de la síntesis de ácidos/sales biliares. El colesterol sérico observado en niños con colestasis oscila entre aproximadamente 1.000 mg/dl y aproximadamente 4.000 mg/dl. Según un aspecto no reivindicado, se proporcionan en el presente documento métodos y composiciones para estimular la proliferación epitelial y/o la regeneración del revestimiento intestinal y/o la mejora de los procesos adaptativos en el intestino en individuos con hiperlipidemia. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden aumentar las concentraciones de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además, se proporcionan métodos y composiciones no incluidos en el ámbito de la materia reivindicada, para tratar la hiperlipidemia que comprenden la reducción de la carga total de ácido biliar en suero mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

10

15

[0030] En individuos con colestasis pediátrica y hepatopatías colestásicas pediátricas, los xantomas se desarrollan por la deposición de exceso de colesterol circulante en la dermis. El desarrollo de xantomas es más característico de la colestasis obstructiva que de la hepatocelular. Los xantomas planos aparecen primero alrededor de los ojos y después en los pliegues de las palmas de las manos y las plantas de los pies, seguidos del cuello. Los xantomas tuberosos se asocian a colestasis crónica y de larga duración. Según un aspecto no reivindicado, aquí se proporcionan métodos y composiciones para estimular la proliferación epitelial y/o la regeneración del revestimiento intestinal y/o la mejora de los procesos adaptativos en el intestino en individuos con xantomas. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden aumentar las concentraciones de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además, se proporcionan métodos y composiciones no incluidos en el ámbito de la materia reivindicada, para el tratamiento de xantomas que comprenden la reducción de la carga total de ácido biliar en suero mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

20

25

[0031] En los niños con colestasis crónica, una de las principales consecuencias de la colestasis pediátrica y de la hepatopatía colestásica pediátrica es el retraso del crecimiento. El retraso del crecimiento es consecuencia de la reducción del aporte de sales biliares al intestino, lo que contribuye a una digestión y absorción ineficaces de las grasas y a una menor absorción de vitaminas (las vitaminas E, D, K y A se absorben mal en la colestasis). Además, el aporte de grasa al colon puede provocar secreción colónica y diarrea. El tratamiento del retraso del crecimiento consiste en la sustitución de la dieta y la suplementación con triglicéridos de cadena larga, triglicéridos de cadena media y vitaminas. Según un aspecto no reivindicado, aquí se proporcionan métodos y composiciones para estimular la proliferación epitelial y/o la regeneración del revestimiento intestinal y/o la mejora de los procesos adaptativos en el intestino en individuos (p. ej., niños) con retraso del crecimiento. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden aumentar las concentraciones de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además, se proporcionan métodos y composiciones no incluidos en el ámbito de la materia reivindicada, para el tratamiento del retraso del crecimiento que comprenden la reducción de la carga total de ácido biliar en suero mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

30

35

40

[0032] En niños con colestasis crónica, una consecuencia adicional de la colestasis pediátrica y la hepatopatía colestásica pediátrica es una reducción del crecimiento en relación con los niños que no tienen colestasis pediátrica o hepatopatía colestásica pediátrica. Según un aspecto no reivindicado, se proporcionan aquí métodos y composiciones para estimular la proliferación epitelial y/o la regeneración del revestimiento intestinal y/o la mejora de los procesos adaptativos en el intestino en individuos (por ejemplo, niños) con crecimiento reducido. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden aumentar las concentraciones de ácidos biliares en el lumen intestinal. Además, se proporcionan métodos y composiciones para tratar el crecimiento reducido que comprenden la reducción de la carga total de ácido biliar en suero mediante la excreción de ácido biliar en las heces.

45

50

Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (PFIC)

[0033] La PFIC es un trastorno genético raro que causa una hepatopatía progresiva que normalmente conduce a la insuficiencia hepática. En las personas con PFIC, las células hepáticas son menos capaces de secretar bilis. La consiguiente acumulación de bilis provoca hepatopatías en las personas afectadas. Los signos y síntomas de la PFIC suelen comenzar en la infancia. Los pacientes experimentan picores intensos, ictericia, falta de crecimiento al ritmo esperado (retraso del crecimiento) y una creciente incapacidad del hígado para funcionar (insuficiencia hepática). Se calcula que la enfermedad afecta a uno de cada 50.000 a 100.000 nacimientos en Estados Unidos y Europa. Se han identificado genéticamente seis tipos de PFIC, todos ellos caracterizados de forma similar por una alteración del flujo biliar y una hepatopatía progresiva.

55

60

PFIC 1

[0034] PFIC 1 (también conocida como, enfermedad de Byler o deficiencia de FIC1) está asociada a mutaciones en el gen ATP8B1 (también designado como FIC1). Este gen, que codifica una ATPasa de tipo P, está localizado en el

65

cromosoma 18 humano y también está mutado en el fenotipo más leve, la colestasis intrahepática recurrente benigna tipo 1 (BRIO) y en la colestasis familiar de Groenlandia. La proteína FIC1 se localiza en la membrana canalicular del hepatocito, pero dentro del hígado se expresa principalmente en los colangiocitos. La ATPasa de tipo P parece ser un transportador de aminofosfolípidos responsable de mantener el enriquecimiento de fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina en la valva interna de la membrana plasmática en comparación con la valva externa. La distribución asimétrica de lípidos en la bicapa de la membrana desempeña un papel protector frente a las altas concentraciones de sales biliares en el lumen canalicular. La función proteica anormal puede perturbar indirectamente la secreción biliar de ácidos biliares. La secreción anómala de ácidos biliares/sales provoca una sobrecarga de ácidos biliares en los hepatocitos.

[0035] La PFIC 1 se presenta típicamente en lactantes (por ejemplo, de 6 a 18 meses de edad). Los lactantes pueden mostrar signos de prurito, ictericia, distensión abdominal, diarrea, desnutrición y estatura reducida. Bioquímicamente, los individuos con PFIC 1 tienen transaminasas séricas elevadas, bilirrubina elevada, niveles elevados de ácidos biliares séricos y niveles bajos de gammaGT. El individuo también puede presentar fibrosis hepática. Los individuos con PFIC 1 no suelen presentar proliferación de los conductos biliares. La mayoría de los individuos con PFIC 1 desarrollarán una hepatopatía terminal a los 10 años de edad. Ningún tratamiento médico ha demostrado ser beneficioso para el tratamiento a largo plazo de la PFIC 1. Para reducir los síntomas extrahepáticos (por ejemplo, desnutrición y retraso del crecimiento), a menudo se administra a los niños triglicéridos de cadena media y vitaminas liposolubles. No se ha demostrado que el ursodiol sea eficaz en personas con PFIC 1.

PFIC 2

[0036] PFIC 2 (también conocida como, Síndrome de Byler, deficiencia de BSEP) está asociada con mutaciones en el gen *ABCB11* (también designado BSEP). El gen *ABCB11* codifica la bomba canalicular de exportación de sales biliares (BSEP) dependiente de ATP del hígado humano y está localizado en el cromosoma 2 humano. La proteína BSEP, expresada en la membrana canalicular de los hepatocitos, es el principal exportador de ácidos biliares primarios/sales contra gradientes de concentración extremos. Las mutaciones en esta proteína son responsables de la disminución de la secreción de sales biliares descrita en los pacientes afectados, lo que conduce a una disminución del flujo biliar y a la acumulación de sales biliares en el interior del hepatocito con el consiguiente daño hepatocelular grave.

[0037] La PFIC 2 se presenta típicamente en lactantes (por ejemplo, de 6 a 18 meses de edad). Los lactantes pueden mostrar signos de prurito. Bioquímicamente, los individuos con PFIC 2 tienen transaminasas séricas elevadas, bilirrubina elevada, niveles elevados de ácidos biliares séricos y niveles bajos de gammaGT. El individuo también puede presentar inflamación portal y hepatitis de células gigantes. Además, los individuos suelen desarrollar carcinoma hepatocelular. Ningún tratamiento médico ha demostrado ser beneficioso para el tratamiento a largo plazo de la PFIC 2. Para reducir los síntomas extrahepáticos (por ejemplo, desnutrición y retraso del crecimiento), a menudo se administra a los niños triglicéridos de cadena media y vitaminas liposolubles. La población de pacientes PFIC 2 representa aproximadamente el 60% de la población PFIC.

PFIC 3

[0038] La PFIC 3 (también conocida como deficiencia de MDR3) está causada por un defecto genético en el gen *ABCB4* (también designado MDR3) localizado en el cromosoma 7. La glicoproteína P (P-gp) de clase III de resistencia a múltiples fármacos (MDR3), es un translocador de fosfolípidos implicado en la excreción biliar de fosfolípidos (fosfatidilcolina) en la membrana canalicular del hepatocito. La PFIC 3 es el resultado de la toxicidad de la bilis en la que las sales biliares detergentes no son inactivadas por los fosfolípidos, lo que provoca lesiones en los canalículos biliares y en el epitelio biliar.

[0039] La PFIC 3 también se presenta en la primera infancia. A diferencia de la PFIC 1 y la PFIC 2, los individuos presentan niveles elevados de gammaGT. Los individuos también presentan inflamación portal, fibrosis, cirrosis y proliferación masiva de los conductos biliares. Los individuos también pueden desarrollar enfermedad de cálculos biliares intrahepáticos. El ursodiol ha resultado eficaz para tratar o mejorar la PFIC 3.

Colestasis Intrahepática Recurrente Benigna (BRIC)

BRIC 1

[0040] La BRIC1 está causada por un defecto genético de la proteína FIC1 en la membrana canalicular de los hepatocitos. BRIC1 se asocia típicamente con niveles séricos normales de colesterol y γ -glutamiltanspeptidasa, pero con niveles séricos elevados de sales biliares. La expresión y función residual de FIC1 está asociada a BRIC1. A pesar de los ataques recurrentes de colestasis o hepatopatía colestásica, no hay progresión a hepatopatía crónica en la mayoría de los pacientes. Durante los ataques, los pacientes presentan ictericia grave y prurito, esteatorrea y pérdida de peso. Algunos pacientes también tienen cálculos renales, pancreatitis y diabetes.

BRIC2

[0041] La BRIC2 está causada por mutaciones en *ABCB11*, que conducen a una expresión y/o función defectuosa de BSEP en la membrana canalicular de los hepatocitos.

BRIC 3

[0042] La BRIC3 está relacionada con la expresión y/o función defectuosa de MDR3 en la membrana canalicular de los hepatocitos. Los pacientes con deficiencia de MDR3 suelen presentar niveles séricos elevados de γ -glutamyltranspeptidasa en presencia de niveles normales o ligeramente elevados de ácidos biliares.

Síndrome de Dubin-Johnson (DJS)

[0043] El DJS se caracteriza por una hiperbilirrubinemia conjugada debida a una disfunción hereditaria del MRP2. La función hepática está preservada en los pacientes afectados. Se han asociado varias mutaciones diferentes a esta enfermedad, que dan lugar a la ausencia total de MRP2 detectable inmunohistoquímicamente en los pacientes afectados o a una alteración de la maduración y clasificación de la proteína.

Enfermedad Colestásica Adquirida

Colangitis Esclerosante Primaria Pediátrica (PSC)

[0044] La PSC pediátrica es un trastorno hepático inflamatorio crónico que progresa lentamente hasta la insuficiencia hepática terminal en la mayoría de los pacientes afectados. En la PSC pediátrica predominan la inflamación, la fibrosis y la obstrucción de los ductulis intra y extrahepáticos grandes y medianos.

Enfermedad de Cálculos Biliares

[0045] La enfermedad de cálculos biliares es una de las enfermedades digestivas más comunes y costosas, con una prevalencia de hasta el 17% en mujeres caucásicas. Los cálculos biliares que contienen colesterol son la principal forma de cálculos biliares y la sobresaturación de la bilis con colesterol es, por tanto, un requisito previo para la formación de cálculos biliares. Las mutaciones de *ABCB4* pueden estar implicadas en la patogénesis de la enfermedad de cálculos biliares de colesterol.

Colestasis Inducida por Fármacos

[0046] La inhibición de la función de la BSEP por fármacos es un mecanismo importante de la colestasis inducida por fármacos, que conduce a la acumulación hepática de sales biliares y al posterior daño de las células hepáticas. Varios fármacos han sido implicados en la inhibición de la BSEP. La mayoría de estos fármacos, como la rifampicina, la ciclosporina, la glibenclamida o la troglitazona cis-inhíben directamente el transporte de taurocolato dependiente de ATP de forma competitiva, mientras que los metabolitos del estrógeno y la progesterona transinhiben indirectamente el BSEP tras su secreción en el canalículo biliar por MRP2. Alternativamente, la estimulación de MRP2 mediada por fármacos puede promover la colestasis o la hepatopatía colestásica al cambiar la composición de la bilis.

Colestasis Asociada a la Nutrición Parenteral Total

[0047] La TPNAC es uno de los escenarios clínicos más graves en los que la colestasis o hepatopatía colestásica se produce rápidamente y está altamente relacionada con la muerte prematura. Los lactantes, que suelen ser prematuros y han sufrido resecciones intestinales, dependen de la NPT para crecer y con frecuencia desarrollan colestasis o hepatopatía colestásica que evoluciona rápidamente a fibrosis, cirrosis e hipertensión portal, normalmente antes de los 6 meses de vida. El grado de colestasis o hepatopatía colestásica y las probabilidades de supervivencia de estos lactantes se han relacionado con el número de episodios sépticos, probablemente iniciados por la translocación bacteriana recurrente a través de su mucosa intestinal. Aunque también hay efectos colestásicos de la formulación intravenosa en estos lactantes, es probable que los mediadores sépticos sean los que más contribuyan a alterar la función hepática.

Síndrome de Alagille

[0048] El síndrome de Alagille es un trastorno genético que afecta al hígado y a otros órganos. Suele presentarse durante la lactancia (por ejemplo, entre los 6 y los 18 meses) y la primera infancia (por ejemplo, entre los 3 y los 5 años), y puede estabilizarse después de los 10 años. Los síntomas pueden incluir colestasis crónica progresiva, ductopenia, ictericia, prurito, xantomas, problemas cardíacos congénitos, escasez de conductos biliares intrahepáticos, crecimiento lineal deficiente, resistencia hormonal, embriotoxón posterior, anomalía de Axenfeld, retinosis pigmentaria, anomalías pupilares, soplo cardíaco, comunicación interauricular, comunicación interventricular, conducto arterioso persistente y tetralogía de Fallot. Las personas diagnosticadas de síndrome de Alagille han sido tratadas con ursodiol, hidroxizina, colestiramina, rifampicina y fenobarbitol. Debido a una capacidad reducida para absorber las vitaminas liposolubles, a las personas con síndrome de Alagille se les administran además dosis elevadas de multivitaminas.

Atresia Biliar

[0049] La atresia biliar es una afección potencialmente mortal en bebés en la que los conductos biliares dentro o fuera del hígado no tienen aberturas normales. Con la atresia biliar, la bilis queda atrapada, se acumula y daña el hígado. Los daños provocan cicatrices, pérdida de tejido hepático y cirrosis. Sin tratamiento, el hígado acaba fallando y el bebé necesita un trasplante de hígado para seguir con vida. Los dos tipos de atresia biliar son la fetal y la perinatal. La atresia biliar fetal aparece mientras el bebé está en el útero. La atresia biliar perinatal es mucho más frecuente y no se hace evidente hasta 2 ó 4 semanas después del nacimiento.

Atresia Biliar Post-Kasai

[0050] La atresia biliar se trata con una intervención quirúrgica denominada procedimiento Kasai o con un trasplante de hígado. El procedimiento Kasai suele ser el primer tratamiento para la atresia biliar. Durante una intervención Kasai, el cirujano pediátrico extrae los conductos biliares dañados del bebé y sube un asa de intestino para sustituirlos. Aunque el procedimiento Kasai puede restablecer el flujo biliar y corregir muchos problemas causados por la atresia biliar, la cirugía no cura la atresia biliar. Si el procedimiento Kasai no tiene éxito, los bebés suelen necesitar un trasplante de hígado en el plazo de 1 a 2 años. Incluso después de una intervención quirúrgica satisfactoria, la mayoría de los lactantes con atresia biliar desarrollan cirrosis lentamente con el paso de los años y requieren un trasplante de hígado en la edad adulta. Las posibles complicaciones tras el procedimiento Kasai incluyen ascitis, colangitis bacteriana, hipertensión portal y prurito.

Atresia biliar postrasplante hepático

[0051] Si la atresia es completa, el trasplante de hígado es la única opción. Aunque el trasplante de hígado suele tener éxito en el tratamiento de la atresia biliar, puede presentar complicaciones como el rechazo del órgano. Además, es posible que no haya un donante de hígado disponible. Además, en algunos pacientes, el trasplante de hígado puede no tener éxito en la curación de la atresia biliar.

Xantoma

[0052] El xantoma es una afección cutánea asociada a las hepatopatías colestásicas, en la que ciertas grasas se acumulan bajo la superficie de la piel. La colestasis provoca varias alteraciones del metabolismo de los lípidos que dan lugar a la formación de una partícula lipídica anormal en la sangre denominada lipoproteína X. La lipoproteína X se forma por la regurgitación de lípidos biliares en la sangre desde el hígado y no se une al receptor LDL para transportar el colesterol a las células de todo el organismo como lo hace la LDL normal. La lipoproteína X multiplica por cinco la producción hepática de colesterol y bloquea la eliminación normal de partículas lipoproteicas de la sangre por el hígado.

Definiciones Generales

[0053] Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

[0054] Tal como se utilizan en esta especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "un método" incluye uno o más métodos y/o pasos del tipo descrito en el presente documento y/o que resultarán evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la presente divulgación.

[0055] El término "línea de base" o "línea de base previa a la administración", tal como se utiliza aquí, se refiere a la información recopilada al comienzo de un estudio o a un valor inicial conocido que se utiliza para la comparación con datos posteriores. Una línea de base es una medición inicial de una condición mensurable que se toma en un punto temporal temprano y se utiliza para la comparación a lo largo del tiempo con el fin de buscar cambios en la condición mensurable. Por ejemplo, la concentración sérica de ácidos biliares en un paciente antes de la administración de un fármaco (línea de base) y después de la administración del fármaco. La línea de base es una observación o valor que representa el nivel normal o inicial de una cualidad mensurable, utilizada para la comparación con valores que representan la respuesta a la intervención o a un estímulo ambiental. La línea de base es el tiempo "cero", antes de que los participantes en un estudio reciban un agente o intervención experimental, o un control negativo. Por ejemplo, "línea de base" puede referirse en algunos casos 1) al estado de una cantidad medible justo antes del inicio de un estudio clínico o 2) al estado de una cantidad medible justo antes de alterar un nivel de dosificación o composición administrada a un paciente de un primer nivel de dosificación o composición a un segundo nivel de dosificación o composición.

[0056] Los términos "nivel" y "concentración", tal como se emplean en el presente documento, se utilizan indistintamente. Por ejemplo, "niveles séricos elevados de bilirrubina" puede redactarse alternativamente como "concentraciones séricas elevadas de bilirrubina".

[0057] Los términos "normalizado" o "intervalo normal", tal y como se utilizan en el presente documento, indican valores específicos de la edad que se encuentran dentro de un intervalo correspondiente a un individuo sano (es decir, valores normales o normalizados). Por ejemplo, la frase "las concentraciones séricas de bilirrubina se normalizaron en un plazo de tres semanas" significa que las concentraciones séricas de bilirrubina se situaron dentro de un intervalo conocido en

la técnica que corresponde al de un individuo sano (es decir, dentro de un intervalo normal y no, por ejemplo, elevado) en un plazo de tres semanas. En diversas realizaciones, una concentración de bilirrubina sérica normalizada es de aproximadamente 0,1 mg/dl a aproximadamente 1,2 mg/dl. En diversas realizaciones, una concentración normalizada de ácido biliar en suero es de aproximadamente 0 µmol/l a aproximadamente 25 µmol/l.

5 **[0058]** Los términos "ITCHRO(OBS)" e "ITCHRO" (alternativamente, "ItchRO(Pt)"), tal como se utilizan en el presente documento, se emplean indistintamente con la salvedad de que la escala ITCHRO(OBS) se utiliza para medir la gravedad del prurito en niños menores de 18 años y la escala ITCHRO se utiliza para medir la gravedad del prurito en adultos de al menos 18 años de edad. Por lo tanto, donde se menciona la escala ITCHRO(OBS) con respecto a un paciente adulto, la escala ITCHRO es la escala indicada. Del mismo modo, siempre que se menciona la escala ITCHRO con respecto a un paciente pediátrico, la escala ITCHRO(OBS) suele ser la escala indicada (a algunos niños mayores se les permitió informar de sus propias puntuaciones como puntuaciones ITCHRO. La escala ITCHRO(OBS) va de 0 a 4 y la escala ITCHRO va de 0 a 10.

15 **[0059]** El término "ácido biliar" o "ácidos biliares", tal como se utiliza aquí, incluye ácidos esteroideos (y/o el anión carboxilato de los mismos), y sales de los mismos, que se encuentran en la bilis de un animal (p. ej., un humano), incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, el ácido cólico, el colato, el ácido desoxicólico, el desoxicolato, el ácido hiodeoxicólico, el hiodeoxicolato, el ácido glucocólico, el glucocolato, el ácido taurocólico, el taurocolato, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ursodiol, un ácido tauroursodesoxicólico, un ácido glicoursodesoxicólico, un ácido 7-B-metil cólico, un ácido metil litocólico, quenodesoxicolato, ácido litocólico, litocolato, y similares. El ácido taurocólico y/o el taurocolato se denominan en el presente documento TCA. Toda referencia a un ácido biliar utilizada en el presente documento incluye la referencia a un ácido biliar, a uno y sólo un ácido biliar, a uno o más ácidos biliares, o al menos a un ácido biliar. Por lo tanto, los términos "ácido biliar", "sal biliar", "ácido biliar/sal", "ácidos biliares", "sales biliares" y "ácidos biliares/sales" se utilizan indistintamente en el presente documento, a menos que se indique lo contrario. Toda referencia a un ácido biliar utilizada en el presente documento incluye una referencia a un ácido biliar o a una sal del mismo. Además, se utilizan opcionalmente ésteres de ácidos biliares farmacéuticamente aceptables como los "ácidos biliares" aquí descritos, por ejemplo, ácidos biliares/sales conjugados con un aminoácido (por ejemplo, glicina o taurina). Otros ésteres de ácidos biliares incluyen, por ejemplo, ésteres alquílicos sustituidos o no sustituidos, ésteres heteroalquílicos sustituidos o no sustituidos, ésteres arílicos sustituidos o no sustituidos, ésteres heteroarílicos sustituidos o no sustituidos, o similares. Por ejemplo, el término "ácido biliar" incluye el ácido cólico conjugado con glicina o taurina: glicocolato y taurocolato, respectivamente (y sus sales). Toda referencia a un ácido biliar utilizada en el presente documento incluye una referencia a un compuesto idéntico preparado natural o sintéticamente. Además, debe entenderse que cualquier referencia singular a un componente (ácido biliar u otro) utilizado en el presente documento incluye la referencia a uno y sólo uno, uno o más, o al menos uno de dichos componentes. Del mismo modo, cualquier referencia plural a un componente utilizado en el presente documento incluye la referencia a uno y sólo uno, uno o más, o al menos uno de dichos componentes, a menos que se indique lo contrario.

35 **[0060]** Los términos "sujeto", "paciente", "participante" o "individuo" se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a mamíferos y no mamíferos, por ejemplo, que padecen un trastorno descrito en el presente documento. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de los mamíferos: humanos, primates no humanos como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, como ratas, ratones y cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones aquí proporcionados, el mamífero es un ser humano.

45 **[0061]** El término "aproximadamente", tal como se utiliza aquí, incluye cualquier valor que esté dentro del 10% del valor descrito.

50 **[0062]** El término "composición", tal como se utiliza en el presente documento, incluye la divulgación tanto de una composición como de una composición administrada en un método tal como se describe en el presente documento. Además, en algunas realizaciones, la composición de la presente invención es o comprende una "formulación", una forma farmacéutica oral o una forma farmacéutica rectal como se describe en el presente documento.

55 **[0063]** Los términos "tratar", "a tratar" o "tratamiento", y otros equivalentes gramaticales utilizados aquí, incluyen aliviar, inhibir o reducir los síntomas, reducir o inhibir la gravedad de, reducir la incidencia de, reducir o inhibir la recurrencia de, retrasar la aparición de, retrasar la recurrencia de, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, mejorar las causas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, p. ej., detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección. Los términos incluyen además la obtención 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 forma que se observe una mejoría en el paciente.

60 **[0064]** Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un agente (por ejemplo, un agente terapéuticamente activo) que se administra para lograr un resultado deseado en un sujeto o individuo, por ejemplo, para aliviar en cierta medida uno o más

síntomas de una enfermedad o afección que se está tratando. 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 establece en el presente documento necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa de una enfermedad. La cantidad "eficaz" apropiada en cada caso se determina mediante cualquier técnica adecuada, como un estudio de escalado de dosis. En algunas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad eficaz" de un ASBTI se refiere a una cantidad suficiente de un ASBTI para tratar la colestasis o una hepatopatía colestásica en un sujeto o individuo.

[0065] Los términos "administrar", "administrar", "administración" y similares, como se usan aquí, se refieren a los métodos que pueden usarse para permitir la entrega de agentes o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, entre otros, las vías; oral, intraduodenal, parenteral (intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), tópica y rectal. Las técnicas de administración que se emplean opcionalmente con los agentes y métodos aquí descritos se encuentran en fuentes como, por ejemplo, Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edición actual; Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa, todas las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad para todos los fines. En ciertas realizaciones, los agentes y composiciones aquí descritos se administran por vía oral.

[0066] El término "inhibidor de ASBT" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte biliar dependiente de sodio apical o cualquier transporte recuperativo de sales biliares. El término Transportador de Ácidos Biliares Dependiente de Sodio Apical (ASBT) se utiliza indistintamente con el término Transportador de Ácidos Biliares Ileal (IBAT).

[0067] La frase "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en relación con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerables y no suelen producir reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Preferiblemente, tal y como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado o incluido en la lista de los EE.UU. Farmacopea u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en mamíferos, y más particularmente en humanos.

[0068] En diversas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, un nitrato, cloruro, bromuro, fosfato, sulfato, acetato, hexafluorofosfato, citrato, gluconato, benzoato, propionato, butirato, subsalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, tartrato, amsonato, pamoato, p-toluenesulfonato, mesilato y similares. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio-dependiente o potasio), sales de amonio y similares.

Ácido biliar

[0069] La bilis contiene agua, electrolitos y numerosas moléculas orgánicas como ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos y bilirrubina. La bilis es secretada por el hígado y almacenada en la vesícula biliar, y al contraerse ésta, debido a la ingestión de una comida grasa, la bilis pasa a través del conducto biliar al intestino. Los ácidos biliares/sales son fundamentales para la digestión y absorción de grasas y vitaminas liposolubles en el intestino delgado. Los seres humanos adultos producen entre 400 y 800 ml de bilis al día. Se puede considerar que la secreción de bilis se produce en dos etapas. Inicialmente, los hepatocitos segregan bilis a los canalículos, desde donde fluye a los conductos biliares y esta bilis hepática contiene grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otras moléculas orgánicas. A continuación, a medida que la bilis fluye por los conductos biliares, se modifica mediante la adición de una secreción acuosa, rica en bicarbonato, procedente de las células epiteliales ductales. La bilis se concentra, normalmente cinco veces, durante su almacenamiento en la vesícula biliar.

[0070] El flujo de bilis es menor durante el ayuno, y la mayor parte se desvía a la vesícula biliar para su concentración. Cuando el quimo de una comida ingerida entra en el intestino delgado, el ácido y las grasas y proteínas parcialmente digeridas estimulan la secreción de colecistoquinina y secretina, ambas importantes para la secreción y el flujo de bilis. La colecistoquinina (colecisto = vesícula biliar y cinina = movimiento) es una hormona que estimula las contracciones de la vesícula biliar y del conducto biliar común, lo que provoca el paso de la bilis al 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 simula las células de los conductos biliares para secretar bicarbonato y agua, lo que amplía el volumen de bilis y aumenta su flujo hacia el intestino.

[0071] Los ácidos/sales biliares son derivados del colesterol. El colesterol, ingerido como parte de la dieta o derivado de la síntesis hepática, se convierte en ácidos biliares/sales en el hepatocito. Ejemplos de tales ácidos/sales biliares incluyen los ácidos cólico y quenodesoxicólico, que luego se conjugan con un aminoácido (como la glicina o la taurina) para producir la forma conjugada que se secreta activamente en los canalículos. Las sales biliares más abundantes en el ser humano son el colato y el desoxicolato, y normalmente se conjugan con glicina o taurina para dar glucocolato o taurocolato, respectivamente.

5 **[0072]** El colesterol libre es prácticamente insoluble en soluciones acuosas, sin embargo, en la bilis se hace soluble por la presencia de ácidos/sales biliares y lípidos. La síntesis hepática de ácidos biliares/sales es responsable de la mayor parte de la degradación del colesterol en el organismo. 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 de las principales vías de eliminación del colesterol. El intestino segrega diariamente grandes cantidades de ácidos biliares/sales, pero el organismo sólo pierde cantidades relativamente pequeñas. Esto se debe a que aproximadamente el 95% de los ácidos/sales biliares que llegan al duodeno son absorbidos de nuevo por la sangre en el íleon, mediante un proceso conocido como "recirculación enterohepática".

10 **[0073]** La sangre venosa del íleon va directamente a la vena porta, y por lo tanto a través de los sinusoides del hígado. Los hepatocitos extraen los ácidos biliares/sales muy eficazmente de la sangre sinusoidal, y muy pocos escapan del hígado sano a la circulación sistémica. A continuación, los ácidos/sales biliares son transportados a través de los hepatocitos para ser resecados en los canalículos. El efecto neto de esta recirculación enterohepática es que cada molécula de sal biliar se reutiliza unas 20 veces, a menudo dos o tres veces durante una sola fase digestiva. La biosíntesis biliar representa el principal destino metabólico del colesterol, ya que representa más de la mitad de los aproximadamente 800 mg/día de colesterol que consume un adulto medio en los procesos metabólicos. En comparación, la biosíntesis de las hormonas esteroideas sólo consume aproximadamente 50 mg de colesterol al día. Se necesita mucho más que 400 mg de sales biliares y se segrega en el intestino al día, y esto se consigue reciclando las sales biliares. La mayor parte de las sales biliares secretadas en la región superior del intestino delgado se absorben junto con los lípidos alimentarios que emulsionaron en el extremo inferior del intestino delgado. Se separan de los lípidos de la dieta y se devuelven al hígado para su reutilización. De este modo, el reciclaje permite secretar de 20 a 30 g de sales biliares al intestino delgado cada día.

25 **[0074]** Los ácidos biliares/sales son anfipáticos, con la porción derivada del colesterol que contiene tanto elementos hidrofóbicos (solubles en lípidos) como polares (hidrofilicos), mientras que el conjugado de aminoácidos es generalmente polar e hidrofílico. Esta naturaleza anfipática permite a los ácidos biliares/sales desempeñar dos funciones importantes: la emulsificación de agregados lipídicos y la solubilización y transporte de lípidos en un medio acuoso. Los ácidos biliares/sales ejercen una acción detergente sobre las partículas de grasa alimentaria que hace que los glóbulos de grasa se descompongan o emulsionen. La emulsificación es importante porque aumenta considerablemente la superficie de grasa disponible para la digestión por las lipasas, que no pueden acceder al interior de las gotitas de lípidos. Además, los ácidos biliares/sales son transportadores de lípidos y son capaces de solubilizar muchos lípidos formando micelas y son fundamentales para el transporte y la absorción de las vitaminas liposolubles.

35 **[0075]** El término "no sistémico" o "de absorción mínima", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la baja biodisponibilidad sistémica y/o absorción de un compuesto administrado. En algunas realizaciones, un compuesto no sistémico es un compuesto que sustancialmente no se absorbe sistémicamente. En algunas realizaciones, las composiciones de ASBTI descritas en el presente documento administran el ASBTI en el íleon distal, el colon y/o el recto y no sistémicamente (p. ej., una parte sustancial del ASBTI no se absorbe sistémicamente. En algunas realizaciones, la absorción sistémica del compuesto antisistémico 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 mol %). 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 del compuesto antisistémico es <25 % de la dosis administrada. En un enfoque alternativo, un ASBTI no sistémico es un compuesto que tiene una biodisponibilidad sistémica inferior en relación con la biodisponibilidad sistémica de un ASBTI sistémico (por ejemplo, el compuesto 100A, 100C). En algunas realizaciones, la biodisponibilidad de un ASBTI no sistémico descrito en el presente documento es <30 %, < 40 %, < 50 %, <60 % o <70 % de la biodisponibilidad de un ASBTI sistémico (por ejemplo, compuesto 100A, 100C).

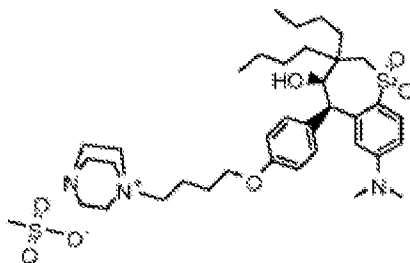
50 **[0076]** En otro enfoque alternativo, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para administrar <10 % de la dosis administrada del ASBTI sistémicamente. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento están formuladas para administrar sistémicamente <20 % de la dosis administrada del ASBTI. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento están formuladas para administrar sistémicamente <30 % de la dosis administrada del ASBTI. En algunas realizaciones, las composiciones aquí descritas están formuladas para administrar <40 % de la dosis administrada del ASBTI por vía sistémica. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento están formuladas para administrar <50 % de la dosis administrada del ASBTI por vía sistémica. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento están formuladas para administrar <60 % de la dosis administrada del ASBTI por vía sistémica. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento están formuladas para administrar <70 % de la dosis administrada del ASBTI por vía sistémica. En algunas realizaciones, la absorción sistémica se determina de cualquier manera adecuada, incluyendo la cantidad total circulante, la cantidad aclarada tras la administración, o similares.

Inhibidores de ASBT

65 **[0077]** En varias realizaciones de métodos de la presente invención, se administran inhibidores de ASBT a un sujeto. Los inhibidores de la ASBT (ASBTI) reducen o inhiben el reciclaje de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal (GI) distal, incluyendo el íleon distal, el colon y/o el recto. La inhibición del transporte de ácidos biliares dependiente de sodio apical

interrumpe la circulación enterohepática de ácidos biliares y hace que se excreten más ácidos biliares en las heces (véase la Fig. 1), lo que reduce los niveles sistémicos de ácidos biliares y, por tanto, el daño hepático mediado por ácidos biliares y los efectos y complicaciones relacionados. En determinadas realizaciones, los ASBTI se absorben sistémicamente. En determinadas realizaciones, los ASBTI no se absorben sistémicamente.

[0078] En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto es



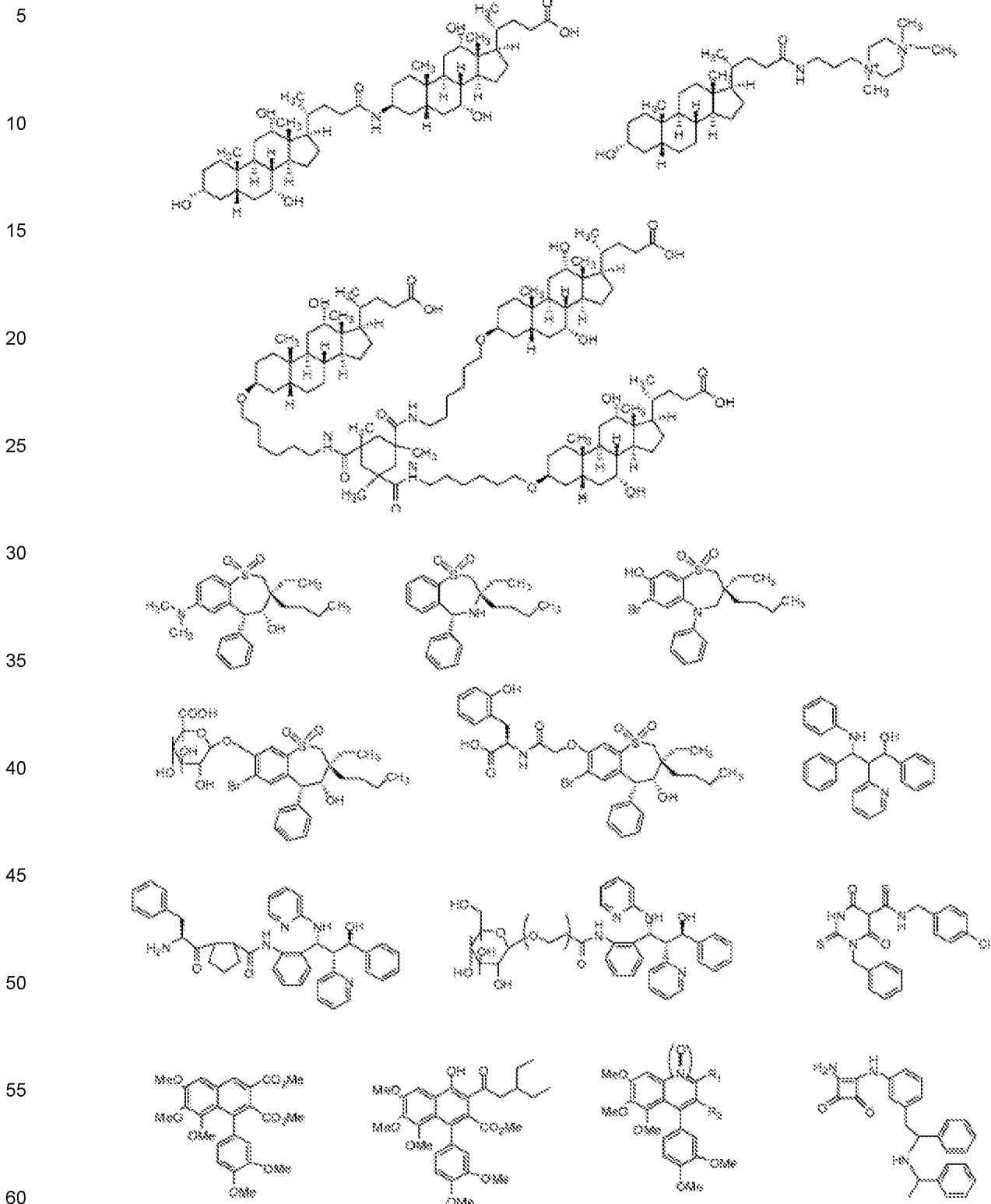
[0079] En ciertas realizaciones, los compuestos aquí descritos no se absorben sistémicamente. Además, se proporcionan compuestos que inhiben el reciclaje de sales biliares en el tracto gastrointestinal de un individuo. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden no ser transportados desde el lumen intestinal y/o no interactuar con ASBT. En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos no afectan, o afectan mínimamente, a la digestión y/o absorción de las grasas. En ciertas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto descrito en el presente documento no da lugar a trastornos gastrointestinales o acidosis láctica en un individuo. En ciertas realizaciones, los compuestos aquí descritos se administran por vía oral. En algunas realizaciones, se libera un ASBTI en el íleon distal. Un ASBTI compatible con los métodos aquí descritos puede ser un inhibidor directo, un inhibidor alostérico o un inhibidor parcial del transportador de ácidos biliares dependiente de sodio apical.

[0080] En ciertas realizaciones, no cubiertas por las reivindicaciones, los compuestos que inhiben ASBT o cualquier transportador recuperador de ácidos biliares son compuestos que se describen en EP1810689, Patentes de EE. UU. N.º 6,458,851, 7413536, 7514421, Publicación de Solicitud en EE.UU. N.º 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, WO 2002/50027, WO2005/046797, WO2006/017257, WO2006/105913, WO2006/105912, WO2006/116499, WO2006/117076, WO2006/121861, WO2006/122186, WO2006/124713, WO2007/050628, WO2007/101531, WO2007/134862, WO2007/140934, WO2007/140894, WO2008/028590, WO2008/033431, 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.

[0081] En ciertas realizaciones no cubiertas por las reivindicaciones, los compuestos que inhiben ASBT o cualquier ácido biliar recuperativo transportadores son los compuestos descritos en los documentos 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 (incluidos los compuestos con una estructura de 2,3,4,5-tetrahidro-l-benzotiepina 1,1-dióxido), WO00/38728, WO01/66533, WO02/50051, EP0864582 (p. ej., (3R,5R)-3-butil-3-etil-l,l-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-l,4-benzo-tiazepin-8-il ([ácido 3-D-glucopiranosidurónico, WO94/24087, WO98/07749, WO98/56757, WO99/32478, WO99/35135, WO00/20392, WO00/20393, WO00/20410, WO00/20437, WO01/34570, WO00/35889, WO01/68637, WO01/68096, WO02/08211, WO03/020710, WO03/022825, WO03/022830, WO03/0222861, JP10072371, Patente de EE.UU. N.º 5,910,494; 5,723,458; 5,817,652; 5,663,165; 5,998,400; 6,465,451, 5,994,391; 6,107,494; 6,387,924; 6,784,201; 6,875,877; 6,740,663; 6,852,753; 5,070,103, 6,114,322, 6,020,330, 7,179,792, EP251315, EP417725, EP489-423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595, EP869121, EP1070703, WO04/005247, compuestos con actividad IBAT publicados en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999), *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 5837-5852, (2005) y *Current Medicinal Chemistry*, 13, 997- 1016, (2006).

[0082] En algunas realizaciones no cubiertas por las reivindicaciones, los compuestos que inhiben el ASBT o cualquier transportador recuperador de ácidos biliares son benzotiepinas, benzotiazepinas (incluyendo 1,2-benzotiazepinas; 1,4-benzotiazepinas; 1,5-benzotiazepinas; y/o 1,2,5-benzotiadiazepinas). En algunas realizaciones, los compuestos que inhiben el ASBT o cualquier transportador recuperador de ácidos biliares incluyen y no se limitan a S-8921 (divulgado en EP597107, WO 93/08155), 264W94 (GSK) divulgado en WO 96/05188; SC-435 sal metanosulfonato de (1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepina-5-il]fenoxi]butil]4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano), SC-635 (Searle); 2164U90 1,1-dióxido de (3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-l,4-benzotiazepina); BARI-1741 (Aventis SA), AZD 7508 (AstraZeneca); barixibat (11-(D-gluconamido)-N-[2-[(1S,2R,3S)-3-

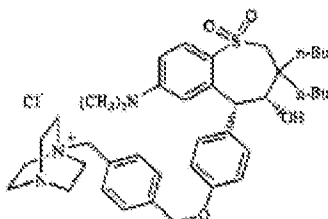
hidroxi-3-fenil-2-(2-piridil)-1-(2-piridilamino)propil]fenil]undecanamida) o similares, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un ASBTI es:



[0083] En ciertas realizaciones, los compuestos aquí descritos tienen uno o más centros quirales. Como tales, todos los estereoisómeros se contemplan en el presente documento. En diversas realizaciones, los compuestos aquí descritos están presentes en formas ópticamente activas o racémicas. Debe entenderse que los compuestos de la presente invención abarcan formas racémicas, ópticamente activas, regioisoméricas y estereoisoméricas, o combinaciones de las

mismas que poseen las propiedades terapéuticamente útiles aquí descritas. La preparación de formas ópticamente activas se consigue de cualquier manera adecuada, incluyendo a modo de ejemplo no limitativo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral, o por separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral. En algunas realizaciones, se utilizan mezclas de uno o más isómeros como compuesto terapéutico descrito en el presente documento. En ciertas realizaciones, los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos se preparan por cualquier medio, incluida la síntesis enantioselectiva y/o la separación de una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros. La resolución de los compuestos y sus isómeros se consigue por cualquier medio, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, procesos químicos, procesos enzimáticos, cristalización fraccionada, destilación, cromatografía y similares.

[0084] En algunas realizaciones, el ASBTI es



(maralixibat, LUM-001, SHP625, cloruro de lopixibat), o una sal farmacéuticamente aceptable alternativa del mismo.

[0085] En algunas realizaciones, el ASBTI utilizado en los métodos o composiciones de la presente invención es maralixibat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Métodos

[0086] Aquí se proporciona un método para aumentar el crecimiento en un sujeto pediátrico que tiene una hepatopatía colestásica. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un ASBTI. En varias realizaciones, la hepatopatía colestásica es una de las hepatopatías colestásicas pediátricas descritas anteriormente. En algunas realizaciones, la hepatopatía colestásica es PFIC, atresia biliar o ALGS. En varias realizaciones, la hepatopatía colestásica es PFIC 1, PFIC 2 o PFIC 3. En algunas realizaciones, el paciente tiene cualquier afección colestásica pediátrica que resulta en un crecimiento, altura o peso por debajo de lo normal.

[0087] En ciertas realizaciones, la hepatopatía colestásica es colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), PFIC tipo 1, PFIC tipo 2, PFIC tipo 3, síndrome de Alagille, síndrome de Dubin-Johnson, atresia biliar, atresia biliar post-Kasai, atresia biliar post-trasplante hepático, colestasis post-trasplante hepático, hepatopatía asociada post-trasplante hepático, hepatopatía asociada a fallo intestinal, lesión hepática mediada por ácidos biliares, colangitis esclerosante primaria pediátrica, 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 recurrente benigna (BRIC), BRIC tipo 1, BRIC tipo 2, BRIC tipo 3, colestasis asociada a nutrición parenteral total, colestasis paraneoplásica, síndrome de Stauffer, colestasis asociada a fármacos, colestasis asociada a infecciones o enfermedad por cálculos biliares. En algunas realizaciones, la hepatopatía colestásica es una forma pediátrica de hepatopatía.

[0088] En ciertas realizaciones, una hepatopatía colestásica se caracteriza por uno o más síntomas seleccionados entre ictericia, prurito, cirrosis, hipercolelémia, 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 de apetito, anorexia, olor peculiar, orina oscura, heces claras, esteatorrea, retraso del crecimiento y/o insuficiencia renal.

[0089] En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden la administración no sistémica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI. En ciertas realizaciones, los métodos comprenden el contacto del tracto gastrointestinal, incluyendo el ileon distal y/o el colon y/o el recto, de un individuo que lo necesite con un ASBTI. En varias realizaciones, los métodos de la presente invención causan una reducción de los ácidos biliares intraenterocíticos, o una reducción del daño a la arquitectura hepatocelular o intestinal causado por la colestasis o una hepatopatía colestásica.

[0090] En varias realizaciones el sujeto tiene una condición asociada con, causada por o causada en parte por una deficiencia de BSEP. En ciertas realizaciones, la afección asociada con, causada por o causada en parte por la deficiencia de BSEP es hepatitis neonatal, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), PFIC 2, colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC), colestasis intrahepática del embarazo (ICP), colestasis inducida por fármacos, colestasis inducida por anticonceptivos orales, atresia biliar, o una combinación de las mismas.

[0091] En varias realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden administrar al íleon o colon del individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier ASBTI descrito en el presente documento.

5 **[0092]** En diversas realizaciones, los métodos según un aspecto no reivindicado comprenden reducir el daño a la arquitectura hepatocelular o intestinal o a las células de la colestasis o de una hepatopatía colestásica que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI. En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden reducir los ácidos biliares/sales intraenterocíticos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASBTI a un individuo que lo necesite.

10 **[0093]** En algunas realizaciones, los compuestos según la presente invención proporcionan la inhibición del reciclaje de sales biliares tras la administración de cualquiera de los compuestos aquí descritos a un individuo. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se absorbe sistémicamente tras su administración. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento no se absorbe sistémicamente. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra al individuo por vía oral. En algunas realizaciones, un ASBTI descrito en el presente documento se administra y/o libera en el íleon distal de un individuo.

15 **[0094]** En varias realizaciones, el contacto del íleon distal de un individuo con un ASBTI (por ejemplo, cualquier ASBTI descrito en el presente documento) inhibe la recaptación de ácidos biliares y aumenta la concentración de ácidos biliares/sales en la vecindad de las células L en el íleon distal y/o colon y/o recto, reduciendo así los ácidos biliares intraenterocíticos, reduciendo los niveles de ácidos biliares séricos y/o hepáticos, reduciendo la carga total de ácidos biliares séricos, y/o reduciendo el daño a la arquitectura ileal causado por colestasis o una hepatopatía colestásica. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, la reducción de los niveles séricos y/o hepáticos de ácidos biliares mejora la hipercolelémia y/o la enfermedad colestásica.

25 **[0095]** La administración de un compuesto descrito en el presente documento puede lograrse de cualquier manera adecuada, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, por vía oral, entérica, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Cualquier compuesto o composición descrito en el presente documento puede administrarse en un método o formulación adecuados para tratar a un recién nacido o a un lactante. Cualquier compuesto o composición descrito en el presente documento puede administrarse en una formulación oral (por ejemplo, sólida o líquida) para tratar a un recién nacido o a un lactante. Cualquier compuesto o composición aquí descrito puede administrarse antes de la ingestión de alimentos, con alimentos o después de la ingestión de alimentos.

30 **[0096]** En ciertas realizaciones, un compuesto o una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento se administra para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un individuo que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o afección. En varios casos, las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud de la persona, su peso y su respuesta a los fármacos, así como del criterio del médico tratante.

35 **[0097]** En aplicaciones profilácticas, los compuestos o composiciones que contienen los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un individuo susceptible de padecer una enfermedad, trastorno o afección particular o en riesgo de padecerla. En ciertas realizaciones de este uso, las cantidades precisas de compuesto administradas dependen del estado de salud del individuo, su peso y similares. Además, en algunos casos, cuando se administra a un individuo un compuesto o composición descrito en el presente documento, las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa, el estado de salud del individuo y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

40 **[0098]** En ciertas realizaciones de los métodos de la presente invención, en las que tras la administración de una dosis seleccionada de un compuesto o composición descritos en el presente documento, la condición de un individuo no mejora, a discreción del médico, la administración de un compuesto o composición descritos en el presente documento se administra opcionalmente de forma crónica, es decir, durante un período prolongado de tiempo, incluyendo durante toda la duración de la vida del individuo con el fin de mejorar o controlar o limitar los síntomas del trastorno, enfermedad o condición del individuo.

45 **[0099]** En ciertas realizaciones de los métodos de la presente invención, una cantidad efectiva de un agente dado varía dependiendo de uno o más de un número de factores tales como el compuesto particular, enfermedad o condición y su severidad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped en necesidad de tratamiento, y se determina según las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la condición que se trata, y el sujeto o huésped que se trata. En algunas realizaciones, las dosis administradas incluyen aquellas hasta la dosis máxima tolerable. En algunas realizaciones, las dosis administradas incluyen aquellas hasta la dosis máxima tolerable por un recién nacido o un lactante.

50 **[0100]** En varias realizaciones de los métodos de la presente invención, una dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. En diversas realizaciones, se administra

una dosis única de un ASBTI cada 6 horas, cada 12 horas, cada 24 horas, cada 48 horas, cada 72 horas, cada 96 horas, cada 5 días, cada 6 días o una vez a la semana. En algunas realizaciones, la dosis única total de un ASBTI se encuentra en un intervalo descrito a continuación.

5 **[0101]** En varias realizaciones de los métodos de la presente invención, en el caso en que el estado del paciente mejore, a discreción del médico se administra opcionalmente un ASBTI de forma continua; alternativamente, se reduce temporalmente la dosis del fármaco que se está administrando o se suspende temporalmente durante un cierto periodo de tiempo (es decir, unas "vacaciones farmacológicas"). La duración de las vacaciones farmacológicas puede variar entre 10 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 unas vacaciones farmacológicas incluye del 10 % al 100 % de la dosis original, incluyendo, a modo de ejemplo únicamente, el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % de la dosis original. En algunas realizaciones, la dosis única total de un ASBTI se encuentra en un intervalo descrito a continuación.

15 **[0102]** Una vez que se ha producido la mejoría de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se reducen, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene la mejoría de la enfermedad, el trastorno o la afección. En algunas realizaciones, los pacientes requieren tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier reaparición de los síntomas.

20 **[0103]** En ciertos casos, hay un gran número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual, y las excursiones considerables de estos valores recomendados se consideran dentro del alcance aquí descrito. Las dosis aquí descritas pueden modificarse en función de una serie de variables como, a modo de ejemplo no limitativo, la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección a tratar y el criterio del profesional.

25 **[0104]** La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan opcionalmente mediante procedimientos farmacéuticos en cultivos celulares o animales de experimentación, incluyendo, pero sin limitarse a, la determinación de la DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre la DL₅₀ y la DE₅₀. Se prefieren los compuestos con altos índices terapéuticos. En ciertas realizaciones, los datos obtenidos de ensayos en cultivos celulares y estudios en animales se utilizan en la formulación de una gama de dosis para su uso en humanos. En realizaciones específicas, la dosificación de los compuestos aquí descritos se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con una toxicidad mínima. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y de la vía de administración utilizada.

30 **[0105]** En ciertas realizaciones, la composición utilizada o administrada comprende un inhibidor de la absorción, un portador y uno o más de un inhibidor de la absorción del colesterol, un péptido enteroendocrino, un inhibidor de la peptidasa, un agente esparcidor y un agente humectante.

35 **[0106]** En algunas realizaciones de los métodos de la presente invención, la composición utilizada para preparar una forma farmacéutica oral o administrada por vía oral comprende un inhibidor de la absorción, un portador adecuado por vía oral, un inhibidor opcional de la absorción del colesterol, un péptido enteroendocrino opcional, un inhibidor opcional de la peptidasa, un agente esparcidor 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 de la secreción de una o más enteroendocrinas por las células del colon y/o recto (por ejemplo, en las células L de la capa epitelial del colon, íleon, recto, o una combinación de las mismas). 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 periodo comprendido entre 24 y 48 horas, mientras que en otras realizaciones la respuesta anorrectal persiste durante un periodo superior a 48 horas.

Dosificaciones

40 **[0107]** En varias realizaciones, el paciente es un paciente pediátrico menor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 años de edad. En ciertas realizaciones, el sujeto pediátrico es un recién nacido, un recién nacido pretérmino, un lactante, un niño pequeño, un niño en edad preescolar, un niño en edad escolar, un niño prepúber, un niño postpúber, un adolescente o un adolescente menor de dieciocho años. En algunas realizaciones, el sujeto pediátrico es un recién nacido, un recién nacido prematuro, un lactante, un niño pequeño, un preescolar o un niño en edad escolar. En algunas realizaciones, el sujeto pediátrico es un recién nacido, un recién nacido pretérmino, un lactante, un niño pequeño. En algunas realizaciones, el sujeto pediátrico es un recién nacido, un recién nacido pretérmino, un lactante o un niño pequeño. En algunas realizaciones, el sujeto pediátrico es un recién nacido. En algunas realizaciones, el sujeto pediátrico es un lactante. En algunas realizaciones, el sujeto pediátrico es un niño pequeño.

45 **[0108]** En varias realizaciones, el ASBTI es maralixibat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0109] En diversas realizaciones, la eficacia y seguridad de la administración de ASBTI al paciente se monitoriza midiendo los niveles séricos de 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona (7 α C4), la concentración de sBA, una relación de 7 α C4 a sBA (7 α C4:sBA), la concentración sérica de colesterol total, la concentración sérica de colesterol LDL-C, la concentración sérica de bilirrubina, la concentración sérica de ALT, la concentración sérica de AST, o una combinación de las mismas. En varias realizaciones, la eficacia de la administración de ASBTI se mide mediante la monitorización de la puntuación del resultado del prurito notificado por el observador (ITCHRO(OBS)), una puntuación de HRQoL (por ejemplo, PedsQL), una puntuación de CSS, una puntuación de xantoma, una puntuación Z de altura, una puntuación Z de peso, o varias combinaciones de las mismas. En diversas realizaciones, el método incluye monitorizar los niveles séricos de 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona (7 α C4), la concentración de sBA, una relación de 7 α C4 a sBA (7 α C4:sBA), la concentración sérica de colesterol total, la concentración sérica de colesterol LDL-C, la concentración sérica de bilirrubina, la concentración sérica de ALT, la concentración sérica de AST, o una combinación de las mismas. En varias realizaciones, el método incluye la monitorización de la puntuación del resultado del prurito notificado por el observador (ITCHRO(OBS)), una puntuación de HRQoL (por ejemplo, PedsQL), una puntuación de CSS, una puntuación de xantoma, una puntuación Z de altura, una puntuación Z de peso, o varias combinaciones de las mismas.

[0110] En algunas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis de aproximadamente o al menos aproximadamente 0,5 μ g/kg, 5 μ g/kg, 1 μ g/kg, 2 μ g/kg, 3 μ g/kg, 4 μ g/kg, 5 μ g/kg, 6 μ g/kg, 7 μ g/kg, 8 μ g/kg, 9 μ g/kg, 10 μ g/kg, 15 μ g/kg, 20 μ g/kg, 25 μ g/kg, 30 μ g/kg, 35 μ g/kg, 40 μ g/kg, 45 μ g/kg, 50 μ g/kg, 55 μ g/kg, 60 μ g/kg, 65 μ g/kg, 70 μ g/kg, 75 μ g/kg, 80 μ g/kg, 85 μ g/kg, 90 μ g/kg, 100 μ g/kg, 140 μ g/kg, 150 μ g/kg, 200 μ g/kg, 240 μ g/kg, 280 μ g/kg, 300 μ g/kg, 250 μ g/kg, 280 μ g/kg, 300 μ g/kg, 400 μ g/kg, 500 μ g/kg, 560 μ g/kg, 600 μ g/kg, 700 μ g/kg, 800 μ g/kg, 900 μ g/kg, 1.000 μ g/kg, 1.100 μ g/kg, 1.200 μ g/kg, 1.300 μ g/kg, 1.400 μ g/kg, 1.500 μ g/kg, 1.600 μ g/kg, 1.700 μ g/kg, 1.800 μ g/kg, 1.900 μ g/kg, o 2.000 μ g/kg. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis no superior a aproximadamente 1 μ g/kg, 2 μ g/kg, 3 μ g/kg, 4 μ g/kg, 5 μ g/kg, 6 μ g/kg, 7 μ g/kg, 8 μ g/kg, 9 μ g/kg, 10 μ g/kg, 15 μ g/kg, 20 μ g/kg, 25 μ g/kg, 30 μ g/kg, 35 μ g/kg, 40 μ g/kg, 45 μ g/kg, 50 μ g/kg, 55 μ g/kg, 60 μ g/kg, 65 μ g/kg, 70 μ g/kg, 75 μ g/kg, 80 μ g/kg, 85 μ g/kg, 90 μ g/kg, 100 μ g/kg, 140 μ g/kg, 150 μ g/kg, 200 μ g/kg, 240 μ g/kg, 280 μ g/kg, 300 μ g/kg, 250 μ g/kg, 280 μ g/kg, 300 μ g/kg, 400 μ g/kg, 500 μ g/kg, 560 μ g/kg, 600 μ g/kg, 700 μ g/kg, 800 μ g/kg, 900 μ g/kg, 1.000 μ g/kg, 1.100 μ g/kg, 1.200 μ g/kg, 1.300 μ g/kg, 1.400 μ g/kg, 1.500 μ g/kg, 1.600 μ g/kg, 1.700 μ g/kg, 1.800 μ g/kg, 1.900 μ g/kg, 2.000 o 2.100 μ g/kg. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis de aproximadamente o de al menos aproximadamente 0,5 mg/día, 5 mg/día, 1 mg/día, 2 mg/día, 3 mg/día, 4 mg/día, 5 mg/día, 6 mg/día, 7 mg/día, 8 mg/día, 9 mg/día, 10 mg/día, 11 mg/día, 12 mg/día, 13 mg/día, 14 mg/día, 15 mg/día, 16 mg/día, 17 mg/día, 18 mg/día, 19 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 70 mg/día, 80 mg/día, 90 mg/día, 100 mg/día, 150 mg/día, 200 mg/día, 300 mg/día, 500 mg/día, 600 mg/día, 700 mg/día, 800 mg/día, 900 mg/día, 1000 mg/día. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis no superior a aproximadamente 1 mg/día, 2 mg/día, 3 mg/día, 4 mg/día, 5 mg/día, 6 mg/día, 7 mg/día, 8 mg/día, 9 mg/día, 10 mg/día, 11 mg/día, 12 mg/día, 13 mg/día, 14 mg/día, 15 mg/día, 16 mg/día, 17 mg/día, 18 mg/día, 19 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 70 mg/día, 80 mg/día, 90 mg/día, 100 mg/día, 150 mg/día, 200 mg/día, 300 mg/día, 500 mg/día, 600 mg/día, 700 mg/día, 800 mg/día, 900 mg/día, 1.000 mg/día, 1.100 mg/día.

[0111] En algunas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis de aproximadamente 140 μ g/kg/día a aproximadamente 1400 μ g/kg/día. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis de aproximadamente o al menos aproximadamente 0,5 μ g/kg/día, 1 μ g/kg/día, 2 μ g/kg/día, 3 μ g/kg/día, 4 μ g/kg/día, 5 μ g/kg/día, 6 μ g/kg/día, 7 μ g/kg/día, 8 μ g/kg/día, 9 μ g/kg/día, 10 μ g/kg/día, 15 μ g/kg/día, 20 μ g/kg/día, 25 μ g/kg/día, 30 μ g/kg/día, 35 μ g/kg/día, 40 μ g/kg/día, 45 μ g/kg/día, 50 μ g/kg/día, 100 μ g/kg/día, 140 μ g/kg/día, 150 μ g/kg/día, 200 μ g/kg/día, 240 μ g/kg/día, 280 μ g/kg/día, 300 μ g/kg/día, 250 μ g/kg/día, 280 μ g/kg/día, 300 μ g/kg/día, 400 μ g/kg/día, 500 μ g/kg/día, 560 μ g/kg/día, 600 μ g/kg/día, 700 μ g/kg/día, 800 μ g/kg/día, 900 μ g/kg/día, 1.000 μ g/kg/día, 1.100 μ g/kg/día, 1.200 μ g/kg/día, o 1.300 μ g/kg/día. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis no superior a aproximadamente 1 μ g/kg/día, 2 μ g/kg/día, 3 μ g/kg/día, 4 μ g/kg/día, 5 μ g/kg/día, 6 μ g/kg/día, 7 μ g/kg/día, 8 μ g/kg/día, 9 μ g/kg/día, 10 μ g/kg/día, 15 μ g/kg/día, 20 μ g/kg/día, 25 μ g/kg/día, 30 μ g/kg/día, 35 μ g/kg/día, 40 μ g/kg/día, 45 μ g/kg/día, 50 μ g/kg/día, 100 μ g/kg/día, 140 μ g/kg/día, 150 μ g/kg/día, 200 μ g/kg/día, 240 μ g/kg/día, 280 μ g/kg/día, 300 μ g/kg/día, 250 μ g/kg/día, 280 μ g/kg/día, 300 μ g/kg/día, 400 μ g/kg/día, 500 μ g/kg/día, 560 μ g/kg/día, 600 μ g/kg/día, 700 μ g/kg/día, 800 μ g/kg/día, 900 μ g/kg/día, 1.000 μ g/kg/día, 1.100 μ g/kg/día, 1.200 μ g/kg/día, o 1.400 μ g/kg/día. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 μ g/kg/día a aproximadamente 500 μ g/kg/día, de aproximadamente 0,5 μ g/kg/día a aproximadamente 250 μ g/kg/día, de aproximadamente 1 μ g/kg/día a aproximadamente 100 μ g/kg/día, de aproximadamente 10 μ g/kg/día a aproximadamente 50 μ g/kg/día, de aproximadamente 10 μ g/kg/día a aproximadamente 100 μ g/kg/día, de aproximadamente 0,5 μ g/kg/día a aproximadamente 2000 μ g/kg/día, de aproximadamente 280 μ g/kg/día a aproximadamente 1400 μ g/kg/día, de aproximadamente 1400 μ g/kg/día, de aproximadamente 420 μ g/kg/día a aproximadamente 1400 μ g/kg/día, de aproximadamente 280 μ g/kg/día a aproximadamente 250 μ g/kg/día, de aproximadamente 560 μ g/kg/día a aproximadamente 1400 μ g/kg/día, de aproximadamente 700 μ g/kg/día a aproximadamente 1400 μ g/kg/día, de aproximadamente 560 μ g/kg/día a aproximadamente 1200 μ g/kg/día, de aproximadamente 700 μ g/kg/día a aproximadamente 1200 μ g/kg/día, de aproximadamente 560 μ g/kg/día a aproximadamente 1000 μ g/kg/día, de aproximadamente 700 μ g/kg/día a aproximadamente 1000 μ g/kg/día, de aproximadamente 800 μ g/kg/día a aproximadamente 1000 μ g/kg/día, de aproximadamente 200 μ g/kg/día a aproximadamente 600 μ g/kg/día, de aproximadamente 300 μ g/kg/día a aproximadamente 600 μ g/kg/día, de aproximadamente 400 μ g/kg/día a aproximadamente 500 μ g/kg/día, de aproximadamente 400 μ g/kg/día a aproximadamente 600 μ g/kg/día, de aproximadamente 400 μ g/kg/día a aproximadamente 600 μ g/kg/día, de aproximadamente 400 μ g/kg/día a

aproximadamente 700 µg/kg/día, de aproximadamente 400 µg/kg/día a aproximadamente 800 µg/kg/día, de aproximadamente 500 µg/kg/día a aproximadamente 800 µg/kg/día, de aproximadamente 500 µg/kg/día a aproximadamente 900 µg/kg/día, de aproximadamente 600 µg/kg/día a aproximadamente 900 µg/kg/día, de aproximadamente 700 µg/kg/día a aproximadamente 900 µg/kg/día, de aproximadamente 200 µg/kg/día a aproximadamente 600 µg/kg/día, de aproximadamente 800 µg/kg/día a aproximadamente 900 µg/kg/día, de aproximadamente 100 µg/kg/día a aproximadamente 1.500 µg/kg/día, de aproximadamente 300 µg/kg/día a aproximadamente 2.000 µg/kg/día, o de aproximadamente 400 µg/kg/día a aproximadamente 2.000 µg/kg/día.

[0112] En algunas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis de aproximadamente 30 µg/kg a aproximadamente 1400 µg/kg por dosis. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 µg/kg a aproximadamente 2000 µg/kg por dosis, de aproximadamente 0.5 µg/kg a aproximadamente 1500 µg/kg por dosis, de aproximadamente 100 µg/kg a aproximadamente 700 µg/kg por dosis, de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 100 µg/kg por dosis, de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 500 µg/kg por dosis, de aproximadamente 50 µg/kg a aproximadamente 1400 µg/kg por dosis, de aproximadamente 300 µg/kg a aproximadamente 2000 µg/kg por dosis, de aproximadamente 60 µg/kg a aproximadamente 1200 µg/kg por dosis, de aproximadamente 70 µg/kg a aproximadamente 1000 µg/kg por dosis, de aproximadamente 70 µg/kg a aproximadamente 700 µg/kg por dosis, de 80 µg/kg a aproximadamente 1000 µg/kg por dosis, de 80 µg/kg a aproximadamente 800 µg/kg por dosis, de 100 µg/kg a aproximadamente 800 µg/kg por dosis, de 100 µg/kg a aproximadamente 600 µg/kg por dosis, de 150 µg/kg a aproximadamente 700 µg/kg por dosis, de 150 µg/kg a aproximadamente 500 µg/kg por dosis, de 200 µg/kg a aproximadamente 400 µg/kg por dosis, de 200 µg/kg a aproximadamente 300 µg/kg por dosis, o de 300 µg/kg a aproximadamente 400 µg/kg por dosis.

[0113] En algunas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 550 mg/día. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, de aproximadamente 4 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, de aproximadamente 4 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, de aproximadamente 4 mg/día a aproximadamente 4 mg/día, de aproximadamente 150 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, o de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, o de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 30 mg/día.

[0114] En algunas realizaciones, el ASBTI se administra dos veces al día (BID) en una cantidad de aproximadamente 200 µg/kg a aproximadamente 400 µg/kg por dosis. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 280 µg/kg/día a aproximadamente 1400 µg/kg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 400 µg/kg/día a aproximadamente 800 µg/kg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 50 mg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 15 mg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 560 µg/kg/día a aproximadamente 1.400 µg/kg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 700 µg/kg/día a aproximadamente 1.400 µg/kg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 400 µg/kg/día a aproximadamente 800 µg/kg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 700 µg/kg/día a aproximadamente 900 µg/kg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 560 µg/kg/día a aproximadamente 1400 µg/kg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de 700 µg/kg/día a aproximadamente 1400 µg/kg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 200 µg/kg/día a aproximadamente 600 µg/kg/día. En algunas realizaciones, el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 400 µg/kg/día a aproximadamente 600 µg/kg/día.

[0115] En varias realizaciones, la dosis del ASBTI es un primer nivel de dosis. En diversas realizaciones, la dosis del ASBTI es un segundo nivel de dosis. En algunas realizaciones, el segundo nivel de dosis es mayor que el primer nivel de dosis. En algunas realizaciones, el segundo nivel de dosis es aproximadamente o al menos 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 veces mayor que el primer nivel de dosis. En algunas realizaciones, el segundo nivel de dosis no es superior a aproximadamente 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 o 150 veces o veces mayor que el primer nivel de dosis.

[0116] En varias realizaciones, el ASBTI se administra una vez al día (QD) a una de las dosis anteriores o dentro de uno de los rangos de dosis anteriores. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra dos veces al día (BID) a una de las

dosis anteriores o dentro de uno de los intervalos de dosis anteriores. En diversas realizaciones, una dosis de ASBTI se administra diariamente, en días alternos, dos veces por semana o una vez por semana.

5 **[0117]** En varias realizaciones, el ASBTI se administra regularmente durante un periodo de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 48, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700 u 800 semanas. En varias realizaciones, el ASBTI se administra durante no más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 48, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800 o 1000 semanas. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra regularmente durante un periodo de aproximadamente o de al menos aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 años. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra regularmente durante un periodo no superior a 10 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 15 años.

Reducción de los Síntomas o de las Medidas de Laboratorio Relevantes de la Hepatopatía Colestásica

15 **[0118]** En varias realizaciones de los métodos anteriores de la invención, la administración del ASBTI produce una reducción de un síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad de la hepatopatía colestásica (es decir, una mejora en el estado del paciente que se mantiene durante al menos 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas), mejora en el estado del paciente) que se mantiene durante aproximadamente o durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 20 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, 1 año, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 25 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses, 23 meses, 2 años, 2,5 años, 3 años, 3,5 años, 4 años, 4,5 años, 5 años, 5,5 años, 6 años, 6,5 años, 7 años, 8 años, 9 años o 10 años. En diversas realizaciones, la reducción del síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad comprende una reducción de la concentración de sBA, un aumento de la concentración sérica de 7αC4, un aumento de la relación 7αC4:sBA, un aumento de la excreción de fBA, una reducción del prurito, una reducción de los niveles de ALT, 30 un aumento de una puntuación del inventario de calidad de vida, un aumento de una puntuación del inventario de calidad de vida relacionada con la fatiga, una disminución de la concentración sérica de colesterol total, una disminución de la concentración sérica de colesterol LDL-C, un aumento del crecimiento, una reducción de la puntuación de xantoma, o varias combinaciones de los mismos. En varias realizaciones, la reducción del síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad se determina en relación con un nivel basal. Es decir, la reducción del síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad se determina en relación con una medición del síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad antes de 1) cambiar un nivel de dosis del ASBTI administrado al paciente, 2) cambiar un régimen de dosificación seguido para el paciente, 3) comenzar la administración del ASBTI, o 4) cualquier otra de las diversas alteraciones realizadas con la intención de reducir el síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad en el paciente. En varias realizaciones, la 40 reducción de un síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad es una reducción estadísticamente significativa.

45 **[0119]** En varias realizaciones, la reducción en un síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad de la hepatopatía colestásica se mide como una disminución progresiva en el síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad durante aproximadamente o durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 50 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 6 meses, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 50 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, 1 año, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses, 23 meses, 2 años, 2,5 años, 3 años, 3,5 años, 4 años, 4,5 años, 5 años, 5,5 años, 6 años, 6,5 años, 7 años, 8 años, 9 años o 10 años.

55 **[0120]** En algunas realizaciones, el paciente es un paciente pediátrico y la reducción del síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad comprende un aumento del crecimiento. En algunas realizaciones, el aumento del crecimiento se mide en relación con la línea de base. En varias realizaciones, el aumento en el crecimiento se mide como un aumento en la puntuación Z de altura o en la puntuación Z de peso. En varias realizaciones, el aumento de la puntuación Z de altura o de peso es estadísticamente significativo. En diversas realizaciones, la puntuación Z de altura, la puntuación Z de peso, o ambas, se incrementa en al menos 0,1, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17., 0,18, 60 0,19, 0,2, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29 0,3, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, 0,39 0,4, 0,41, 0,42, 0,43, 0,44, 0,45, 0,46, 0,47, 0,48, 0,49, 0,5, 0,51, 0,52, 0,53, 0,54, 0,55, 0,56, 0,57, 0,58, 0,59, 0,6, 0,7, 0,8 o 0,9 en relación con el valor basal. En algunas realizaciones, la puntuación Z de altura, la puntuación Z de peso, o ambas, aumentan progresivamente durante la administración del ASBTI durante un periodo de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 48, 50, 60, 70 o 72 semanas.

- 5 **[0121]** En varias realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento de la concentración sérica de 7αC4. En diversas realizaciones, la concentración de 7αC4 en suero aumenta aproximadamente o al menos 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 o 500 veces o veces en relación con el valor basal. En diversas realizaciones, la concentración sérica de 7αC4 aumenta aproximadamente o al menos en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1.000% o 10.000% con respecto al valor basal.
- 10 **[0122]** En varias realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento de la relación 7αC4:sBA de aproximadamente o de al menos aproximadamente 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 10.000 veces en relación con el valor inicial.
- 15 **[0123]** En varias realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento de la excreción de fBA. En algunas realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento de la excreción de fBA de aproximadamente o de al menos aproximadamente el 100%, 110%, 115%, 120%, 130%, 150%, 200%, 250%, 275%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 1.000%, 5.000%, 10.000% o 15.000% en relación con el valor basal. En diversas realizaciones, el ASBTI se administra a una dosis suficiente para producir un aumento de la secreción de ácidos biliares con respecto al valor basal de al menos 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 veces con respecto al valor basal. En algunas realizaciones, la excreción de fBA se incrementa en aproximadamente o en al menos aproximadamente 100 μmol, 150 μmol, 200 μmol, 250 μmol, 300 μmol, 400 μmol, 500 μmol, 600 μmol, 700 μmol, 800 μmol, 900 μmol, 1.000 μmol o 1.500 μmol en relación con el valor basal. En diversas realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento dependiente de la dosis en la excreción de fBA, de modo que la administración de una dosis más alta del ASBTI produce un mayor nivel correspondiente de excreción de fBA.
- 20 **[0124]** En varias realizaciones, la administración del ASBTI produce una disminución de la concentración de sBA de aproximadamente o de al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% en relación con la línea de base.
- 25 **[0125]** En algunas realizaciones, la administración del ASBTI produce una reducción de la gravedad del prurito. En diversas realizaciones, la gravedad del prurito se mide utilizando una puntuación ITCHRO(OBS), una puntuación ITCHRO, una puntuación CSS o una combinación de las mismas. En diversas realizaciones, la administración del ASBTI da lugar a una reducción de la puntuación ITCHRO(OBS) en una escala de 1 a 4 de aproximadamente o de al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,25, 2,5 o 3 en relación con el valor basal. En diversas realizaciones, la administración del ASBTI da lugar a una reducción de la puntuación ITCHRO en una escala de 1 a 10 de aproximadamente o de al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, o 10. En varias realizaciones, la administración del ASBTI tiene como resultado una reducción de la puntuación ITCHRO(OBS), de la puntuación ITCHRO, o de ambas a cero. En diversas realizaciones, la administración del ASBTI produce una reducción de la puntuación ITCHRO(OBS) o de la puntuación ITCHRO a 1,0 o menos. En diversas realizaciones, la administración del ASBTI da lugar a una reducción de la puntuación de CSS de al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,25, 2,5 o 3 en relación con el valor basal. En varias realizaciones, la administración del ASBTI tiene como resultado una reducción de la puntuación CSS a cero. En diversas realizaciones, la administración del ASBTI da lugar a una reducción de la puntuación CSS, la puntuación ITCHRO(OBS), la puntuación ITCHRO, o una combinación de las mismas en aproximadamente o en al menos aproximadamente un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% en relación con el valor basal. En diversas realizaciones, se observa un valor reducido en relación con el valor basal de la puntuación CSS, la puntuación ITCHRO(OBS), la puntuación ITCHRO o una combinación de las mismas en el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de los días.
- 30 **[0126]** En diversas realizaciones, la administración del ASBTI produce una reducción de la concentración sérica de LDL-C en relación con el valor basal. En algunas realizaciones, la concentración sérica de LDL-C se reduce en aproximadamente o en al menos un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% u 80% en relación con el valor basal.
- 35 **[0127]** En algunas realizaciones, la administración del ASBTI produce una reducción de la concentración sérica de colesterol total con respecto al valor basal. En algunas realizaciones, la administración del ASBTI produce una reducción de los niveles séricos de LDL-C en relación con el valor basal. En algunas realizaciones, la concentración sérica de colesterol total, los niveles séricos de LDL-C, o ambos, se reducen en aproximadamente o en al menos un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% u 80% en relación con el valor basal. En diversas realizaciones, la administración del ASBTI produce una reducción de la concentración sérica de colesterol total, de los niveles séricos de LDL-C, o de ambos, de aproximadamente o de al menos aproximadamente 1 mg/dl, 2 mg/dl, 3 mg/dl, 4 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 12,5 mg/dl, 15 mg/dl, 20 mg/dl, 30 mg/dl, 40 mg/dl o 50 mg/dl en relación con el valor basal.
- 40 **[0128]** En varias realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento en la puntuación del inventario de calidad de vida, o en la puntuación del inventario de calidad de vida relacionada con la fatiga. La puntuación del inventario de
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

calidad de vida puede ser una puntuación de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). En algunas realizaciones, la puntuación HRQoL es una puntuación PedsQL. En varias realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento en la puntuación PedsQL o una puntuación PedsQL relacionada con la fatiga de aproximadamente o de al menos aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 45% o 50% en relación con el valor basal.

[0129] En diversas realizaciones, la administración del ASBTI produce una disminución de la puntuación de un xantoma en relación con la línea de base. En algunas realizaciones, la puntuación del xantoma se reduce en aproximadamente o en al menos aproximadamente un 2,5%, 5%, 10%, 15%, 20%, 35%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% en relación con la línea de base.

[0130] En diversas realizaciones, la administración del ASBTI da como resultado la reducción del síntoma o un cambio en una medida de laboratorio relevante para la enfermedad en aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12, días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, o 1 año.

[0131] En diversas realizaciones, la concentración de bilirrubina sérica está en los niveles basales de preadministración o en los niveles normales en aproximadamente o aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 4 meses, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, o 1 año.

[0132] En diversas realizaciones, la concentración sérica de ALT está en los niveles basales de preadministración o en los niveles normales en aproximadamente o aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 4 meses, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, o 1 año. En algunas realizaciones, la administración del ASBTI produce una reducción de los niveles de ALT en relación con el valor basal de al menos un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% o 15%.

[0133] En diversas realizaciones, la concentración de ALT en suero, la concentración de AST en suero, la concentración de bilirrubina en suero, o diversas combinaciones de las mismas están dentro del intervalo normal o en los niveles basales previos a la administración en aproximadamente o en aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 4 meses, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, o 1 año. En diversas realizaciones, la administración del ASBTI no da lugar a un cambio estadísticamente significativo con respecto al valor basal en la concentración de bilirrubina sérica, la concentración de AST sérica, la concentración de ALT sérica, la concentración de fosfatasa alcalina sérica, o alguna combinación de las mismas durante un periodo de al menos aproximadamente o de aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 4 meses, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, o 1 año.

Administración de la ASBTI para aumentar el crecimiento

[0134] En diversas realizaciones, la administración del ASBTI produce un aumento del crecimiento o del peso en aproximadamente o hasta aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22

semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, o 1 año.

5

[0135] En algunas realizaciones, el aumento del crecimiento se mantiene a una dosis constante del ASBTI durante aproximadamente o durante al menos aproximadamente o hasta aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años.

10

15

[0136] En algunas realizaciones, la puntuación Z de peso o altura continúa aumentando durante aproximadamente o durante al menos aproximadamente o durante hasta aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años.

20

25

[0137] En diversas realizaciones, el método incluye administrar el ASBTI al paciente en la primera cantidad de dosis. En algunas realizaciones, el método incluye además la administración del ASBTI en el segundo nivel de dosis mayor que la primera cantidad de dosis después de administrar primero el ASBTI en la primera cantidad de dosis durante un periodo de tiempo. En diversas realizaciones, el periodo de tiempo es de aproximadamente o al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, 1 año, 55 semanas, 60 semanas, 70 semanas, 80 semanas, 90 semanas, 96 semanas, 100 semanas, 2 años, 110 semanas, 120 semanas, 130 semanas, 140 semanas, 143 semanas, 150 semanas, 155 semanas, 155 semanas, 160 semanas, 167 semanas, 170 semanas, 179 semanas, 180 semanas, 190 semanas, 191 semanas, 200 semanas, 4 años o 5 años.

30

35

[0138] En algunas realizaciones, la puntuación Z de peso o altura aumenta de manera dependiente de la dosis en respuesta a la administración del ASBTI, de modo que la segunda dosis da lugar a un mayor aumento de la puntuación Z de peso o altura. En algunas realizaciones, si la primera no da lugar a un aumento en la puntuación Z de la altura o peso de aproximadamente o de al menos aproximadamente 0,1, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,2, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,3, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, 0,39, 0,4, 0,41, 0,42, 0,43, 0,44, 0,45, 0,46, 0,47, 0,48, 0,49, 0,5, 0,51, 0,52, 0,53, 0,54, 0,55, 0,56, 0,57, 0,58, 0,59, 0,6, 0,7, 0,8, o 0,9 en relación con el valor basal, entonces la segunda dosis se administra al paciente de tal manera que la segunda dosis da lugar a un aumento en la puntuación Z de la altura o peso de aproximadamente o de al menos aproximadamente 0,1, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,2, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,3, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, 0,39, 0,4, 0,41, 0,42, 0,43, 0,44, 0,45, 0,46, 0,47, 0,48, 0,49, 0,5, 0,51, 0,52, 0,53, 0,54, 0,55, 0,56, 0,57, 0,58, 0,59, 0,6, 0,7, 0,8 o 0,9 en relación con el valor basal.

40

45

50

[0139] En varias realizaciones, la administración de la primera dosis o la segunda dosis BID con la dosis diaria total sin cambios resulta en un mayor aumento del crecimiento que la administración del mismo nivel de dosis diaria total QD.

[0140] En varias realizaciones, la segunda dosis es una dosis diaria total administrada BID. En diversas realizaciones, la segunda dosis produce un aumento del crecimiento en relación con un valor de referencia medido durante la administración de la primera dosis. En diversas realizaciones, la segunda dosis produce un mayor aumento del crecimiento con respecto al valor basal medido antes de la administración del ASBTI que el aumento del crecimiento con respecto al valor basal causado por la administración de la primera dosis. En diversas realizaciones, la administración de la segunda dosis produce un aumento de la puntuación Z de aproximadamente o de al menos aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% en relación con una puntuación Z de altura de referencia medida durante la administración de la primera dosis al paciente. En diversas realizaciones, la administración de la segunda dosis da como resultado un aumento de la puntuación Z en relación con la línea de base medida antes de la administración del ASBTI que es al menos aproximadamente un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% mayor que un aumento de la puntuación Z en relación con la línea de base medida antes de la administración del ASBTI causado por la administración del ASBTI en la primera dosis.

55

60

65

Genotipo PFIC 2

5 **[0141]** En varias realizaciones, la deficiencia de BSEP es colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC 2), colestasis intrahepática recurrente benigna o colestasis intrahepática del embarazo. En varias realizaciones, el paciente tiene una función BSEP residual. En varias realizaciones, el paciente tiene al menos un 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 25%, 20%, 5%, 2,5% o 1% de función BSEP en relación con un individuo sano sin ninguna hepatopatía colestásica. En diversas realizaciones, la patente tiene un máximo de aproximadamente 99%, 95%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 25%, 20%, 5%, 2,5% de función BSEP en relación con un individuo sano sin ninguna hepatopatía colestásica. La deficiencia de BSEP puede provocar un flujo biliar deficiente o reducido o colestasis.

15 **[0142]** En varias realizaciones, la deficiencia de BSEP está causada por una mutación en un gen *ABCB11*. En varias realizaciones, la mutación en el gen *ABCB11* es una mutación no truncante. En general, las mutaciones truncantes del gen *ABCB 11* provocan la ausencia de función residual de la BSEP codificada (mutación "grave"). En diversas realizaciones, el gen *ABCB11* incluye una mutación y no comprende ninguna mutación truncante. La mutación del gen *ABCB 11* puede ser una mutación sin sentido, una inserción o una delección. En algunas realizaciones, el gen *ABCB 11* incluye una mutación E297G o una D482G, o ambas, denominadas alternativamente mutaciones "leves" o "PFIC 2 leve". En algunas realizaciones, el gen *ABCB 11* comprende una mutación sin sentido y no incluye una mutación sin sentido E297G o D482G, denominadas alternativamente mutaciones "moderadas" o "PFIC 2 moderada". El gen *ABCB 11* puede incluir una E297G, D482G, mutaciones alternativas de sentido erróneo, inserciones, delecciones y diversas combinaciones de las mismas. En varias realizaciones, la mutación alternativa sin sentido puede seleccionarse de una de las mutaciones enumeradas en Byrne, et al., "Missense Mutations and Single Nucleotide Polymorphisms in *ABCB 11* Impair Bile Salt Export Pump Processing and Function or Disrupt Pre-Messenger RNA Splicing", *Hepatology*, 49:553-567 (2009).

25 **[0143]** En varias realizaciones, el paciente tiene pérdida total de actividad BSEP. En varias realizaciones, el paciente que tiene pérdida total de la actividad BSEP es homocigoto para genes *ABCB11* que tienen mutaciones que resultan en la pérdida total de la actividad BSEP codificada (por ejemplo, mutaciones truncantes o de desplazamiento de marco). En varias realizaciones, el paciente tiene actividad BSEP residual. En varias realizaciones, el paciente que tiene actividad BSEP residual es heterocigoto para un gen *ABCB11* que tiene mutaciones que resultan en la pérdida total de la actividad BSEP codificada (p. ej., pacientes que tienen un gen *ABCB11* con una mutación truncante y un gen *ABCB11* de tipo silvestre o pacientes que tienen un gen *ABCB11* con una mutación truncante y un gen *ABCB11* con mutaciones que codifican BSEP que tienen actividad residual pero actividad que se reduce en relación con la BSEP de tipo silvestre). En ciertas realizaciones, el paciente que tiene actividad residual de BSEP es homocigoto para genes *ABCB11* que tienen mutaciones que resultan en actividad residual de BSEP y actividad reducida de BSEP relativa al tipo salvaje (p. ej., pacientes que tienen genes *ABCB11* con la(s) misma(s) o diferente(s) mutación(es) sin sentido). En algunas realizaciones, el paciente que tiene actividad residual de BSEP es heterocigoto para genes *ABCB11* que tienen mutaciones que dan lugar a actividad residual de BSEP y actividad reducida de BSEP en relación con el tipo silvestre (por ejemplo, pacientes que tienen un gen *ABCB11* de tipo silvestre y un gen *ABCB11* que tiene una mutación de sentido erróneo).

40 **[0144]** En varias realizaciones, el método incluye determinar un genotipo del paciente. La determinación del genotipo puede incluir cualquiera de los diversos métodos conocidos en la técnica para determinar una secuencia genética del paciente, incluyendo como ejemplos no limitativos la identificación del polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción del ADN genómico, la detección polimórfica amplificada aleatoria del ADN genómico, la detección del polimorfismo de longitud de fragmentos amplificados, la reacción en cadena de la polimerasa, la secuenciación del ADN, las sondas de oligonucleótidos específicas de alelos, la hibridación con microarrays o microesferas de ADN, y diversas combinaciones de los mismos. En diversas realizaciones, la determinación del genotipo incluye la determinación de una secuencia del gen *ABCB11*.

50 **[0145]** En algunas realizaciones, la determinación del genotipo incluye la identificación y caracterización de una mutación en el gen *ABCB11*. La determinación del genotipo puede incluir la determinación de una secuencia para una porción o la totalidad del gen *ABCB11*. La determinación del genotipo puede incluir además la determinación de una secuencia para una región genómica que rodea al gen *ABCB11* o la determinación de una secuencia para uno o más intrones y/o exones del gen *ABCB11*. La determinación del genotipo puede incluir la caracterización del gen *ABCB11* mediante la identificación de una, varias o todas las mutaciones de los alelos que codifican el gen *ABCB11* del paciente. En diversas realizaciones, la determinación del genotipo incluye determinar si el gen *ABCB11* tiene o no una mutación truncante, una inserción, una delección, una mutación sin sentido, la mutación E197G, la mutación D482G, o diversas combinaciones de las mismas.

Modulación de dosis

60 **[0146]** En diversas realizaciones, el método incluye modular una dosis del ASBTI administrado al paciente. La modulación incluye determinar la relación 7αC4:sBA para el paciente en una línea de base (por ejemplo, antes de la administración del ASBTI o antes de modular (por ejemplo, aumentar) una dosificación del ASBTI), y determinar además la relación 7αC4:sBA después de administrar el ASBTI a una primera dosis o de modular (por ejemplo, aumentar) una cantidad de dosificación del ASBTI a una segunda dosis. Si la relación 7αC4:sBA no aumenta al menos 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 10.000 veces

5 con respecto al valor basal, se aumenta la dosis del ASBTI hasta que la relación aumente al menos aproximadamente 1, 25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 10.000 veces con respecto al valor inicial. En diversas realizaciones, la dosis del ASBTI se aumenta o disminuye para alcanzar y mantener una determinada relación 7αC4:sBA.

10 [0147] En diversas realizaciones, la modulación incluye aumentar una dosis del ASBTI de un primer nivel de dosis a un segundo nivel de dosis mayor que el primer nivel de dosis si la relación 7αC4:sBA aumenta inicialmente en al menos 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 10.000 veces con respecto al valor inicial y, a continuación, comienza a disminuir o disminuye a menos de 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 10.000 veces o más que el valor basal. La dosis se incrementa hasta que la relación 7αC4:sBA aumenta al menos 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 10.000 veces con respecto a la línea de base.

15 [0148] En algunas realizaciones, la modulación incluye administrar una primera dosis del ASBTI al paciente. Si la relación 7αC4:sBA no aumenta o aumenta al menos 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 10.000 veces con respecto al valor basal, se administra al paciente una segunda dosis del ASBTI superior a la primera. La dosis administrada al paciente sigue aumentando hasta que la relación 7αC4:sBA aumenta al menos 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 10.000 veces con respecto al valor basal.

20 [0149] En diversas realizaciones, la relación 7αC4:sBA se mide aproximadamente a diario, quincenal, semanal, bimensual, mensual, cada dos meses, cada tres meses, cada cuatro meses, cada cinco meses, cada seis meses o anualmente, y la dosis del ASBTI se modula según sea necesario cada vez que se mide la relación.

Composiciones Farmacéuticas

30 [0150] En algunas realizaciones, el ASBTI se administra como una composición farmacéutica que comprende un ASBTI (la composición o la composición farmacéutica). Cualquier composición aquí descrita puede formularse para administración ileal, rectal y/o colónica. En realizaciones más específicas, la composición está formulada para la administración no sistémica o local en el recto y/o el colon. Debe entenderse que, tal como se utiliza en el presente documento, la administración al colon incluye la administración al colon sigmoide, colon transversal y/o colon ascendente. En realizaciones aún más específicas, la composición está formulada para la administración no sistémica o local en el recto y/o el colon y se administra por vía rectal. En otras realizaciones específicas, la composición está formulada para la administración no sistémica o local en el recto y/o colon se administra por vía oral.

35 [0151] En ciertas realizaciones, se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto descrito aquí. En ciertos casos, la composición farmacéutica comprende un inhibidor de ASBT (por ejemplo, cualquier ASBTI descrito en el presente documento).

40 [0152] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables incluyendo, 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 aquí descritas se encuentra, por ejemplo, en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Mareel Decker, New York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins)

45 [0153] Una composición farmacéutica, como se usa aquí, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito aquí, con otros componentes químicos, tales como portadores, 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 aquí proporcionados, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos aquí descritos en una composición farmacéutica a un individuo que padece una enfermedad, trastorno o afección a tratar. En determinadas realizaciones, el individuo es un ser humano. Como ya se ha comentado, los compuestos aquí descritos se utilizan solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

50 [0154] En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas aquí descritas se administran a un individuo de cualquier manera, incluyendo una o más de múltiples vías de administración, tales como, a modo de ejemplo no limitante, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica.

55 [0155] En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluye uno o más compuestos descritos en el presente documento como principio activo en forma de ácido libre o base libre, o en forma de

5 sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos 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 en el ámbito de los compuestos aquí presentados. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento existe en una forma solvatada o no solvatada, en la que las formas solvatadas comprenden cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol y similares. También se consideran aquí descritas las formas solvatadas de los compuestos aquí presentados.

10 **[0156]** Un "portador" 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 las Fórmulas I-VI, y las propiedades del perfil de liberación de la forma farmacéutica deseada. Los materiales portadores ejemplares incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Mareel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkinj 1999).

20 **[0157]** Además, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas aquí descritas se formulan como una forma farmacéutica. Como tal, en algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento, adecuado para la administración a un individuo. En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, lechadas, suspensiones, formas farmacéuticas oral sólidas, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

30 **[0158]** En algunas realizaciones, se proporciona aquí una composición que comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y, opcionalmente, un portador farmacéuticamente aceptable para aliviar los síntomas de colestasis o una hepatopatía colestásica en un individuo.

35 **[0159]** En ciertas realizaciones, la composición comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos y un inhibidor de la absorción. En realizaciones específicas, el inhibidor de la absorción es un inhibidor que inhibe la absorción del (o al menos uno de los) agente específico potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos con el que se combina. En algunas realizaciones, la composición comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, un inhibidor de la absorción y un portador (por ejemplo, un portador adecuado por vía oral o un portador adecuado por vía rectal, dependiendo del modo de administración previsto). En ciertas realizaciones, la composición comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos, un inhibidor de la absorción, un portador, y uno o más de un inhibidor de la absorción del colesterol, un péptido enteroendocrino, un inhibidor de la peptidasa, un agente esparcidor y un agente humectante.

45 **[0160]** En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía oral para la administración no sistémica del ASBTI al recto y/o colon, incluyendo el colon sigmoide, colon transverso y/o colon ascendente. En realizaciones específicas, las composiciones formuladas para administración oral son, a modo de ejemplo no limitativo, formas farmacéuticas oral con recubrimiento entérico o formuladas, como comprimidos y/o cápsulas.

Inhibidores de la absorción

50 **[0161]** En ciertas realizaciones, la composición descrita en el presente documento formulada para la administración no sistémica de ASBTI incluye además un inhibidor de la absorción. Como se utiliza aquí, un inhibidor de la absorción incluye un agente o grupo de agentes que inhiben la absorción de un ácido biliar/sal.

55 **[0162]** Los inhibidores de la absorción de ácidos biliares adecuados (también descritos en el presente documento como agentes inhibidores de la absorción) pueden incluir, a modo de ejemplo no limitativo, matrices de intercambio aniónico, poliaminas, polímeros que contienen aminas cuaternarias, sales de amonio cuaternario, polímeros y copolímeros de polialilamina, colesevelam, clorhidrato de colesevelam, CholestaGel (N,N,N-trimetil-6-(2-propenilamino)-1-hexanamino polímero de cloruro con (clorometil)oxirano, 2-propen-1-amina y clorhidrato de N-2-propenil-1-decanamina), ciclodextrinas, quitosano, derivados del quitosano, hidratos de carbono que se unen a los ácidos biliares, lípidos que se unen a los ácidos biliares, proteínas y materiales proteínicos que se unen a los ácidos biliares, y anticuerpos y albúminas que se unen a los ácidos biliares. Las ciclodextrinas adecuadas incluyen las que se unen a los ácidos biliares/sales como, a modo de ejemplo no limitativo, la β -ciclodextrina y la hidroxipropil- β -ciclodextrina. Entre las proteínas adecuadas, se incluyen las que se unen a los ácidos biliares/sales, como, a modo de ejemplo no limitativo, la albúmina de suero bovino, la albúmina de huevo, la caseína, la glicoproteína de α -ácido, la gelatina, las proteínas de soja, las proteínas de cacahuete, las proteínas de almendra y las proteínas vegetales de trigo.

[0163] En ciertas realizaciones, el inhibidor de la absorción es la colestiramina. En determinadas realizaciones, la colestiramina se combina con un ácido biliar. La colestiramina, una resina de intercambio iónico, es un polímero de estireno que contiene grupos de amonio cuaternario reticulados por divinilbenceno. En otras realizaciones, el inhibidor de la absorción es el colestipol. En determinados casos, el colestipol se combina con un ácido biliar. Colestipol, una resina de intercambio iónico, es un copolímero de dietilentriamina y 1-cloro-2,3-epoxipropano.

[0164] En ciertas realizaciones de las composiciones y métodos aquí descritos, el ASBTI está unido a un inhibidor de la absorción, mientras que en otras realizaciones el ASBTI y el inhibidor de la absorción son entidades moleculares separadas.

Inhibidores de la absorción del colesterol

[0165] En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento incluye opcionalmente al menos un inhibidor de la absorción de colesterol. Entre los inhibidores de la absorción del colesterol adecuados se incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, la ezetimiba (SCH 58235), los análogos de la ezetimiba, los inhibidores de la ACT, la estigmastanilfosforilcolina, los análogos de la estigmastanilfosforilcolina, inhibidores β -lactámicos de la absorción del colesterol, polisacáridos sulfatados, neomicina, esponinas vegetales, esteroides vegetales, preparado de fitostanol FM-VP4, sitostanol, β -sitosterol, acil-CoA:colesterol-O-aciltransferasa (ACAT), Avasimibe, Implitapide, glucósidos esteroideos y similares. Los análogos adecuados de la ezetimiba incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, SCH 48461, SCH 58053 y similares. Los inhibidores de la ACT adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, anilidas de ácidos grasos trimetoxi como C1-976, 3-[decildimetilsilil]-N-[2-(4-metilfenil)-1-feniletil]-propanamida, melinamida y similares. Los inhibidores β -lactámicos de la absorción de colesterol incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, β R-4S)-1,4-bis-(4-metoxifenil)-3- β -fenilpropil)-2-azetidiona y similares.

Inhibidor de la peptidasa

[0166] En algunas realizaciones, las composiciones aquí descritas incluyen opcionalmente al menos un inhibidor de peptidasa. Dichos inhibidores de la peptidasa incluyen, entre otros, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), los inhibidores de la endopeptidasa neutra y los inhibidores de la enzima convertidora. Entre los inhibidores adecuados de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) se incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, Vildaglipti, 2.S)-1-{2-[β -hidroxi-1-adamantil]amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrilo, Sitagliptina, (3R)-3-amino-1-[9-(trifluorometil)-1,4,7,8-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-6,8-dien-4-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, Saxagliptina, y (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2- β -hidroxi-1-adamantil]acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo. Dichos inhibidores de la endopeptidasa neutra incluyen, entre otros, Candexatrilat y Ecadotril.

Agentes esparcidores/Humectantes

[0167] En ciertas realizaciones, la composición aquí descrita comprende opcionalmente un agente esparcidor. En algunas realizaciones, se utiliza un agente de extensión para mejorar la extensión de la composición en el colon y/o recto. Entre los agentes esparcidores adecuados se incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropimetilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de silicio coloidal, propilenglicol, ciclodextrinas, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, glicéridos polioxietilados, policarbofilo, éteres de di-n-octilo, Cetiol™OE, éteres de alcoholes grasos de polialquilenglicol, Aethoxal™B), palmitato de 2-etilhexilo, Cegesoft™C 24) y ésteres isopropílicos de ácidos grasos.

[0168] En algunas realizaciones, las composiciones aquí descritas comprenden opcionalmente un agente humectante. En algunas realizaciones, se utiliza un agente humectante para mejorar la humectabilidad de la composición en el colon y el recto. Entre los agentes humectantes adecuados se incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, los tensioactivos. En algunas realizaciones, los tensioactivos se seleccionan entre, a modo de ejemplo no limitativo, polisorbato (p. ej., 20 u 80), hetanoato de estearilo, ésteres de ácidos grasos caprílicos/cápricos de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C₁₂-C₁₈, ácido isosteárico diglicerol, dodecil sulfato sódico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y mezcla de miristato de isopropilo/estearato de isopropilo/palmitato de isopropilo.

Vitaminas

[0169] En algunas realizaciones, los métodos aquí proporcionados comprenden además la administración de una o más vitaminas.

[0170] 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, betacaroteno, piridoxina, ácido ascórbico, colecalciferol, cianocobalamina, tocoferoles, filoquinona, menaquinona.

[0171] En algunas realizaciones, la vitamina es una vitamina liposoluble como la vitamina A, D, E, K, retinol, betacaroteno, colecalciferol, tocoferoles, filoquinona. En una realización preferida, la vitamina liposoluble es succinato de tocoferol polietilenglicol (TPGS).

Secuestrantes/Ligantes de Ácidos Biliares

[0172] En algunas realizaciones, un secuestrante de ácido biliar lábil es un secuestrante de ácido biliar dependiente de enzimas. 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. Los ejemplos de sistemas activados por microflora incluyen formas farmacéuticas que comprenden pectina, galactomanano y/o hidrogeles Azo y/o conjugados glucósidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, β -D-xilopiranosido o similares) del agente activo. Ejemplos de enzimas de la microflora gastrointestinal incluyen glicosidas bacterianas como, por ejemplo, D-galactosidasa, β -D-glucosidasa, α -L-arabinofuranosidasa, β -D-xilopiranosidasa o similares.

[0173] En ciertas realizaciones, un secuestrante de ácido biliar lábil es un secuestrante de ácido biliar dependiente del tiempo. En algunas realizaciones, un secuestrante de ácido biliar 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 ácido biliar 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 ácido biliar 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 ácido biliar 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 ácido biliar 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 ácido biliar lábil libera un ácido biliar o se degrada después de 1, 2 o 3 días de secuestro.

[0174] En algunas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar lábil tiene una baja afinidad por el ácido biliar. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábiles tiene una alta afinidad por un ácido biliar primario y una baja afinidad por un ácido biliar secundario.

[0175] En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábiles es un secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 6 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 6. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 6,5 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 6,5. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 7 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 7. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 7,1 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 7,1. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 7,2 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 7,2. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 7,3 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 7,3. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 7,4 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 7,4. En ciertas realizaciones, el secuestrante del ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 7,5 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 7,5. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 7,6 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 7,6. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 7,7 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 7,7. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 7,8 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 7,8. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 6. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 6,5. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 7. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 7,1. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 7,2. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 7,3. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 7,4. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 7,5. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 7,6. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 7,7. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 7,8. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 7,9.

[0176] En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar lábil es lignina o una lignina modificada. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábiles es un polímero o copolímero poli catiónico. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar lábil es un polímero o copolímero que comprende uno o más residuos de N-alquenil-N-alquilamina; uno o más residuos de N,N,N-trialquil-N-(N'-alquenilamino)alquil-azanio; uno o más residuos de N,N,N-trialquil-N-alquenil-azanio; uno o más residuos de alquenil-amina; o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el aglutinante de ácidos biliares es colestiramina, y varias composiciones que incluyen colestiramina, que se describen, por ejemplo, en la Pat. de EE. UU. N.º 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 colesevelam.

Vías de administración, formas farmacéuticas y regímenes de dosificación

[0177] En algunas realizaciones, las composiciones aquí descritas, y las composiciones administradas en los métodos aquí descritos están formulados para inhibir la recaptación de ácidos biliares o reducir los niveles séricos o hepáticos de ácidos biliares. En ciertas realizaciones, las composiciones aquí descritas están formuladas para administración rectal u oral. En algunas realizaciones, dichas formulaciones se administran por vía rectal u oral, respectivamente. En algunas realizaciones, las composiciones aquí descritas se combinan con un dispositivo para la administración local de las composiciones en el recto y/o el colon (colon sigmoide, colon transversal o colon ascendente). En ciertas realizaciones, para la administración rectal la composición aquí descrita se formula como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención. En algunas realizaciones, las composiciones aquí descritas están formuladas para la administración oral y la administración entérica al colon.

[0178] En ciertas realizaciones, las composiciones o métodos aquí descritos no son sistémicos. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento administran el ASBTI al íleon distal, colon y/o recto y no sistémicamente (p. ej., una parte sustancial del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos no se absorbe sistémicamente). En algunas realizaciones, las composiciones orales descritas en el presente documento administran el ASBTI en el íleon distal, el colon y/o el recto y no sistémicamente (por ejemplo, una parte sustancial del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos no se absorbe sistémicamente). En algunas realizaciones, las composiciones rectales descritas en el presente documento administran el ASBTI al íleon distal, colon y/o recto y no sistémicamente (p. ej., una parte sustancial del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos no se absorbe sistémicamente). En determinadas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 90% p/p del ASBTI. En determinadas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 80% p/p del ASBTI. En determinadas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 70% p/p del ASBTI. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 60% p/p del ASBTI. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 50% p/p del ASBTI. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 40% p/p del ASBTI. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 30% p/p del ASBTI. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 25% p/p del ASBTI. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 20% p/p del ASBTI. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 15% p/p del ASBTI. En ciertas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 10% p/p del ASBTI. En determinadas realizaciones, las composiciones no sistémicas descritas en el presente documento administran sistémicamente menos del 5% p/p del ASBTI. En algunas realizaciones, la absorción sistémica se determina de cualquier manera adecuada, incluyendo la cantidad total circulante, la cantidad aclarada tras la administración, o similares.

[0179] En ciertas realizaciones, las composiciones y/o formulaciones aquí descritas 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. Debe entenderse que, en determinadas realizaciones, el régimen de dosificación de la composición que contiene el ASBTI descrito en el presente documento se determina teniendo en cuenta diversos factores, como la edad, el sexo y la dieta del paciente.

[0180] La concentración del ASBTI administrado en las formulaciones aquí descritas oscila entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 1 M. En ciertas realizaciones, la concentración del ASBTI administrado en las formulaciones aquí descritas oscila entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 750 mM. En determinadas realizaciones, la concentración del ASBTI administrado en las formulaciones descritas en el presente documento oscila entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 500 mM. En determinadas realizaciones, la concentración del ASBTI administrado en las formulaciones aquí descritas oscila entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 500 mM. En determinadas realizaciones, la concentración del ASBTI administrado en las formulaciones aquí descritas oscila entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 500 mM. En ciertas realizaciones, la concentración del ASBTI administrado en las formulaciones aquí descritas oscila entre aproximadamente 25 mM y aproximadamente 500 mM. En ciertas realizaciones, la concentración del ASBTI administrado en las formulaciones aquí descritas oscila entre 50 mM y 500 mM. En determinadas realizaciones, la concentración del ASBTI administrado en las formulaciones descritas en el presente documento oscila entre aproximadamente 100 mM y aproximadamente 500 mM. En ciertas realizaciones, la concentración del ASBTI administrado en las formulaciones aquí descritas oscila entre aproximadamente 200 mM y aproximadamente 500 mM.

[0181] En ciertas realizaciones, al dirigirse al tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, íleon distal, colon y/o recto), las composiciones y métodos aquí descritos proporcionan eficacia (por ejemplo, para reducir el crecimiento microbiano y/o

aliviar los síntomas de colestasis o una hepatopatía colestásica) con una dosis reducida del agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (por ejemplo, en comparación con una dosis oral que no se dirige al tracto gastrointestinal distal).

5 *Formulaciones de Administración Rectal*

10 **[0182]** Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para la administración no sistémica de un compuesto descrito en el presente documento al recto y/o colon están formuladas para la administración rectal como enemas rectales, espumas rectales, geles rectales y supositorios rectales. Los componentes de dichas formulaciones se describen en el presente documento. Debe entenderse que, tal como se utilizan en el presente documento, las composiciones farmacéuticas y las composiciones son o comprenden las formulaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, las formulaciones rectales comprenden enemas rectales, espumas, geles o supositorios.

15 **[0183]** En ciertas realizaciones, los vehículos portadores líquidos o co-solventes en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, agua purificada, propilenglicol, PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, polietilenglicol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-propen-3-ol (alcohol alílico), propilenglicol, glicerol, 2-metil-2-propanol, formamida, metilformamida, dimetilformamida, etilformamida, dietil formamida, acetamida, metil acetamida, dimetil acetamida, etil acetamida, dietil acetamida, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, tetrametil urea, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, carbonato de propileno, carbonato de 1,2-butileno, carbonato de 2,3-butileno, dimetilsulfóxido, dietilsulfóxido, hexametilfosforamida, aldehído pirúvico dimetilacetal, dimetilisorbida y combinaciones de los mismos.

20 **[0184]** En algunas realizaciones, los estabilizantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, pero no se limitan a, glicéridos parciales de ácidos grasos saturados polioxietilénicos.

25 **[0185]** En ciertas realizaciones, los tensioactivos/emulsionantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, mezclas de alcohol cetosteárico con sorbitán esterificado con ácidos grasos polioxietilénicos, éteres grasos polioxietilénicos, ésteres grasos polioxietilénicos, ácidos grasos, ácidos grasos sulfatados, ácidos grasos fosfatados, sulfosuccinatos, tensioactivos anfóteros, poloxámeros no iónicos, meroxapoles no iónicos, derivados del petróleo, aminas alifáticas, derivados de polisiloxano, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, laureth-4, dilaurato de PEG-2, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, sulfosuccinato de dioctilo y sodio, cocoanfopropionato, poloxámero 188, meroxapol 258, trietanolamina, dimeticona, polisorbato 60, monoestearato de sorbitán, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de éstos.

30 **[0186]** En algunas realizaciones, los tensioactivos no iónicos utilizados en composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, fosfolípidos, poli(óxido de etileno) alquilo, poloxámeros (p. ej., poloxámero 188), polisorbatos, dioctil sulfosuccinato de sodio, Brij™-30 (Laureth-4), Brij™-58 (Ceteth-20) y Brij™-78 (Steareth-20), Brij™-721 (Steareth-21), Crillet-1 (Polisorbato 20), Crillet-2 (Polisorbato 40), Crillet-3 (Polisorbato 60), Crillet45 (Polisorbato 80), Myrj-52 (Estearato PEG-40), Myrj-53 (Estearato PEG-50), Pluronic™ F77 (Poloxámero 217), Pluronic™ F87 (Poloxámero 237), Pluronic™ F98 (Poloxamer 288), Pluronic™ L62 (Poloxamer 182), Pluronic™ L64 (Poloxamer 184), Pluronic™ F68 (Poloxamer 188), Pluronic™ L81 (Poloxamer 231), Pluronic™ L92 (Poloxamer 282), Pluronic™ L101 (Poloxamer 331), Pluronic™ P103 (Poloxamer 333), Pluracare™ F 108 NF (Poloxamer 338), y Pluracare™ F 127 NF (Poloxamer 407) y combinaciones de los mismos. Los polímeros Pluronic™ pueden adquirirse comercialmente en BASF, EE.UU. y Alemania.

35 **[0187]** En ciertas realizaciones, los tensioactivos aniónicos utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio (SDS), laurilsulfato de amonio, sales de alquilsulfato, alquilbenceno sulfonato y combinaciones de los mismos.

40 **[0188]** En algunas realizaciones, los tensioactivos catiónicos utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, otras sales de alquiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, sebo polietoxilado y combinaciones de los mismos.

45 **[0189]** En ciertas realizaciones, los espesantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, polisacáridos naturales, polímeros semisintéticos, polímeros sintéticos y combinaciones de los mismos. Los polisacáridos naturales incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, la acacia, el agar, los alginatos, la carragenina, el guar, el arábigo, la goma tragacanto, las pectinas, el dextrano, el gellan y las gomas xantanas. Los polímeros semisintéticos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, ésteres de celulosa, starehes modificados, celulosas modificadas, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los polímeros sintéticos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, polioxialquilenos, alcohol polivinílico, poli(acrilamida), poli(acrilatos), carboxipolimetileno (carbómero), polivinilpirrolidona (povidonas), polivinilacetato, polietilenglicoles y poloxámero. Otros espesantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, isoestearato de polioxietilenglicol, alcohol cetílico, isoestearato de poliglicol 300, propilenglicol, colágeno, gelatina y ácidos grasos (por

ejemplo, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido palmitoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido oleico y similares).

5 **[0190]** En algunas realizaciones, los agentes quelantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sales del mismo, fosfatos y combinaciones de los mismos.

10 **[0191]** En algunas realizaciones, la concentración del agente o agentes quelantes utilizados en las formulaciones rectales descritas en el presente documento es una concentración adecuada, por ejemplo, aproximadamente 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,4% o 0,5% (p/v).

15 **[0192]** En algunas realizaciones, los conservantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, parabenos, palmitato de ascorbilo, ácido benzoico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, clorobutanol, etilendiamina, etilparabeno, metilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, monoioglicerol, fenol, alcohol feniletíl, propilparabeno, benzoato de sodio, propionato sódico, formaldehído sulfoxilado sódico, metabisulfito sódico, 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 potásico, clorbutanol, fenoxietanol, cloruro de cetilpiridinio, nitrato fenilmercúrico, timerosol y combinaciones de los mismos.

20 **[0193]** En ciertas realizaciones, los antioxidantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido hipofosforoso, monoioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, sulfito sódico, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilado sódico, metabisulfito potásico, metabisulfito sódico, oxígeno, quinonas, t-butil hidroquinona, ácido eritórbico, aceite de oliva (olea eurpaea), pentasodio penetetato, ácido pentético, tocoferil, acetato de tocoferil y combinaciones de los mismos.

25 **[0194]** En algunas realizaciones, la concentración del antioxidante o antioxidantes utilizados en las formulaciones rectales descritas en el presente documento es suficiente para lograr un resultado deseado, por ejemplo, aproximadamente 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,4% o 0,5% (p/v).

30 **[0195]** Los agentes lubricantes utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, grasa o aceite natural o sintético (por ejemplo, un glicerato de ácido tris-graso y similares). En algunas realizaciones, los agentes lubricantes incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, glicerina (también llamada glicerina, glicerol, 1,2,3-propanetriol y trihidroxipropano), polietilenglicoles (PEG), polipropilenglicol, poliisobuteno, óxido de polietileno, ácido behénico, alcohol behénico, sorbitol, manitol, lactosa, polidimetilsiloxano y combinaciones de los mismos.

35 **[0196]** En ciertas realizaciones, se utilizan polímeros mucoadhesivos y/o bioadhesivos en las composiciones y/o formulaciones descritas en el presente documento como agentes para inhibir la absorción del agente potenciador de la secreción del péptido enteroendocrino a través de la mucosa rectal o colónica. Los polímeros bioadhesivos o mucoadhesivos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, hidroxipropilcelulosa, homopolímeros de óxido de polietileno, copolímeros de éter polivinílico y ácido maleico, metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, policarbofilo, polivinilpirrolidona, carbopol, poliuretanos, copolímeros de óxido de polietileno y óxido de polipropileno, carboximetilcelulosa sódica, polietileno, polipropileno, lectinas, goma xantana, alginatos, alginato sódico, ácido poliacrílico, quitosano, ácido hialurónico y sus derivados ésteres, homopolímero de acetato de vinilo, policarbofilo cálcico, gelatina, gomas naturales, karaya, tragacanto, algin, quitosano, starehes, pectinas y sus combinaciones.

40 **[0197]** En algunas realizaciones, los tampones/agentes de ajuste de pH utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, ácido fosfórico, fosfato monobásico de sodio o potasio, trietanolamina (TRIS), BICINA, HEPES, Trizma, glicina, histidina, arginina, lisina, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico, carbonato, bicarbonato, metafosfato potásico, fosfato potásico, acetato sódico monobásico, ácido acético, acetato, ácido cítrico, citrato sódico anhidro, citrato sódico dihidrato y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, se añade un ácido o una base para ajustar el pH. Los ácidos o bases adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, HCL, NaOH y KOH.

45 **[0198]** En ciertas realizaciones, la concentración del agente o agentes amortiguadores utilizados en las formulaciones rectales descritas en el presente documento es suficiente para alcanzar 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% (p/p).

50 **[0199]** Los modificadores de la tonicidad utilizados en las composiciones y/o formulaciones aquí descritas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, cloruro sódico, cloruro potásico, fosfato sódico, manitol, sorbitol o glucosa.

65

Administración Oral para Administración Colónica

5 **[0200]** En ciertos aspectos, la composición o formulación que contiene uno o más compuestos descritos en el presente documento se administra por vía oral para la administración local de un ASBTI, o un compuesto descrito en el presente documento al colon y/o recto. Las formas farmacéuticas unitarias de tales composiciones incluyen una píldora, una tableta o cápsulas formuladas para la administración entérica al colon. En ciertas realizaciones, dichas píldoras, comprimidos o

10 cápsulas contienen las composiciones aquí descritas atrapadas o incrustadas en microesferas. En algunas realizaciones, las microesferas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, microcápsulas de quitosano HPMC y microesferas de acetato butirato de celulosa (CAB). En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas orales se preparan utilizando métodos convencionales conocidos en el campo de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los comprimidos se fabrican utilizando procedimientos y equipos estándar de procesamiento de comprimidos. Un método

15 ejemplar para formar comprimidos es la compresión directa de una composición en polvo, cristalina o granular que contenga el agente o agentes activos, solos o en combinación con uno o más portadores, aditivos o similares. En otras realizaciones, los comprimidos se preparan mediante procesos de granulación en húmedo o en seco. En algunas realizaciones, los comprimidos se moldean en lugar de comprimirse, partiendo de un material húmedo o tratable de otro modo.

20 **[0201]** En ciertas realizaciones, los comprimidos preparados para administración oral contienen diversos excipientes, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, desintegrantes, cargas, estabilizantes, tensioactivos, conservantes, colorantes, aromatizantes y similares. En algunas realizaciones, los aglutinantes se utilizan para impartir cualidades cohesivas a un comprimido, asegurando que el comprimido permanezca intacto tras la compresión. Entre los materiales aglutinantes adecuados se incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, el stareh (incluidos el stareh de maíz y el stareh pregelatinizado), la gelatina, los azúcares (incluidas la sacarosa, la glucosa, la dextrosa y la lactosa), el polietilenglicol, el propilenglicol, las ceras y las gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, alginato sódico de acacia, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluyendo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares), Veegum y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, se utilizan diluyentes para aumentar el volumen del comprimido de modo que se proporcione un comprimido de tamaño práctico. Los diluyentes adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco, azúcar en polvo y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, se utilizan lubricantes para facilitar la fabricación de comprimidos; ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, aceites vegetales 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 combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, se utilizan desintegrantes para facilitar la desintegración del comprimido, e incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, estelas, arcillas, celulosas, alginas, gomas, polímeros reticulados y combinaciones de los mismos. Las cargas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, materiales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo y celulosa microcristalina, así como materiales solubles como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro sódico y sorbitol. En ciertas realizaciones, los estabilizantes se utilizan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas. En determinadas realizaciones, los tensioactivos son agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos.

35 **[0202]** En algunas realizaciones, los ASBTI u otros compuestos descritos en el presente documento se administran por vía oral en asociación con un portador adecuado para su administración en el tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, íleon distal, colon y/o recto).

40 **[0203]** En ciertas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende un ASBTI, u otros compuestos descritos en el presente 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 tales polímeros sensibles al pH adecuados para la liberación controlada incluyen y no se limitan a polímeros poliacrílicos (p. ej., polímeros aniónicos de ácido metacrílico y/o ésteres de ácido metacrílico, p. ej., polímeros Carbopol®) que comprenden grupos ácidos (p. ej., -COOH, -SO₃H) y se hinchan en pH básico del intestino (p. ej., pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8). En algunas realizaciones, una composición adecuada para la liberación controlada en el íleon distal comprende un agente activo microparticulado (por ejemplo, un agente activo micronizado). En algunas realizaciones, un núcleo de poli(di-lactida-co-glicolida) (PLGA) no degradable enzimáticamente es adecuado para el suministro de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos al íleon distal. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica que comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se recubre con un polímero entérico (p. ej., Eudragit® S-100, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros aniónicos de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico o similares) para su administración específica en el íleon distal y/o el colon. En algunas realizaciones, los sistemas activados bacteriológicamente son adecuados para la administración dirigida a la parte distal del íleon. Los ejemplos de sistemas activados por microflora incluyen formas farmacéuticas que comprenden pectina, galactomanano y/o hidrogeles Azo y/o conjugados glucósidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, β-D-xilopiranosido o similares) del agente activo. Ejemplos de enzimas de la microflora gastrointestinal incluyen glicosidasas bacterianas como, por ejemplo, D-galactosidasa, β-D-glucosidasa, α-L-arabinofuranosidasa, β-D-xilopiranosidasa o similares.

5 [0204] La composición farmacéutica descrita en el presente documento incluye opcionalmente un compuesto terapéutico adicional descrito en el presente documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, como un portador compatible, aglutinante, agente gelificante, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente desintegrador, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento estándar, como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del compuesto de Fórmula I. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de partícula y algunas o todas las partículas del compuesto están recubiertas. En ciertas realizaciones, algunas o todas las partículas de un compuesto descrito en el presente documento están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto aquí descrito no están microencapsuladas y no están recubiertas.

15 [0205] En otras realizaciones, un comprimido o cápsula que comprende un ASBTI u otros compuestos descritos en el presente documento se recubre con una película para su administración a sitios específicos dentro del tracto gastrointestinal. Ejemplos de recubrimientos entéricos incluyen y no se limitan a hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol 3350, 4500, 8000, metilcelulosa, pseudoetilcelulosa, amilopectina y similares.

20 **Formulaciones y Composiciones Farmacéuticas Pediátricas**

25 [0206] Se proporciona aquí, en ciertas realizaciones, una formulación o composición de dosificación pediátrica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto descrito aquí. En ciertos casos, la composición farmacéutica comprende un inhibidor de ASBT (por ejemplo, cualquier ASBTI descrito en el presente documento).

30 [0207] En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas adecuadas para la formulación o composición de dosificación pediátrica incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, dispersiones orales acuosas o no acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, lechadas, suspensiones, soluciones, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos masticables, caramelos de goma, comprimidos de desintegración oral, polvos para reconstituir como suspensión o solución, polvos o gránulos orales para espolvorear, grageas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica en la que la forma farmacéutica pediátrica se selecciona de entre una solución, jarabe, suspensión, elixir, polvo para reconstituir como suspensión o solución, comprimido dispersable/efervescente, comprimido masticable, caramelo de goma, piruleta, polos para congelar, trocitos, tiras finas orales, comprimido oral desintegrable, tira oral desintegrable, bolsita y polvo o gránulos orales para espolvorear.

40 [0208] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica en la que al menos un excipiente es un agente aromatizante o un edulcorante. En algunas realizaciones, se proporciona un recubrimiento. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una tecnología de enmascaramiento del sabor seleccionada entre el recubrimiento de partículas de fármaco con un polímero de sabor neutro mediante secado por pulverización, granulación húmeda, lecho fluidizado y 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 partículas de fármaco sobre resina y soportes inorgánicos; y dispersión sólida en la que un fármaco y uno o más compuestos de sabor neutro se funden y enfrían, o se coprecipitan por evaporación de un disolvente. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una formulación de liberación retardada o sostenida que comprende partículas o gránulos de fármaco en un polímero o matriz de control de velocidad.

50 [0209] Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, glucosa, fructosa o edulcorantes intensos, es decir, agentes con un alto poder edulcorante en comparación con la sacarosa (por ejemplo, al menos 10 veces más dulces que la sacarosa). Los edulcorantes intensos adecuados comprenden aspartamo, sacarina, sacarina sódica o potásica o cálcica, acesulfamo potásico, sucralosa, alitamo, xilitol, ciclamato, neomato, neohesperidina dihidrocalcona o mezclas de los mismos, taumatina, palatinit, estevióside, rebaudiósido, Magnasweet®. La concentración total de los edulcorantes puede oscilar entre cero y 300 mg/ml en la composición líquida una vez reconstituída.

55 [0210] Para aumentar la palatabilidad de la composición líquida tras la reconstitución con un medio acuoso, pueden añadirse a la composición uno o más agentes saborizantes para enmascarar el sabor del inhibidor de ASBT. Un agente enmascarador del sabor puede ser un edulcorante, un agente aromatizante o una combinación de los mismos. Los agentes enmascaradores del sabor suelen aportar hasta aproximadamente el 0,1% o el 5% en peso de la composición farmacéutica total. En una realización preferida de la presente invención, la composición contiene tanto edulcorante(s) como sabor(es).

60 [0211] Un agente aromatizante es una sustancia capaz de realzar el sabor o el aroma de una composición. Los agentes aromatizantes naturales o sintéticos adecuados pueden seleccionarse de libros de referencia estándar, por ejemplo Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3ª edición (1995). Ejemplos no limitativos de agentes aromatizantes y/o edulcorantes útiles en las formulaciones aquí descritas incluyen, por ejemplo jarabe de acacia, acesulfamo K, alitamo,

anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, bayas, grosella negra, caramelo de mantequilla, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, goma de mascar, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fría, cítricos frescos, ciclamato, cilindamato, dextrosa, *eucalipto*, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de *glicirriz* (regaliz), uva, pomelo, miel, isomaltosa, limón, lima, crema de limón, glicirrinato monoamónico (MagnaSweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, mezcla de bayas, neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, melocotón, hierbabuena, crema de hierbabuena, Prosweet® polvo, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, fresa, crema de fresa, *estevia*, sucralosa, sacarosa, sacarina sódica, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico, manitol, talina, silitol, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutifrutí, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol, o cualquier combinación de estos ingredientes aromatizantes, p. ej., anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, lima-limón, limón-menta, mentol-eucalipto, naranja-crema, vainillamenta, y sus mezclas. Los agentes aromatizantes pueden utilizarse solos o en combinaciones de dos o más. En algunas realizaciones, la dispersión líquida acuosa comprende un agente edulcorante o aromatizante en una concentración que oscila entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 5,0% del volumen de la dispersión acuosa. En una realización, la dispersión líquida acuosa comprende un agente edulcorante o aromatizante en una concentración que oscila entre aproximadamente el 0,001% y aproximadamente el 1,0% del volumen de la dispersión acuosa. En otra realización, la dispersión líquida acuosa comprende un agente edulcorante o aromatizante en una concentración que oscila entre el 0,005% y el 0,5% del volumen de la dispersión acuosa. En otra realización, la dispersión líquida acuosa comprende un agente edulcorante o aromatizante en una concentración que oscila entre el 0,01% y el 1% del volumen de la dispersión acuosa. En otra realización, la dispersión líquida acuosa comprende un agente edulcorante o aromatizante en una concentración que oscila entre el 0,01% y el 0,5% del volumen de la dispersión acuosa.

[0212] En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica pediátrica descrita en el presente documento incluye uno o más compuestos descritos en el presente documento como principio activo en forma de ácido libre o base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos 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 en el ámbito de los compuestos aquí presentados. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento existe en una forma solvatada o no solvatada, en la que las formas solvatadas comprenden cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol y similares. También se consideran aquí descritas las formas solvatadas de los compuestos aquí presentados.

[0213] Un "portador" para composiciones farmacéuticas pediátricas 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 las Fórmulas I-VI, y las propiedades del perfil de liberación de la forma farmacéutica deseada. Los materiales portadores ejemplares incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975; Liberman, H. A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. Lippincott, Williams & Wilkins (1999).

[0214] Además, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pediátricas aquí descritas se formulan como una forma farmacéutica. Como tal, en algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento, adecuado para la administración a un individuo. En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, siropes, elixires, lodos, suspensiones, formas farmacéuticas oral sólidas, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

[0215] En ciertos aspectos, la composición o formulación pediátrica que contiene uno o más compuestos descritos en el presente documento se administra por vía oral para la administración local de un ASBTI, o un compuesto descrito en el presente documento al colon y/o recto. Las formas farmacéuticas unitarias de tales composiciones incluyen una píldora, una tableta o cápsulas formuladas para la administración entérica al colon. En ciertas realizaciones, dichas píldoras, comprimidos o cápsulas contienen las composiciones aquí descritas atrapadas o incrustadas en microesferas. En algunas realizaciones, las microesferas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, microcápsulas de quitosano HPMC y microesferas de acetato butirato de celulosa (CAB). En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas orales se preparan utilizando métodos convencionales conocidos en el campo de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los comprimidos se fabrican utilizando procedimientos y equipos estándar de procesamiento de comprimidos. Un método ejemplar para formar comprimidos es la compresión directa de una composición en polvo, cristalina o granular que contenga el agente o agentes activos, solos o en combinación con uno o más portadores, aditivos o similares. En otras realizaciones, los comprimidos se preparan mediante procesos de granulación en húmedo o en seco.

En algunas realizaciones, los comprimidos se moldean en lugar de comprimirse, partiendo de un material húmedo o tratable de otro modo.

[0216] En ciertas realizaciones, los comprimidos preparados para administración oral contienen diversos excipientes, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, desintegrantes, fortificantes, estabilizantes, tensioactivos, conservantes, colorantes, aromatizantes y similares. En algunas realizaciones, los aglutinantes se utilizan para impartir cualidades cohesivas a un comprimido, asegurando que el comprimido permanezca intacto tras la compresión. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, propilenglicol, ceras, y gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, alginato sódico de acacia, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluyendo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares), Veegum y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, se utilizan diluyentes para aumentar el volumen del comprimido de modo que se proporcione un comprimido de tamaño práctico. Los diluyentes adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco, azúcar en polvo y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, se utilizan lubricantes para facilitar la fabricación de comprimidos; entre los ejemplos de lubricantes adecuados se incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, aceites vegetales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de com y el aceite de *teobroma*, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, se utilizan desintegrantes para facilitar la desintegración del comprimido, e incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas, polímeros reticulados y combinaciones de los mismos. Las cargas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, materiales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo y celulosa microcristalina, así como materiales solubles como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro sódico y sorbitol. En ciertas realizaciones, los estabilizantes se utilizan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas. En determinadas realizaciones, los tensioactivos son agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos.

[0217] En algunas realizaciones, los ASBTI u otros compuestos descritos en el presente documento se administran por vía oral en asociación con un portador adecuado para su administración en el tracto gastrointestinal distal (por ejemplo, íleon distal, colon y/o recto).

[0218] En ciertas realizaciones, una composición pediátrica descrita en el presente documento comprende un ASBTI, u otros compuestos descritos en el presente 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 tales polímeros sensibles al pH adecuados para la liberación controlada incluyen y no se limitan a polímeros poliacrílicos (p. ej., polímeros aniónicos de ácido metacrílico y/o ésteres de ácido metacrílico, p. ej., polímeros Carbopol®) que comprenden grupos ácidos (p. ej., -COOH, -SO₃H) y se hinchan en pH básico del intestino (p. ej., pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8). En algunas realizaciones, una composición adecuada para la liberación controlada en el íleon distal comprende un agente activo microparticulado (por ejemplo, un agente activo micronizado). En algunas realizaciones, un núcleo de poli(di-lactida-co-glicolida) (PLGA) no degradable enzimáticamente es adecuado para el suministro de un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos al íleon distal. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica que comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos se recubre con un polímero entérico (p. ej., Eudragit® S-100, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros aniónicos de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico o similares) para su administración específica en el íleon distal y/o el colon. En algunas realizaciones, los sistemas activados bacteriológicamente son adecuados para la administración dirigida a la parte distal del íleon. Los ejemplos de sistemas activados por microflora incluyen formas farmacéuticas que comprenden pectina, galactomanano y/o Azo hidrogeles y/o conjugados glucosidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, β-D-xilopiranosido o similares) del agente activo. Ejemplos de enzimas de la microflora gastrointestinal incluyen glicosidasas bacterianas como, por ejemplo, D-galactosidasa, β-D-glucosidasa, α-L-arabinofuranosidasa, β-D-xilopiranosidasa o similares.

[0219] La composición farmacéutica pediátrica descrita en el presente documento incluye opcionalmente un compuesto terapéutico adicional descrito en el presente documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, como un portador compatible, aglutinante, agente gelificante, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente desintegrante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento estándar, como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000), se proporciona un recubrimiento pelicular alrededor de la formulación del compuesto de Fórmula I. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de partícula y algunas o todas las partículas del compuesto están recubiertas. En ciertas realizaciones, algunas o todas las partículas de un compuesto descrito en el presente documento están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto aquí descrito no están microencapsuladas y no están recubiertas.

5 **[0220]** En otras realizaciones, un comprimido o cápsula que comprende un ASBTI u otros compuestos descritos en el presente documento se recubre con una película para su administración a sitios específicos dentro del tracto gastrointestinal. Ejemplos de recubrimientos entéricos incluyen y no se limitan a hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol 3350, 4500, 8000, metilcelulosa, pseudoetilcelulosa, amilopectina y similares.

Formas Farmacéuticas Sólidas para Administración Pediátrica

10 **[0221]** Las formas farmacéuticas sólidas para administración pediátrica de la presente invención pueden fabricarse mediante técnicas de fabricación estándar. A continuación, se describen ejemplos no limitativos de formas farmacéuticas sólidas orales para administración pediátrica.

Composiciones efervescentes

15 **[0222]** Las composiciones efervescentes de la invención pueden prepararse según técnicas bien conocidas en el arte de la farmacia.

20 **[0223]** Las formulaciones efervescentes contienen una pareja efervescente de un componente base y un componente ácido, cuyos componentes se alcanzan en presencia de agua para generar un gas. En algunas realizaciones, el componente base puede comprender, por ejemplo, un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo. El componente ácido puede comprender, por ejemplo, un ácido carboxílico alifático o una sal del mismo, como el ácido cítrico. Los componentes base y ácido pueden constituir cada uno independientemente, por ejemplo, del 25% al 55% (p/p) de la composición efervescente. La proporción entre el componente ácido y el componente base puede estar comprendida entre 1:2 y 2:1.

25 **[0224]** Las composiciones efervescentes de la invención pueden formularse utilizando portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, según proceda. Por ejemplo, pueden utilizarse uno o más agentes enmascaradores del sabor. También pueden utilizarse colorantes, ya que los pacientes pediátricos suelen preferir combinaciones farmacéuticas coloridas. Las composiciones pueden adoptar la forma, por ejemplo, de comprimidos, 30 gránulos o polvos, gránulos o polvos presentados en un sobre.

Comprimidos masticables

35 **[0225]** Los comprimidos masticables de la invención pueden prepararse según técnicas bien conocidas en el arte de la farmacia.

40 **[0226]** Los comprimidos masticables son comprimidos destinados a desintegrarse en la boca bajo la acción de la masticación o la succión y en los que, en consecuencia, el principio activo tiene mayor oportunidad de entrar en contacto con los receptores de sabor amargo de la lengua.

[0227] Un método para superar este problema consiste en absorber el principio activo en un sustrato adecuado. Este enfoque es conocido en la técnica y se describe, por ejemplo, en la Pat. de EE.UU. N.º 4,642,459.

45 **[0228]** Otro enfoque consiste en formar el ingrediente activo en un agregado junto con un hidrocoloide sustancialmente anhidro previamente sedimentado. El hidrocoloide absorbe la saliva y adquiere una textura resbaladiza que le permite lubricar las partículas del agregado y enmascarar el sabor del principio activo. Este enfoque es conocido en la técnica y se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente europea 0190826.

50 **[0229]** Otro enfoque consiste en emplear un excipiente higroscópico insoluble en agua, como la celulosa microcristalina. Este enfoque es conocido en la técnica y se describe, por ejemplo, en la Pat. de EE.UU. N.º 5,275,823.

[0230] Además de los enfoques anteriores, los comprimidos masticables de la presente invención también pueden contener otros excipientes de tableteo estándar, como un desintegrante y un agente enmascarador del sabor.

Comprimidos Bucodispersables

[0231] Los comprimidos bucodispersables de la invención pueden prepararse según técnicas bien conocidas en el arte de la farmacia.

60 **[0232]** En los comprimidos bucodispersables de la invención, las mezclas de excipientes son tales que le proporcionan una velocidad de desintegración tal que su desintegración en la cavidad bucal se produce en un tiempo extremadamente corto y especialmente inferior a sesenta segundos. En algunas realizaciones, la mezcla de excipientes se caracteriza por el hecho de que la sustancia activa está en forma de microcristales recubiertos o no recubiertos de microgránulos. En algunas realizaciones, el comprimido bucodispersable comprende uno o varios agentes desintegrantes del tipo 65 carboximetilcelulosa o PVP reticulado insoluble, uno o varios agentes hinchantes que pueden comprender una

carboximetilcelulosa, un almidón, un almidón modificado o una celulosa microcristalina u opcionalmente un azúcar de compresión directa.

Polvos para Reconstitución

5

[0233] El polvo para reconstitución de las composiciones farmacéuticas de la invención puede prepararse según técnicas bien conocidas en el arte de la farmacia.

10

[0234] En algunas realizaciones, las composiciones en polvo para 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 disódico. En algunas realizaciones, la composición en polvo comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable, como sacarosa, dextrosa, manitol, xilitol o lactosa.

15

[0235] Las composiciones en polvo de las invenciones pueden colocarse en bolsitas o frascos para su disolución contemporánea o para su almacenamiento a corto plazo en forma líquida (por ejemplo, 7 días).

Caramelos de Goma

20

[0236] Los caramelos de goma de la invención pueden prepararse según técnicas bien conocidas en el arte de la farmacia.

[0237] Los caramelos de goma tradicionales están hechos a base de gelatina. La gelatina confiere al caramelo elasticidad, la consistencia masticable deseada y una vida útil más larga. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de caramelos de goma de la invención incluye un aglutinante, un edulcorante y un principio activo.

25

[0238] En algunas realizaciones, el agente aglutinante es un gel de pectina, gelatina, almidón alimentario o cualquier combinación de los mismos.

30

[0239] En algunas realizaciones, el caramelo de goma comprende edulcorantes, un agente aglutinante, sabores y colorantes naturales y/o artificiales y conservantes. En algunas realizaciones, el caramelo de goma comprende jarabe de glucosa, zumo de caña natural, gelatina, ácido cítrico, ácido láctico, colorantes naturales, aromas naturales, aceite de coco fraccionado y cera de carnauba.

Dosis Líquidas

35

[0240] Las formas farmacéuticas de dosificación líquida de la invención pueden prepararse según técnicas bien conocidas en el arte de la farmacia.

40

[0241] Una solución se refiere a una formulación farmacéutica líquida en la que el principio activo está disuelto en el líquido. Las soluciones farmacéuticas de la invención incluyen jarabes y elixires. Una suspensión se refiere a una formulación farmacéutica líquida en la que el principio activo se encuentra en un precipitado en el líquido.

45

[0242] En una forma farmacéutica líquida, es deseable tener un pH particular y/o mantenerse dentro de un intervalo de pH específico. Para controlar el pH, puede utilizarse un sistema tampón adecuado. Además, el sistema tampón debe tener capacidad suficiente para mantener el intervalo de pH deseado. Ejemplos de sistemas tampón útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, tampones de citrato, tampones de fosfato o cualquier otro tampón adecuado conocido en la técnica. Preferentemente, el sistema tampón incluye citrato sódico, citrato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, dihidrogenofosfato sódico y dihidrogenofosfato potásico, etc. La concentración del sistema tampón en la suspensión final varía en función de factores como la fuerza del sistema tampón y los rangos de pH/pH requeridos para la forma farmacéutica líquida. En una realización, la concentración está dentro del intervalo de 0,005 a 0,5 p/v % en la forma farmacéutica líquida final.

50

55

[0243] La composición farmacéutica que comprende la forma farmacéutica líquida de la presente invención también puede incluir un agente de suspensión/estabilización para evitar la sedimentación del material activo. Con el tiempo, la sedimentación podría provocar la adherencia del activo a las paredes interiores del envase del producto, lo que dificultaría la redispersión y la dosificación precisa. Los agentes estabilizantes adecuados incluyen, entre otros, los estabilizantes polisacáridos como las gomas xantana, guar y tragacanto, así como los derivados de la celulosa HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), metilcelulosa y Avicel RC-591 (celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa sódica). En otra realización, también puede utilizarse polivinilpirrolidona (PVP) como agente estabilizador.

60

65

[0244] Además de los componentes mencionados, la forma de suspensión oral de ASBTI también puede contener opcionalmente otros excipientes que se encuentran comúnmente en composiciones farmacéuticas, como disolventes alternativos, agentes enmascaradores del sabor, antioxidantes, rellenos, acidificantes, inhibidores enzimáticos y otros componentes como se describe en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al., Eds., 4^a Edición, Pharmaceutical Press (2003).

[0245] La adición de un solvente alternativo puede ayudar a aumentar la solubilidad de un ingrediente activo en la forma farmacéutica líquida y, en consecuencia, la absorción y biodisponibilidad dentro del cuerpo de un sujeto. Preferiblemente, los disolventes alternativos incluyen metanol, etanol o propilenglicol y similares.

5 **[0246]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar la forma farmacéutica líquida. El proceso comprende los pasos de mezclar ASBTI o sus sales farmacéuticamente aceptables con los componentes que incluyen glicerol o jarabe o la mezcla de los mismos, un conservante, un sistema tampón y un agente de suspensión/estabilización, etc., en un medio líquido. En general, la forma farmacéutica líquida se prepara mezclando
10 uniforme e íntimamente estos diversos componentes en el medio líquido. Por ejemplo, los componentes como el glicerol o el jarabe o la mezcla de los mismos, un conservante, un sistema tampón y un agente de suspensión/estabilización, etc., pueden disolverse en agua para formar la solución acuosa y, a continuación, el principio activo puede dispersarse en la solución acuosa para formar una suspensión.

15 **[0247]** En algunas realizaciones, la forma farmacéutica líquida aquí proporcionada puede estar en un volumen de entre aproximadamente 5 ml a aproximadamente 50 ml. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica líquida aquí proporcionada puede tener un volumen de entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 40 ml. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica líquida aquí proporcionada puede tener un volumen de entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 30 ml. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica líquida aquí proporcionada puede tener un volumen de entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 20 ml. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica
20 líquida proporcionada en el presente documento puede tener un volumen de entre aproximadamente 10 ml y aproximadamente 30 ml. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica líquida aquí proporcionada puede tener un volumen de aproximadamente 20 ml. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,001% y aproximadamente el 90% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 0,01% y el 80% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 70% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 1% y el 60% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 1% y el 50% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 1% y el 40% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 1% y el 30% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 1% y el 20% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 1% y el 10% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 5% y el 70% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 5% y el 60% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 5% y el 50% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 5% y el 40% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 5% y el 30% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 5% y el 20% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 5% y el 10% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 10% y el 50% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 10% y el 40% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 10% y el 30% del volumen total. En algunas realizaciones, el ASBTI puede estar en una cantidad que oscila entre el 10% y el 20% del volumen total. En una realización, la forma farmacéutica líquida resultante puede estar en un volumen líquido de 10 ml a 30 ml, preferentemente 20 ml, y el principio activo puede estar en una cantidad que oscila entre 0,001 mg/ml y 16 mg/ml, o entre 0,025 mg/ml y 8 mg/ml, o entre 0,25 mg/ml y 4 mg/ml, o entre 0,5 mg/ml y 1 mg/ml, o entre 2 mg/ml y 4 mg/ml, o entre 5 mg/ml y 5 mg/ml. 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.

50 **Secuestrante de Ácidos Biliares**

[0248] En ciertas realizaciones, una formulación oral para su uso en cualquier método descrito en el presente documento es, por ejemplo, un ASBTI en asociación con un secuestrante de ácidos biliares lábiles. Un secuestrante de ácidos biliares
55 lábil es un secuestrante de ácidos biliares con una afinidad lábil por los ácidos biliares. En ciertas realizaciones, un secuestrante de ácido biliar descrito en el presente documento es un agente que secuestra (por ejemplo, absorbe o se carga con) ácido biliar, y/o las sales del mismo.

60 **[0249]** En realizaciones específicas, el secuestrante de ácido biliar lábil es un agente que secuestra (p. ej., absorbe o se carga con) ácido biliar, y/o las sales del mismo, y libera al menos una parte del ácido biliar absorbido o cargado, y/o las sales del mismo en el tracto gastrointestinal distal (p. ej., el colon, el colon ascendente, el colon sigmoide, el colon distal, el recto, o cualquier combinación de los mismos). En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábiles es un secuestrante de ácidos biliares dependiente de enzimas. En determinadas 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 activados por microflora incluyen formas farmacéuticas que comprenden pectina, galactomanano, y/o hidrogeles Azo y/o conjugados
65

glucósidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, β -D- xilopiranosido o similares) del agente activo. Ejemplos de enzimas de la microflora gastrointestinal incluyen glicosidas bacterianas como, por ejemplo, D-galactosidasa, β -D-glucosidasa, α -L-arabinofuranosidasa, β -D-xilopiranosidasa o similares. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar lábil es un secuestrante de ácido biliar dependiente del tiempo (es decir, el ácido biliar secuestra el ácido biliar y/o sus sales y después de un tiempo libera al menos una parte 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 medio acuoso con el tiempo. En ciertas realizaciones, un secuestrante de ácidos biliares lábil descrito en el presente documento es un secuestrante de ácidos biliares que tiene una baja afinidad por los ácidos biliares y/o sus sales, permitiendo así que el secuestrante de ácidos biliares continúe secuestrando ácidos biliares y/o sus sales en un entorno en el que los ácidos biliares/sales y/o sus sales están presentes en alta concentración y los libere en un entorno en el que los ácidos biliares/sales y/o sus sales están presentes en una concentración relativa más baja. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábiles tiene una alta afinidad por un ácido biliar primario y una baja afinidad por un ácido biliar secundario, lo que permite al secuestrante de ácidos biliares secuestrar un ácido biliar primario o su sal y liberar posteriormente un ácido biliar secundario o su sal a medida que el ácido biliar primario o su sal se convierte (p. ej., se metaboliza) en el ácido biliar secundario o su sal. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares lábiles es un secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH. En algunas realizaciones, el secuestrante de ácido biliar dependiente del pH tiene una alta afinidad por el ácido biliar a un pH de 6 o inferior y una baja afinidad por el ácido biliar a un pH superior a 6. En ciertas realizaciones, el secuestrante de ácidos biliares dependiente del pH se degrada a un pH superior a 6.

[0250] En algunas realizaciones, los secuestrantes de ácidos biliares lábiles aquí descritos incluyen cualquier compuesto, por ejemplo, un compuesto macroestructurado, que puede secuestrar ácidos biliares/sales y/o sales de los mismos a través de cualquier mecanismo adecuado. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los secuestrantes de ácidos biliares secuestran ácidos biliares/sales y/o sales de los mismos a través de interacciones iónicas, interacciones polares, interacciones estáticas, interacciones hidrofóbicas, interacciones lipofílicas, interacciones hidrofílicas, interacciones estéricas, o similares. En ciertas realizaciones, los compuestos macroestructurados secuestran ácidos biliares/sales y/o secuestrantes atrapando los ácidos biliares/sales y/o sales de los mismos en bolsillos de los compuestos macroestructurados y, opcionalmente, otras interacciones, como las descritas anteriormente. En algunas realizaciones, los secuestrantes de ácidos biliares (p. ej., secuestrantes de ácidos biliares lábiles) incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, lignina, lignina modificada, polímeros, polímeros y copolímeros poli catiónicos, polímeros y/o copolímeros que comprenden cualquiera uno o más de los residuos N-alkenil-N-alkilaminc; uno o más residuos de N,N,N-trialquil-N-(N'-alquenilamino)alquil-azanio; uno o más residuos de N,N,N-trialquil-N-alquenil-azanio; uno o más residuos de alquenil-amina; o una combinación de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

Enlace Covalente del Fármaco con un Portador

[0251] En algunas realizaciones, las estrategias utilizadas para la administración dirigida al colon incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, la unión covalente del ASBTI u otros compuestos descritos en el presente documento a un portador, el recubrimiento de la forma farmacéutica con un polímero sensible al pH para la administración al alcanzar el entorno de pH del colon, el uso de polímeros sensibles al redox, el uso de una formulación liberada en el tiempo, el uso de recubrimientos que son degradados específicamente por bacterias colónicas, el uso de un sistema bioadhesivo y el uso de sistemas de administración de fármacos controlados osmóticamente.

[0252] En ciertas realizaciones de dicha administración oral de una composición que contiene un ASBTI u otros compuestos descritos en el presente documento implica la unión covalente a un portador en el que tras la administración oral la fracción unida permanece intacta en el estómago y el intestino delgado. Al entrar en el colon, el enlace covalente se rompe por el cambio de pH, las enzimas y/o la degradación por la microflora intestinal. En ciertas realizaciones, el enlace covalente entre el ASBTI y el portador incluye, a modo de ejemplo no limitativo, enlaces azoicos, conjugados glucósidos, conjugados glucurónidos, conjugados ciclodextrina, conjugados dextrano y conjugados aminoácidos (alta hidrofiliidad y longitud de cadena larga del aminoácido portador).

Recubrimiento con polímeros: Polímeros sensibles al pH

[0253] En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas oral descritas en el presente 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 determinadas realizaciones, un recubrimiento entérico es aquel que permanece intacto en el entorno de pH bajo del estómago, pero que se disuelve fácilmente cuando se alcanza el pH de disolución óptimo del recubrimiento concreto, que depende de la composición química del recubrimiento entérico. El grosor del revestimiento dependerá de las características de solubilidad del material de revestimiento. En determinadas realizaciones, los espesores de recubrimiento utilizados en las formulaciones descritas en el presente documento oscilan entre 25 μ m y 200 μ m.

[0254] En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones aquí descritas están recubiertas de tal manera que un ASBTI u otros compuestos aquí descritos de la composición o formulación se entregan al colon y/o recto sin absorberse en la parte superior del intestino. En una realización específica, la administración específica al colon y/o al recto se consigue mediante el recubrimiento de la forma farmacéutica con polímeros que se degradan sólo en el entorno de pH

del colon. En realizaciones alternativas, la composición está recubierta con una capa entérica que se disuelve en el pH de los intestinos y una matriz de capa externa que se erosiona lentamente en el intestino. En algunas de tales realizaciones, la matriz se erosiona lentamente hasta que sólo queda una composición central que comprende un agente potenciador de la secreción de péptidos enteroendocrinos (y, en algunas realizaciones, un inhibidor de la absorción del agente) y el núcleo se suministra al colon y/o al recto.

[0255] En ciertas realizaciones, los sistemas pH-dependientes explotan el pH progresivamente creciente 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 la digestión y a 7-8 en el íleon distal. En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas para administración oral de las composiciones aquí descritas están recubiertas con polímero(s) sensible(s) al pH para proporcionar una liberación retardada y proteger los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos del fluido gástrico. En ciertas realizaciones, dichos 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 el presente documento una forma farmacéutica oral que comprende un recubrimiento, el recubrimiento que comprende un polímero sensible al pH. En algunas realizaciones, los polímeros utilizados para la focalización en colon y/o recto incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit L-30D, Eudragit FS-30D, Eudragit L100-55, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropil etil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa 50, ftalato de hidroxipropil metil celulosa 55, trimelonato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa y combinaciones de los mismos.

[0256] En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas oral adecuadas para la administración al colon y/o recto comprenden un recubrimiento que tiene un polímero o polímeros biodegradables y/o degradables por bacterias que son degradados por la microflora (bacterias) del colon. En tales sistemas biodegradables los polímeros adecuados incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, azo polímeros, poliuretanos segmentados de tipo lineal que contienen grupos azoicos, poligalactomananos, pectina, dextrano reticulado con glutaraldehído, polisacáridos, amilosa, goma guar, pectina, quitosano, inulina, ciclodextrinas, condroitín sulfato, dextranos, goma garrofín, condroitín sulfato, quitosano, poli(-caprolactona), ácido poliláctico y poli(ácido láctico-co-glicólico).

[0257] 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 absorberse en la parte superior del intestino mediante el recubrimiento de las formas farmacéuticas con polímeros sensibles a redox que son degradados por la microflora (bacterias) del colon. En tales sistemas biodegradables, dichos polímeros incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, polímeros sensibles a los efectos redox que contienen un enlace azo y/o disulfuro en la columna vertebral.

[0258] En algunas realizaciones, las composiciones formuladas para administración al colon y/o recto están formuladas para liberación prolongada. En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación prolongada resisten el entorno ácido del estómago, retrasando así la liberación de los agentes potenciadores de la secreción de péptidos enteroendocrinos hasta que la forma farmacéutica entra en el colon y/o recto.

[0259] En ciertas realizaciones, las formulaciones de liberación prolongada aquí descritas comprenden una cápsula (que comprende un agente potenciador de la secreción del péptido enteroendocrino y un inhibidor de la absorción opcional) con un tapón de hidrogel. En ciertas realizaciones, la cápsula y el tapón de hidrogel están cubiertos por una tapa hidrosoluble y toda la unidad está recubierta por un polímero entérico. Cuando la cápsula entra en el intestino delgado, el recubrimiento entérico se disuelve y el tapón de hidrogel se hincha y se desprende de la cápsula al cabo de un tiempo, y la composición se libera de la cápsula. La cantidad de hidrogel se utiliza para ajustar el periodo de tiempo de liberación del contenido.

[0260] En algunas realizaciones, se proporciona aquí una forma farmacéutica oral que comprende una cubierta multicapa, en la que la cubierta comprende diferentes capas de polímeros que tienen diferentes sensibilidades al pH. A medida que la forma farmacéutica recubierta se desplaza por el tracto gastrointestinal, las distintas capas se disuelven en función del pH. Los polímeros utilizados en dichas formulaciones incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, polimetacrilatos con características de disolución de pH adecuadas, Eudragit® RL y Eudragit® RS (capa interna), y Eudragit® FS (capa externa). En otras realizaciones, la forma farmacéutica es un comprimido con recubrimiento entérico que tiene una cubierta exterior de hidroxipropilcelulosa o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

[0261] En algunas realizaciones, se proporciona aquí una forma farmacéutica oral que comprende recubrimiento con butirato ftalato de celulosa, hidrógeno ftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato ftalato de celulosa, acetato trimellitate de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de dioxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros y copolímeros formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico y combinaciones de los mismos.

Terapia Combinada

[0262] En algunas realizaciones, los métodos aquí proporcionados comprenden la administración de un compuesto (por ejemplo, un ASBTI) o composición aquí descritos en combinación con uno o más agentes adicionales. En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona una composición que comprende un compuesto (por ejemplo, un ASBTI) con uno o más agentes adicionales.

Vitaminas Liposolubles

[0263] En algunas realizaciones, los métodos aquí proporcionados comprenden además la administración de 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, betacaroteno, piridoxina, ácido ascórbico, colecalfiferol, cianocobalamina, tocoferoles, filoquinona, menaquinona.

[0264] En algunas realizaciones, la vitamina es una vitamina liposoluble como la vitamina A, D, E, K, retinol, betacaroteno, colecalfiferol, tocoferoles, filoquinona. En una realización preferida, la vitamina liposoluble es succinato de tocoferol polietilenglicol (TPGS).

Derivación Biliar Externa Parcial (PEBD)

[0265] En algunas realizaciones, los métodos aquí proporcionados comprenden además el uso de la derivación biliar externa parcial como tratamiento para pacientes que aún no han desarrollado 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 precoz en muchos pacientes.

[0266] Esta técnica quirúrgica consiste en aislar un segmento de intestino de 10 cm de longitud para utilizarlo como conducto biliar (un canal para el paso de la bilis) del resto del intestino. Un extremo del conducto se fija a la vesícula biliar y el otro extremo se saca a la piel para formar un estoma (una abertura construida quirúrgicamente para permitir el paso de los residuos). La derivación biliar externa parcial puede utilizarse en pacientes que no responden a ningún tratamiento médico, especialmente en pacientes mayores y de gran tamaño. Este procedimiento puede no ser útil para pacientes jóvenes, como los lactantes. La derivación biliar externa parcial puede disminuir la intensidad del picor y los niveles anormalmente bajos de colesterol en sangre.

ASBTIs y agonistas PPAR

[0267] En varias realizaciones, la presente invención proporciona métodos de uso de combinaciones de ASBTIs con agonistas PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor). En diversas realizaciones, el agonista PPAR es un fármaco fibrato. En algunas realizaciones, el fármaco fibrato es clofibrato, gemfibrozilo, ciprofibrato, benzafibrato, fenofibrato, o varias combinaciones de los mismos. En diversas realizaciones, el agonista PPAR es aleglitazar, muraglitazar, tesaglitazar, saroglitazar, GW501516, GW-9662, una tiazolidinediona (TZD), un AINE (por ejemplo, IBUPROFENO), un indol o diversas combinaciones de los mismos.

ASBTI y Fármacos FXR

[0268] En varias realizaciones, la presente invención proporciona métodos de uso de combinaciones de ASBTIs con fármacos dirigidos al receptor X famesoide (FXR). En diversas realizaciones, el fármaco dirigido al FXR es avermectina, Bla, bepridil, propionato de fluticasona, GW4064, gliquidona, nicardipino, triclosán, CDCA, ivermectina, clorotrianiseno, tribenosida, furoato de mometasona, miconazol, amiodarona, butoconazol, mesilato de bromocriptina, malato de pizotifeno, o diversas combinaciones de los mismos.

ASBTI y Ursodiol

[0269] En algunas realizaciones, un ASBTI se administra en combinación con ursodiol o ácido ursodesoxicólico, ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido taurocólico, ácido ursocólico, ácido glicocólico, ácido glicodeoxicólico, ácido taurodeoxicólico, taurocolato, ácido glicocenodesoxicólico, ácido tauroursodesoxicólico. En algunas realizaciones, un aumento de la concentración de ácidos biliares/sales en el intestino distal induce la regeneración intestinal, atenuando la lesión intestinal, reduciendo la translocación bacteriana, inhibiendo la liberación de oxígeno radical libre, inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias, o cualquier combinación de las mismas o cualquier combinación de las mismas.

[0270] En ciertas realizaciones, se administra al paciente ursodiol a una dosis diaria de aproximadamente o de al menos aproximadamente 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 36 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1.000 mg, 1.250 mg, 1.500 mg, 1.750 mg, 2.000 mg, 2.250 mg, 2.500 mg, 2.750 mg o 3.000 mg. En ciertas realizaciones, se administra al paciente ursodiol a una dosis diaria de aproximadamente o de no más de aproximadamente 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 36 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1.000 mg, 1.250 mg, 1.500 mg, 1.750 mg, 2.000 mg, 2.250 mg, 2.500 mg, 2.750 mg, 3.000 mg o 3.500 mg. En

diversas realizaciones, se administra al paciente ursodiol a una dosis diaria de aproximadamente o de al menos aproximadamente 3 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 36 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg, o de aproximadamente 1500 a aproximadamente 1900 mg.

[0271] En diversas realizaciones, el ursodiol se administra en forma de comprimido. En diversas realizaciones, el ursodiol se administra en forma de suspensión. En varias realizaciones, la concentración de ursodiol en la suspensión es de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, o de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En varias realizaciones, la concentración de ursodiol en suspensión es aproximadamente o es al menos aproximadamente 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, 75 mg/ml, u 80 mg/ml. En varias realizaciones, la concentración de ursodiol en suspensión no es superior a aproximadamente 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, 75 mg/ml, 80 mg/ml u 85 mg/ml.

[0272] Un ASBTI y un segundo principio activo se utilizan de tal manera que la combinación está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Esa cantidad terapéuticamente eficaz surge del uso de una combinación de un ASBTI y el otro ingrediente activo (por ejemplo, ursodiol) en el que cada uno se utiliza en una cantidad terapéuticamente eficaz, o en virtud de los efectos aditivos o sinérgicos que surgen del uso combinado, cada uno también puede utilizarse en una cantidad terapéuticamente eficaz subclínica, es decir, una cantidad que, si se utiliza sola, proporciona una eficacia reducida para los fines terapéuticos señalados en el presente documento, siempre que el uso combinado sea terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, el uso de una combinación de un ASBTI y cualquier otro principio activo descrito en el presente documento abarca combinaciones en las que el ASBTI o el otro principio activo está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz, y el otro está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz subclínica, siempre que el uso combinado sea terapéuticamente eficaz debido a sus efectos aditivos o sinérgicos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "efecto aditivo" describe el efecto combinado de dos (o más) agentes farmacéuticamente activos que es igual a la suma del efecto de cada agente administrado por separado. Un efecto sinérgico es aquel en el que el efecto combinado de dos (o más) agentes farmacéuticamente activos es mayor que la suma del efecto de cada agente administrado por separado. Cualquier combinación adecuada de un ASBTI con uno o más de los otros principios activos antes mencionados y, opcionalmente, con una o más sustancias farmacológicamente activas se contempla dentro del ámbito de los métodos aquí descritos.

[0273] En algunas realizaciones, la elección particular de los compuestos depende del diagnóstico de los médicos tratantes y su juicio sobre la condición del individuo y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos se administran opcionalmente de forma concurrente (por ejemplo, simultánea, esencialmente simultánea o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencial, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, del estado del individuo y de la elección real de los compuestos utilizados. En ciertos casos, la determinación del orden de administración y del número de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento se basa en una evaluación de la enfermedad que se está tratando y del estado del individuo.

[0274] En algunas realizaciones, las dosis terapéuticamente eficaces varían cuando los fármacos se utilizan en combinaciones de tratamiento. En la literatura se describen métodos para determinar experimentalmente las dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento combinado.

[0275] En algunas realizaciones de las terapias combinadas aquí descritas, las dosis de los compuestos coadministrados varían en función del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección tratada, etcétera. Además, cuando se coadministra con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto aquí proporcionado se administra opcionalmente de forma simultánea con el agente o agentes biológicamente activos, o de forma secuencial. En ciertos casos, si se administran secuencialmente, el médico tratante decidirá la secuencia adecuada del compuesto terapéutico descrito en este documento en combinación con el agente terapéutico adicional.

[0276] Los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto terapéutico descrito en el presente documento) se administran opcionalmente en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si se administran simultáneamente, los agentes terapéuticos múltiples se suministran opcionalmente en una única forma unificada, o en formas múltiples (a modo de ejemplo únicamente, como una única píldora o como dos píldoras separadas). En ciertos casos, uno de los agentes terapéuticos se administra opcionalmente en dosis múltiples. En otros casos, ambos se administran opcionalmente en dosis múltiples. Si no son simultáneas, el intervalo entre las dosis múltiples puede ser cualquiera; por ejemplo, de más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los métodos de combinación, composiciones y formulaciones no deben limitarse al uso de sólo dos agentes; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas (incluyendo dos o más compuestos descritos en el presente documento).

[0277] En ciertas realizaciones, un régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la(s) condición(es) para la(s) cual(es) se busca alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como su edad, peso, sexo, dieta y estado de salud. Así, en diversas realizaciones, el régimen de dosificación realmente empleado varía y se desvía de los regímenes de dosificación establecidos en el presente documento.

[0278] En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación aquí descrita se proporcionan en una forma farmacéutica combinada o en formas farmacéuticas separadas destinadas a una administración sustancialmente simultánea. En ciertas realizaciones, los agentes farmacéuticos que componen la terapia combinada se administran secuencialmente, administrándose cualquiera de los compuestos terapéuticos mediante un régimen que requiere la administración en dos pasos. En algunas realizaciones, el régimen de administración en dos pasos requiere la administración secuencial de los agentes activos o la administración espaciada de los agentes activos por separado. En ciertas realizaciones, el periodo de tiempo entre los pasos de administración múltiple varía, a modo de ejemplo no limitativo, desde unos pocos minutos hasta varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, como la potencia, la solubilidad, la biodisponibilidad, la semivida plasmática y el perfil cinético del agente farmacéutico.

[0279] En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí terapias combinadas. En ciertas realizaciones, las composiciones aquí descritas comprenden un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, los métodos aquí descritos comprenden la administración de una segunda forma farmacéutica que comprende un agente terapéutico adicional. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de las composiciones aquí descritas se administran como parte de un régimen. Por lo tanto, pueden aplicarse a un paciente agentes terapéuticos adicionales y/o una forma farmacéutica farmacéutica adicional, ya sea directa o indirectamente, y de forma concomitante o secuencial, con las composiciones y formulaciones aquí descritas.

20 Kits

[0280] En otro aspecto, se proporcionan aquí kits que contienen un dispositivo para la administración rectal pre-llenada una composición farmacéutica descrita aquí. En ciertas realizaciones, los kits contienen un dispositivo para la administración oral y una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones los kits incluyen bolsitas o frascos prefabricados para la administración oral, mientras que en otras realizaciones los kits incluyen bolsas prefabricadas para la administración de geles rectales. En ciertas realizaciones, los kits incluyen jeringas predosificadas para la administración de enemas orales, mientras que en otras realizaciones los kits incluyen jeringas predosificadas para la administración de geles rectales. En ciertas realizaciones, los kits incluyen botes presurizados prefabricados para la administración de espumas rectales.

Liberación en Íleon Distal y/o Colon

[0281] En ciertas realizaciones, una forma farmacéutica comprende una matriz (por ejemplo, una matriz que comprende hipermelosa) que permite la liberación controlada de un agente activo en el yeyuno distal, el íleon proximal, el íleon distal y/o el colon. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica 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 tales polímeros sensibles al pH adecuados para la liberación controlada incluyen y no se limitan a polímeros poliacrílicos (p. ej., polímeros aniónicos de ácido metacrílico y/o ésteres de ácido metacrílico, p. ej., polímeros Carbopol®) que comprenden grupos ácidos (p. ej., -COOH, -SO₃H) y se hinchan en pH básico del intestino (p. ej., pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8). En algunas realizaciones, una forma farmacéutica adecuada para la liberación controlada en el íleon distal comprende un agente activo microparticulado (por ejemplo, un agente activo micronizado). En algunas realizaciones, un núcleo de poli(dl-lactida-co-glicolida) (PLGA) no degradable enzimáticamente es adecuado para la administración de un ASBTI al íleon distal. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica que comprende un ASBTI se recubre con un polímero entérico (por ejemplo, Eudragit® S-100, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros aniónicos de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico o similares) para la administración específica en el íleon y/o el colon. En algunas realizaciones, los sistemas activados bacteriológicamente son adecuados para la administración dirigida al íleon. Los ejemplos de sistemas activados por microflora incluyen formas farmacéuticas que comprenden pectina, galactomanano y/o hidrogeles Azo y/o conjugados glucósidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, β-D-xilopiranosido o similares) del agente activo. Ejemplos de enzimas de la microflora gastrointestinal incluyen glicosidasas bacterianas como, por ejemplo, D-galactosidasa, β-D-glucosidasa, α-L-arabinofuranosidasa, β-D-xilopiranosidasa o similares.

[0282] Las formas farmacéuticas de dosificación sólida descritas en el presente documento incluyen opcionalmente un compuesto terapéutico adicional descrito en el presente documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, como un portador compatible, aglutinante, agente gelificante, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente desintegrador, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento estándar, como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del ASBTI. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de partícula y algunas o todas las partículas del compuesto están recubiertas. En ciertas realizaciones, algunas o todas las partículas de un compuesto descrito en el presente documento están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto aquí descrito no están microencapsuladas y no están recubiertas.

[0283] Un inhibidor de ASBT puede utilizarse en la preparación de medicamentos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la colestasis o de una hepatopatía colestásica. Un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento en un individuo que necesite dicho tratamiento, puede implicar la administración de composiciones farmacéuticas que contengan al menos un inhibidor de ASBT descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un N-óxido farmacéuticamente aceptable, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho individuo.

EJEMPLOS

[0284] Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir con más detalle algunas de las realizaciones aquí descritas. Los ejemplos pretenden ilustrar, no limitar, las realizaciones divulgadas.

Ejemplo 1. Estudio abierto de fase 2 de eficacia y seguridad del inhibidor del transportador de ácidos biliares dependiente de sodio apical maralixibat en niños con colestasis intrahepática familiar progresiva (estudio clínico INDIGO).

[0285] El régimen de dosificación utilizado en el estudio clínico INDIGO se resume en la Fig. 2. Además de las dosis indicadas en la Fig. 2, a algunos pacientes se les administró una dosis de 280 µg/kg dos veces al día (BID) tras haberles administrado inicialmente una dosis de 280 µg/kg diaria (QD). La dosis se incrementó hasta 280 µg/kg QD durante un periodo de 8 semanas.

[0286] Los criterios de inclusión clave para el estudio clínico INDIGO fueron los siguientes: 1) de 1 a 18 años; 2) con diagnóstico clínico de PFIC; 3) con dos alelos mutantes *ABCB11* o *ATB8B1*. Los criterios de exclusión clave para el estudio clínico INDIGO fueron los siguientes: 1) circulación enterohepática interrumpida quirúrgicamente; 2) trasplante hepático; 3) cirrosis descompensada.

[0287] En el estudio clínico INDIGO se monitorizaron, entre otros, los siguientes biomarcadores de colestasis: concentración sérica de ácidos biliares (sBA); concentración sérica de alanina aminotransferasa (ALT); concentración sérica de aspartato aminotransferasa (AST); concentración sérica de bilirrubina; y concentración sérica de 7αC4. También se midió la concentración de ácido biliar fecal (fBA). La gravedad del prurito se evaluó a lo largo del estudio clínico INDIGO mediante la puntuación media semanal del resultado del prurito notificado por el observador (ITCHRO(OBS)) (diario electrónico valorado por los padres) y la puntuación de la escala de rascado del clínico (CSS) (valorada por el investigador). A lo largo de todo el estudio clínico INDIGO, también se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) de los pacientes. La HRQoL utilizada fue el PEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY (PedsQL). La respuesta multiparamétrica se definió por una reducción superior al 70% o la normalización de la concentración de sBA y una reducción superior a 1,0 o inferior a 1,0 en la puntuación ITCHRO(OBS).

[0288] La Tabla 1 proporciona un resumen de los datos demográficos y los parámetros de referencia relacionados con la salud de los participantes en el estudio clínico INDIGO. De los 25 participantes que sufrían PFIC 2, 19 tenían mutaciones *ABCB11* no truncantes (clasificadas como leves o moderadas) y 6 tenían mutaciones *ABCB11* truncantes, véanse las Tablas 2-3 y 5. 29 participantes alcanzaron la semana 48, véase la Tabla 4. La PFIC 2 leve se definió como la PFIC 2 resultante de una mutación E297G o una D482G en el gen *ABCB11*, mientras que la PFIC 2 moderada se definió como la PFIC 2 resultante de mutaciones de sentido erróneo en el gen *ABCB11* pero que no incluían una mutación E297G o una D482G, véase la Tabla 3. De los 19 participantes con mutaciones *ABCB11* no truncantes, 7 sufrían una PFIC 2 leve y 12 una PFIC 2 moderada, véanse la Tabla 3 y la Tabla 5. Un paciente (1 de 7 pacientes con PFIC 2 leve) que padecía PFIC 2 leve respondió a múltiples parámetros en el estudio clínico INDIGO a una dosis de 280 µg/kg QD, véanse las Tablas 3, 4 y 6. Un paciente (1 de 12 pacientes con PFIC 2 moderada) que padecía PFIC 2 moderada sólo demostró capacidad de respuesta (respondedor a dosis altas) tras administrársele una dosis de maralixibat de 280 µg/kg dos veces al día (se comenta más adelante), véanse las Tablas 3, 4 y 8. Cinco pacientes (5 de 12 pacientes con PFIC 2 moderada) respondieron en el estudio clínico INDIGO a una dosis de 280 µg/kg/día en la semana 48 del estudio clínico INDIGO, véanse las Tablas 3-9. Todos los pacientes con PFIC 1 y todos los pacientes portadores de una mutación truncante *ABCB11* no respondieron a los multiparámetros en el estudio clínico INDIGO, véanse las Tablas 3, 5 y la Fig. 5.

[0289] Los pacientes indicados como no respondedores en la Tabla 3 demostraron no responder en los tiempos y a las dosis máximas previstas en la Tabla 6. Por lo tanto, los pacientes que no mostraron respuesta podrían haberla demostrado si se les hubiera administrado maralixibat a una dosis más alta o durante más tiempo.

Tabla 1: Características basales de la enfermedad y datos demográficos de los participantes en el estudio INDIGO

5 características de los pacientes

N=33	PFIC1, n=6 FIC1 def.	PFIC2, n=25 BSEP def.
10 mediana de edad (intervalo), en años	2.0 (1-7)	4.0 (1-13)
15 niños, n (%)	6 (75)	6 (32)
blancos, n (%)	6 (75)	20 (80)
20 ácido biliar sérico (intervalo) $\mu\text{mol/l}$	261.9 (159.8-423.5)	381.0 (34.4-602.1)
media (SD) z = calificaciones		
25 altura	-2.96 (1.47)	-1.29 (0.98)
peso	-2.70 (2.82)	-0.63 (0.88)

30 Tabla 2: Estado genético de los participantes en el estudio clínico INDIGO que tienen PFIC 2

35

estado genético BSEP	
	participantes (n)
no truncante (ligero/moderado)	19
truncante	6

40

Tabla 3: Genotipos ABCB11, clasificaciones PFIC 2 y respuestas observadas para participantes con PFIC 2 en el estudio clínico ÍNDIGO

ID del sujeto	mutación f		mutación 2		clasificación	respuesta
	ADNc	proteína	ADNc	proteína		
001051-J-D	c.149T>C	Leu80Ser	c.366T>A	Glu122Lys	moderado	sin respuesta
001053-M-E	c.690A>C	Glu297Gly	c.690A>G	Glu297Gly	ligero	sin respuesta
001054-L-OA	c.2495G>A	Arg832His	c.2842C>T	Arg848Cys	moderado	respuesta rápida completa
001055-H-B	c.2611-2 A>T	Splice site	c.2611-2 A>T	Splice site	grave	sin respuesta
001057-M-R	c.319T>C	Cys107Arg	c.319T>C	Cys107Arg	moderado	sin respuesta
001060	c.319T>C	Cys107Arg	c.319T>C	Cys107Arg	moderado	sin respuesta
002052-M-H	c.1145-1165del	p.Ala382_Ala388del	c.2787_2788insGACAT	p.Lys830Glns79	grave	sin respuesta
002053-E-B	c.486G>A	p.A167T	c.345T>A	p.R1153S	moderado	sin respuesta
002054-K-RD	c.149T>C	p.L50S	c.890A>G	p.E297G	ligero	sin respuesta
002052-R-C	c.690A>G	Glu297Gly	c.2012-8T>G	Splice site	ligero	sin respuesta

(continuación)

003053-A-J	c.890A>G	Glu297Gly	c.2542C>T	Arg946Cys	ligero	sin respuesta
013051-T-C	c.403G>A	E126K	c.1012-87>G	Splice site	moderado	sin respuesta
013052-B/C	c.1408C>T	p.R470*	c.2945aaC	p.11316Lfs*64	grave	sin respuesta
014051	c.1460G>C	p.(Arg467Pro)	c.2344G>A	p.(Gly682Arg)	moderado	sin respuesta
016051----	c.470A>G	p.Y157C	c.3692G>A	p.G1298R	moderado	respuesta rápida completa
016052----	c.470A>G	p.Y157C	c.3692G>A	p.G1298R	moderado	respuesta rápida completa
016053----	c.757G>A	Gly253Arg	c.1769A>G	Asp591Gly	moderado	buena respuesta
016054----	c.2783_2787dupGAGAT	Lys300Glnfs79	c.1769A>G	Asp591Gly	moderado	sin respuesta hasta 580 años
027051-T-S	c.3457C>T	Arg1153Cys	c.3476T>C	Var1159Ala	moderado	respuesta rápida completa
027052-A/C	c.890A>G	Glu297Gly	c.3491caat	Var1164Glyfs?	ligero	sin respuesta
027053-V/B	c.890A>G	Glu297Gly	c.890A>G	Glu297Gly	ligero	sin respuesta
052051-S-C	c.1826_1827insCA	Ile610fs	c.1826_1827insCA	Ile610fs	grave	sin respuesta
052052-S/M	c.1827_1828insCA	Ile610fs	c.1827_1828insCA	Ile610fs	grave	sin respuesta
062054	c.1062T>A	Tyr354Ter	1052T>A	Tyr354Ter	grave	sin respuesta
082051-L-M	c.1558A>T	p.(Arg520Ter)	c.1445A>G	p.Asp452Gly	ligero	>70% de reducción en BAs

Tabla 4: Disposición de los pacientes en el estudio INDIGO hasta la semana 48

quienes alcanzaron la semana 48, n	29
datos de eficacia disponibles, n	26
PFIC1	6
PFIC2	20
dosis de maralixibat, n	
280 µg/kg/día	23
140 µg/kg/día	2
< 140 µg/kg/día ^a	1

^aUn paciente recibió 280 µg/kg/día tuvo interrupción de tratamiento y se volvió a incrementar en la semana 48

Tabla 5: Resumen del genotipo PFIC de los sujetos que respondieron al estudio clínico INDIGO

estado de genotipo del sujeto	parámetros múltiples de quienes responden
BSEP no truncante (N=19)	7/19 (36.8%)
ligero (N=7)	1/7 (14.3%)
moderado (N=12)	6/12 (50%)
BSEP truncante (N=6)	0/6 (0%)

ES 2 982 943 T3

Tabla 6: Duración del estudio y dosis máxima para los participantes en el estudio clínico INDIGO

ID del sujeto	dosis máxima	duración del estudio
001051-J-D	280	72 semanas
001053-M-E	280	72 semanas
001054-LOA	280	1328 días
001055-H-B	280	124 semanas
001057-W-R	560	1247 días
001060	280	60 semanas
002052-M-H	280	86 semanas
002053-E-B	280	60 semanas
002054-KRD	280	72 semanas
003052-R-C	280	72 semanas
003053-A-J	560	1127 días
013051-T-C	280	60 semanas
013052-JMC	280	122 semanas
014051	280	60 semanas
016051----	280	1218 días
016052----	280	1218 días
016053----	560	1196 días

ES 2 982 943 T3

(continuación)

016054-----	560	927 días
027051-T-S	280	1220 días
027052-AJC	280	72 semanas
027053-VJB	280	72 semanas
052051-S-C	280	72 semanas
052052-S-M	280	72 semanas
052054	280	72 semanas
080051-L-M	560	924 días

Tabla 7: Resumen de las medidas de eficacia al inicio y cambios en la semana 48 del estudio clínico INDIGO

sBA, µmol/L	ALT, UI/L	bilirrubina total, mg/dl	C4, ng/ml	calificación ItchRO (Obs)	calificación total PedsQL
valores iniciales, media (intervalo)					
352 (34, 602)	108 (13, 438)	2.9 (0.1, 15.1)	4.2 (0.1, 47.3)	2.3 (0.1, 3.8)	61.5 (18.1, 85.9)
cambio con respecto a los valores iniciales en la semana 48, media (95% CI)					
-32 (-110, +46)	-12 (-36, +13)	+0.8 (-0.1, +1.7)	+6.0 (-0.6, +12.5)	-1.0 (-1.4, -0.6)	+8.2 (+0.7, +15.6)

Tabla 8: Resumen de respondedores observados en pacientes con PFIC que participaron en el estudio clínico INDIGO (n=6) en la semana 48

5	diagnóstico, n	
	PFIC1 (mutación ATP5B1)	0
10	PFIC2 (mutación ABCB11)	6
	que alcanzaron la semana 48, n	
15	dosis de maralixibat, n	6
	280 µg/kg/dí	

Tabla 9: Resumen de las respuestas observadas en los respondedores del estudio clínico INDIGO (n=6) en la semana 48

20	niveles de sBA, n	
	normalizado (≤ 8.5 µmol/L)	4
25	reducido en $\geq 70\%$ o $\geq 80\%$ respecto	2
	al inicio	
30	calificación ItchRO, n	
	cero (sin prurito)	2
35	mejorados en ≥ 1.0 puntos con	4
	respecto al inicio	
40		

[0290] Por lo tanto, en vista de las observaciones anteriores, la capacidad de respuesta del paciente a la administración de maralixibat se correlacionó con el genotipo del paciente. En particular, el estudio clínico INDIGO reveló el sorprendente resultado de que sólo los pacientes que sufrían una PFIC 2 causada por una mutación no truncante del gen *ABCB11* respondían a la administración de maralixibat. Además, se descubrió inesperadamente que los pacientes con PFIC 2 moderada tenían más probabilidades de mostrar una respuesta a 280 µg/kg/día de maralixibat que los pacientes con PFIC 2 leve, véanse las Tablas 3 y 5-6.

[0291] Los seis pacientes que demostraron una respuesta a 280 µg/kg/día de maralixibat (respondedores a dosis bajas) demostraron una disminución de la concentración de sBA, la concentración sérica de ALT, la concentración sérica de bilirrubina, la puntuación ITCHRO(OBS) y la puntuación PEDSQL y un aumento de la concentración sérica de γ C4 (C4) en la semana 48 del estudio clínico INDIGO, véase la Tabla 7. Dos de los respondedores a dosis bajas demostraron una reducción de la sBA con respecto al valor basal de más del 70% o más del 80%, véase la Tabla 9. Cuatro de los respondedores a dosis bajas demostraron una normalización en sBA, ver Tabla 9. En la Fig. 3 se presenta una descripción detallada de cada uno de los seis pacientes que respondieron a la administración de maralixibat en dosis bajas. Todos los respondedores a dosis bajas demostraron un aumento de los niveles de C4 de al menos 2,5 veces con respecto al valor basal en las 13 semanas siguientes a la primera administración de maralixibat en el estudio clínico INDIGO. Todos los respondedores a dosis bajas demostraron el establecimiento de concentraciones normalizadas o sólo ligeramente elevadas de las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina a lo largo del tiempo (por ejemplo, entre 2 y 6 meses después de la primera administración de maralixibat) en el estudio clínico INDIGO.

[0292] Se descubrió que las infecciones gastrointestinales interferían con el efecto del tratamiento con maralixibat en la PFIC 2, véanse las Figs. 3D y 3E. Por lo tanto, las infecciones gastrointestinales pueden hacer que pacientes que, de otro modo, responderían, parezcan no responder a la administración de maralixibat.

[0293] A tres pacientes que no demostraron una respuesta a una dosis de 280 µg/kg/día de maralixibat no truncante PFIC 2 se les administró 560 µg/kg/día de maralixibat y uno (mencionado anteriormente) respondió a la dosis más alta, véanse las Tablas 3 y 6.

5 **[0294]** Los respondedores a dosis bajas mostraron concentraciones de 7αC4 a las 48 semanas que eran 14 veces superiores a las iniciales (rango, 3-43). Las concentraciones de 7αC4 de los pacientes que no respondieron fueron 1,8 veces superiores a las iniciales (intervalo, 0,5-6) a las 48 semanas. Esto demuestra una correlación entre la respuesta y el aumento de la síntesis de BA. El cambio medio desde el valor basal en la semana 48 en la relación entre la concentración de 7αC4 y la concentración de sBA (7αC4:sBA) para los pacientes que respondieron a dosis bajas fue de 1388 veces la relación basal (intervalo, 5-3982), mientras que la relación fue de 1,9 veces la relación basal (intervalo, 0,43-12) en los pacientes que no respondieron. El respondedor a la dosis alta demostró una relación 7αC4:sBA de 12 veces el valor basal antes de la administración de 560 µg/kg/día de maralixibat, que aumentó a 1770 veces el valor basal tras la administración de la dosis más alta.

15 **[0295]** Sin querer estar limitados por ningún mecanismo de acción en particular, los pacientes con mayor transporte canicular retenido (como en los pacientes con PFIC 2 leve) pueden requerir dosis más altas de maralixibat para bloquear la absorción de BA que aquellos pacientes con menor transporte canicular retenido. Además, los pacientes con efecto bioquímico (aumento del cociente 7αC4:sBA) pero sin respuesta clínica pueden ser rescatados con dosis más altas de maralixibat.

20 **[0296]** En el estudio clínico INDIGO se observó otro resultado sorprendente. Los pacientes que respondieron a las dosis bajas mostraron una mejora del crecimiento en relación con el valor basal, mientras que los que no respondieron no lo hicieron (véase la Fig. 4). La mejora del crecimiento se midió mediante la puntuación Z de la altura y se definió como un cambio positivo en la puntuación Z de la altura en relación con las puntuaciones Z de la altura basales medidas antes de la administración de maralixibat. Además, el respondedor a la dosis alta también mostró un aumento en la puntuación Z de la altura tras la respuesta al tratamiento con sBA.

25 **[0297]** Doce pacientes participaron en una extensión a largo plazo del estudio clínico INDIGO. Las Figuras 5-8 muestran las mediciones de los marcadores de colestasis tomadas a todos los participantes en el estudio clínico INDIGO a lo largo del tiempo. Al respondedor de dosis alta se le administró primero una dosis diaria de 560 µg/kg/día (2 dosis iguales de 280 µg/kg diarios, BID) entre los 547 y los 638 días, ver Fig. 5A. El respondedor a la dosis alta demostró un aumento de la relación 7αC4:sBA tras la administración de la dosis más alta, véase la Fig. 8. A un respondedor a dosis bajas que demostró un aumento de la concentración de sBA, una disminución de la concentración sérica de 7αC4 y una disminución de la relación 7αC4:sBA durante la extensión a largo plazo se le administró una dosis más alta de maralixibat (280 µg/kg BID) entre 640 y 730 días, véanse las Figs. 5A y 6-8. Tras la administración de la dosis más alta, disminuyó la concentración de sBA, disminuyó la gravedad del prurito, aumentó la concentración sérica de 7αC4 y aumentó la relación 7αC4:sBA, véanse las Figs. 5A y 6-8. Un respondedor a dosis bajas demostró un aumento de la sBA durante la extensión a largo plazo, por lo que se le administró una dosis más alta de maralixibat (280 µg/kg BID) entre 820 y 910 días, véase la Fig. 6. La gravedad del prurito disminuyó posteriormente, véase la fig. 6, y la relación 7αC4:sBA aumentó, véase la fig. 8.

30 **[0298]** En la extensión a largo plazo del estudio clínico INDIGO, ningún paciente que tenía un gen *ABCB11* con una mutación truncante fue respondedor, ver Fig. 5B.

35 **[0299]** Un no respondedor demostró un aumento inicial en la relación 7αC4:sBA antes de los 90 días, que posteriormente disminuyó, ver Fig. 8. Este no respondedor podría haber demostrado una respuesta si se le hubiera administrado una dosis más alta de maralixibat (por ejemplo, 280 µg/kg BID) antes de ser retirado del estudio clínico INDIGO. El aumento inicial, o pico, en la relación 7αC4:sBA indica que este paciente puede haber sido capaz de demostrar una respuesta (es decir, una respuesta clínica) a la administración de maralixibat.

40 **[0300]** Los pacientes que respondieron en el estudio INDIGO mantuvieron la respuesta a maralixibat durante más de un año y hasta 5 años o más, véanse las Figs. 5-8. Los pacientes con deficiencia de BSEP no truncante demostraron un control duradero del prurito y la colestasis con maralixibat, véanse las Figs. 5-8. Las Figs. 5-8 demuestran que la relación 7αC4:sBA es un buen predictor de la respuesta al ASBTI.

45 **[0301]** Los respondedores tenían genotipos consistentes con una función BSEP residual, mientras que algunos no respondedores tenían genotipos consistentes con una ausencia total de función BSEP.

50 **Ejemplo 2. Excreción fecal de ácidos biliares dependiente de la dosis con los inhibidores del transportador de ácidos biliares dependiente de sodio apical maralixibat y volixibat en un estudio clínico de fase 1 de intervalo de dosis (NTC02475317) en adultos con sobrepeso y obesos.**

55 **[0302]** Se administraron múltiples dosis orales de maralixibat, volixibat o placebo una vez (QD) o dos veces (BID) durante 7 días en adultos con sobrepeso y obesos que seguían una dieta baja en fibra. Los participantes tenían un índice de masa corporal de 25 kg/m² a 35 kg/m². Los participantes consumieron una dieta baja en fibra (< 10 mg/día) durante 2 días antes de la aleatorización y durante el período de tratamiento de 7 días. Se realizaron mediciones de la concentración de fBA,

sBA y 7 α C4 en suero (que es un biomarcador de la síntesis de ácidos biliares) antes de la administración del fármaco y al séptimo día.

5 **[0303]** En la Tabla 10 se ofrece un resumen de los datos demográficos y de la fBA basal de los participantes a los que se administró cada fármaco en cada dosis indicada. En la Tabla 10 también figuran los datos demográficos generales de todos los pacientes que participaron en el estudio.

Tabla 10: Resumen de datos demográficos y características iniciales para participantes en un estudio clínico de dosis variable, controlado por placebo, a ciegas, fase 1, (NCT02475317). BID, dos veces diariamente; QD, una vez diariamente; SD, desviación estándar; n, número de participantes; múltiple = carrera mixta (negro y blanco).

	placebo	maralixibat				volixibat				
		10 mg QD	20 mg QD	50 mg QD	100 mg QD	50 mg BID	todas las dosis	10 mg QD	20 mg QD	todas las dosis
n	14	10	10	10	10	10	50	10	10	20
media de edad, años (SD)	38.2 (9.32)	45.4 (11.18)	32.2 (8.92)	36.4 (12.87)	38.5 (9.87)	39.4 (12.66)	38.4 (11.58)	37.5 (6.74)	43.7 (14.40)	40.6 (11.39)
Raza, n (%)										
biancos	7 (50.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	6 (60.0)	29 (58.0)	6 (60.0)	5 (50.0)	11 (55.0)
negros	6 (42.9)	4 (40.0)	7 (70.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	21 (42.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (40.0)
negros y blancos	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
media de excreción fBA, μmol (SD)	246.44 (113.597)	200.91 (176.918)	138.46 (91.660)	192.40 (235.828)	230.39 (231.489)	199.31 (147.659)		160.91 (129.561)	263.19 (287.653)	

5 **[0304]** De 84 participantes, 50 fueron asignados aleatoriamente a maralixibat, 20 a volixibat y 14 a placebo; véase la Tabla 10. Todos los participantes completaron el estudio. La excreción basal media de fBA osciló entre 138 μmol y 240 μmol (SD, 92-231) en todas las dosis de maralixibat y entre 161 μmol y 263 μmol (SD, 130-288) en todas las dosis de volixibat, y fue de 246 μmol (SD, 114) para el placebo, véase la Tabla 10.

10 **[0305]** La excreción de fBA aumentó de manera dependiente de la dosis para maralixibat y volixibat, sin cambios notables para el placebo, ver Fig. 9. El cambio medio con respecto al valor basal fue similar en las dosis más altas de maralixibat: 1251 μmol (intervalo de confianza del 95%, 539-1963) para 50 mg BID y 1144 μmol (intervalo de confianza del 95%, 823-1466) para 100 mg QD, ver Fig. 9. Con la dosis de 10 mg de maralixibat y volixibat, el cambio medio con respecto al valor basal fue de 515 μmol (intervalo de confianza del 95%, 196-835) y 744 μmol (intervalo de confianza del 95%, 230-1257), respectivamente, véase la Fig. 9. Con la dosis de 20 mg de maralixibat y volixibat, el cambio medio con respecto al valor basal fue de 532 μmol (intervalo de confianza del 95%, 60-1005) y 874 μmol (intervalo de confianza del 95%, 457-1290), respectivamente, véase la Fig. 9.

15 **[0306]** La media de $7\alpha\text{C4}$ en suero aumentó con la administración de maralixibat o volixibat, observándose el mayor cambio con una dosis de maralixibat de 50 mg BID, ver Fig. 10.

20 **[0307]** No se observó ningún cambio notable en sBA o $7\alpha\text{C4}$ con placebo, ver Figs. 9-10. Los niveles basales medios de sBA no se elevaron con la administración de maralixibat o volixibat, pero sí aumentaron en 2,6 ng/ml (intervalo de confianza del 95%, 1,2-3,9) con placebo. Todos los efectos adversos emergentes del tratamiento fueron leves y ninguno grave. La proporción de participantes con acontecimientos adversos emergentes del tratamiento no difirió entre las dosis de volixibat y maralixibat, ni entre maralixibat y volixibat. Los únicos acontecimientos adversos emergentes del tratamiento que se produjeron en más del 10% de los participantes fueron cefalea y diarrea.

25 **[0308]** Los aumentos en la excreción de fBA fueron dosis-dependientes hasta las dosis máximas probadas de volixibat y maralixibat, ver Fig. 9. Los resultados de seguridad fueron similares en todos los intervalos de dosis probados y entre los distintos compuestos.

30 **[0309]** A las dosis diarias más altas de maralixibat, los aumentos en la excreción de fBA fueron numéricamente mayores con 50 mg BID que con 100 mg QD, ver Fig. 9.

35 **Ejemplo 3. Seguridad y eficacia de maralixibat en participantes con colangitis esclerosante primaria (PSC): un estudio de prueba de concepto de maralixibat, de fase 2a, abierto, de un solo brazo, de 14 semanas de duración (ensayo clínico CAMEO: ClinicalTrials.gov: NTC020615401)**

40 **[0310]** El ensayo clínico CAMEO incluyó un periodo de escalada de dosis de 6 semanas (maralixibat 0,5 mg/día, 1 mg/día, 2,5 mg/día, 5 mg/día y 7,5 mg/día) seguido de un periodo de mantenimiento de dosis de 8 semanas (maralixibat 10 mg/día) y un periodo de seguimiento de 4 semanas.

45 **[0311]** Los participantes eran adultos de entre 18 y 80 años con diagnóstico de PSC. El diagnóstico de PSC incluía antecedentes documentados de niveles de fosfatasa alcalina (FA) superiores a 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad, obstrucción biliar y hallazgos histológicos compatibles con el diagnóstico de PSC (si se había realizado previamente una biopsia). En el estudio participaron 27 adultos.

50 **[0312]** La eficacia se evaluó midiendo al inicio y a lo largo del estudio la concentración de sBA, la concentración sérica de $7\alpha\text{C4}$ (un marcador de la síntesis de ácidos biliares *de novo*), la concentración sérica de aoutotaxina, la concentración de LDL-C, la concentración sérica de colesterol total, las concentraciones séricas de enzimas hepáticas y la gravedad del prurito. La gravedad del prurito se determinó calculando las puntuaciones totales semanales y las puntuaciones medias diarias (puntuación media durante un periodo de 7 días) de la prueba ITCHRO (Adult Itch Reported Outcome). Los participantes autoinformaron diariamente de la ITCHRO en una escala de 0-10 (0 = sin prurito; 10 = prurito más intenso).

55 **[0313]** La concentración media inicial de fosfatasa alcalina en suero de los participantes en el estudio CAMEO fue de 471,6 U/L (SD, 316,9).

60 **[0314]** Los resultados se evaluaron en la población general del estudio y en subgrupos de participantes (A) con cualquier prurito al inicio del estudio o (B) con una puntuación media diaria de ITCHRO ≥ 4 sobre 10 al inicio del estudio. Los criterios de valoración de la eficacia se basaron en el cambio desde el valor basal hasta la semana 14 o la finalización precoz (TE) y se analizaron mediante *pruebas t* pareadas o pruebas de rangos con signo de Wilcoxon.

65 **[0315]** De los 27 participantes inscritos, 23 (85,2%) completaron el estudio. Los participantes eran predominantemente varones (66,7%) y blancos (85,2%), con una edad media de 43,7 años (desviación estándar [SD], 11,35) en el momento de la inscripción en el estudio. La media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de PSC fue de 94 meses (SD, 75,4). El 44,4% y el 55,6% de los participantes declararon síntomas PSC de enfermedad inflamatoria intestinal y colitis ulcerosa, respectivamente.

[0316] Las puntuaciones de la suma semanal de ITCHRO disminuyeron desde el inicio en un 51% ($p=0,0495$) en general, en un 53% ($p=0,0275$) en los participantes con cualquier tipo de prurito al inicio ($n=18$), y en un 70% ($p=0,0313$) en los participantes con una puntuación diaria de ITCHRO ≥ 4 sobre 10 al inicio ($n=6$), ver Fig. 11. La puntuación media diaria de la ITCHRO mejoró en >3 puntos en 6 de los 27 (22,2%) participantes y mejoró en >1 punto en 8 de los 27 (29,6%) participantes. Ningún participante experimentó un empeoramiento del prurito >1 punto desde el inicio hasta la semana 14. El prurito mejoró en los 6 participantes con una puntuación ITCHRO ≥ 4 al inicio, véanse la Tabla 11 y la Fig. 11.

Tabla 11: Puntuaciones ITCHRO de los participantes en el estudio clínico CAMEO con una puntuación ITCHRO diaria >4 al inicio del estudio.

participante	calificación de área promedio ItchRO		cambio respecto al valor inicial en la semana 14/ET
	(escala 0-10)		
	inicial	semana 14/ET	
A	9.1	0	-9.1
B	4.7	0	-4.7
C	5.9	1.3	-4.6
D	6.9	5.1	-1.7
E	6.9	3.1	-3.7
F	6.0	2.3	-3.7

ET, finalización temprana; ItchRO, Itch Reported Outcome.

[0317] Los niveles de sBA disminuyeron desde la línea de base en un 38% (media $-14.8 \mu\text{mol/l}$ [SD, 31.4]; $p=0.0043$) en general y en un 45% en participantes con una puntuación diaria ITCHRO ≥ 4 en la línea de base, ver Fig. 12. Los niveles medios de 7 α C4 aumentaron con respecto al valor basal en un 130% (media, 11,1 ng/ml [SD, 13,6]; $p<0,0001$) en general y en un 107% en los participantes con una puntuación diaria ITCHRO ≥ 4 al inicio, véase la Fig. 12.

[0318] En la población general de participantes en el ensayo clínico CAMEO, se observaron reducciones significativas en la concentración sérica de autotaxina (-148 ng/ml [SD, 319]; $p=0,0462$) y en la concentración sérica de LCL-C ($-16,3 \text{ mg/dl}$ [SD, 17,6]; $P0,0001$), ver Fig. 13. En los participantes con una puntuación diaria de ITCHRO ≥ 4 al inicio del estudio, se observaron reducciones significativas en los niveles de autotaxina, véase la fig. 13. Se observaron reducciones en los niveles de colesterol total en la población general (cambio medio, $-21,2 \text{ mg/dl}$ [SE, 4,90; SD, 25,5]; $p=0,0002$) y en los participantes con una puntuación diaria ITCHRO ≥ 4 al inicio del estudio (cambio medio, $-32,0 \text{ mg/dl}$ [SE, 13,38]; $p=0,06$).

[0319] Los niveles medios de bilirrubina conjugada aumentaron $0,19 \text{ mg/dl}$ (SE, 0,09, $p<0,0462$; SE, 0,450) en la población general, sin cambios significativos en los participantes con puntuación diaria ITCHRO >0 al inicio del estudio. Los cambios en las concentraciones séricas de bilirrubina total, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina no fueron estadísticamente significativos en los participantes en el estudio clínico CAMEO.

[0320] Se observaron reducciones estadísticamente significativas del prurito y la sBA tras 14 semanas de tratamiento con maralixibat en el estudio clínico CAMEO, lo que concuerda con un mecanismo de acción propuesto para maralixibat, véase la Fig. 1. Los niveles de autotaxina sérica, un marcador potencial del prurito colestásico, también mejoraron de forma estadísticamente significativa, véase la Fig. 13. Las reducciones porcentuales medias fueron mayores en el prurito y los niveles de sBA y autotaxina en los participantes con una puntuación diaria de ITCHRO ≥ 4 al inicio del estudio que, en la población general de participantes del estudio CAMEO, véase la Fig. 14.

[0321] Las reducciones estadísticamente significativas en los niveles séricos de LDL-C y los aumentos estadísticamente significativos en los niveles séricos de 7 α C4 indicaron la síntesis *de novo* de ácidos biliares a partir del colesterol, lo cual es consistente con la inhibición de ASBT.

[0322] Maralixibat fue bien tolerado en el estudio CAMEO y se asoció a una reducción de los niveles séricos de BA en adultos con PSC. Además, los niveles de autotaxina se redujeron y el prurito mejoró significativamente con respecto a la BL, con las mayores reducciones en aquellos con peor prurito al inicio.

Ejemplo 4. Durabilidad del efecto del tratamiento con maralixibat a largo plazo en niños con síndrome de Alagille: Resultados de eficacia de 4 años de un estudio de fase 2b doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con un periodo de pretratamiento abierto a largo plazo de maralixibat 400 ng/kg/día dos veces al día (BID) (el estudio clínico ICONIC)

5 [0323] Los niños de 1 a 18 años con diagnóstico de ALGS y evidencia de colestasis fueron elegibles para inscribirse en el estudio clínico ICONIC, ver Tablas 12-14. Durante una extensión a largo plazo, los participantes con niveles de sBA superiores al límite superior de la normalidad y/o una puntuación ITCHRO(OBS) >1,5 fueron elegibles para la dosis de 400 µg/kg BID (todos los participantes recibieron la dosis de 400 µg/kg BID). Los criterios de inclusión en el estudio ICONIC
10 incluían padecer colestasis, que se definió como al menos uno de los siguientes: 1) concentración de sBA (sBA total) >3 veces el límite superior de la normalidad, 2) concentración sérica de bilirrubina conjugada >1 mg/dl, 3) deficiencia de vitaminas liposolubles no explicada de otro modo, 4) concentración sérica de gamma-glutamil transferasa >3 veces el límite superior de la normalidad, y 3) prurito intratable explicable únicamente por una hepatopatía. Los criterios de inclusión
15 también incluían tener prurito significativo, que se definió como una puntuación media diaria de >2 en la escala ITCHRO(OBS) durante 2 semanas consecutivas (0 = sin prurito; 4 = prurito más grave). Los criterios de exclusión incluían tener la circulación enterohepática interrumpida quirúrgicamente, un trasplante de hígado, cirrosis descompensada o padecer cualquier hepatopatía distinta de la ALGS.

20 Tabla 12: Disposición y datos demográficos de los participantes en el estudio clínico ICONIC.

disposición y datos demográficos	
mediana de edad (intervalo), años	5.4 (1-15)
del género masculino, %	61.3
genotipo, n (%)	
JAG1	31 (100)
incluidos, n	31
aleatorizados en la semana 18, n	29
maralixibat	13
Placebo	16
que completaron la semana 48, n	28

45 Tabla 13: Características basales de los participantes en el estudio clínico ICONIC. ALT, alanina transaminasa.

características iniciales, media (SD)	
ItchRO (Obs), 0-4	2.9 (0.5)
CSS, 0-4	3.3 (0.9)
sBA, µmol/l	283 (211)
C4, ng/ml	10.3 (14.7)
bilirrubina total, mg/dl	6.1 (5.8)
bilirrubina directa, mg/dl	4.6 (3.7)
ALT, U/L	181 (109)
escala de xantoma clínico, 0-4	0.9 (1.26)
FedsQL, 0-100	61.2 (17.3)

[0324] Se definieron como respondedores a la sBA aquellos pacientes que lograron una reducción $\geq 50\%$ respecto al valor basal en la sBA en la semana 12 o 18. Los pacientes que respondieron a la ITCHRO se definieron como aquellos que lograron una reducción de al menos 1 punto respecto al valor inicial en la puntuación semanal matutina de la ITCHRO(OBS) en la semana 12 o 18.

[0325] La Fig. 15 muestra un resumen del diseño experimental del estudio clínico ICONIC. Una vez finalizado el estudio básico de 48 semanas a una dosis de 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ diarios (QD), los participantes pudieron continuar el tratamiento a largo plazo con maralixibat 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ QD (la parte de extensión del estudio). En la extensión abierta, se exploró el efecto de dosis más altas aumentando la dosis hasta un máximo de 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BID en los participantes elegibles.

[0326] Las evaluaciones de la eficacia se basaron en los cambios desde el inicio en la concentración de sBA, las puntuaciones medias semanales de ITCHRO(OBS) (0, ninguna; 4, la más grave), la puntuación de CSS (0, ninguna; 4, la más grave) y la puntuación de la Escala de Xantomas del Clínico (0, ninguna; 4, incapacitante). Durante un periodo de retirada aleatorizado (semana 18-22), se evaluaron las diferencias entre maralixibat y placebo en la concentración de sBA y las puntuaciones de ITCHRO(OBS). Durante la extensión a largo plazo, se realizaron evaluaciones de la eficacia cada 12 semanas. Durante el estudio clínico ICONIC también se controlaron, entre otras medidas, el colesterol total sérico y la concentración sérica de 7aC4.

[0327] Los sBA se midieron mediante un método totalmente validado de cromatografía líquida-ionización por electropulverización de masas (LC-ESI-MS) utilizando análisis de dilución de isótopos estables para medir las concentraciones séricas de los principales ácidos biliares (ácido cólico, quenodesoxicólico, ursodesoxicólico, desoxicólico, litocólico y sus correspondientes conjugados de glicina y taurina). Las muestras de suero se analizaron en la División de Patología y Medicina de Laboratorio del Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati de acuerdo con el PNT n° PATH.CMS. 1033. Los estándares de calibración de ácidos biliares individuales estaban en el intervalo de 50-25.000 ng/ml y las muestras de control de calidad se prepararon a concentraciones de 100, 500, 1000, 2500 y 20000 ng/ml. La imprecisión intra e interensayo del método para los ácidos biliares individuales medidos estaba dentro de las directrices de garantía de calidad BPL aceptadas de $< 15\%$ de coeficiente de varianza para estas muestras de CC. El límite inferior de cuantificación del ensayo se fijó en 100 ng/ml y la imprecisión a esta concentración fue $< 20\%$. El límite de detección del ensayo fue de 5 ng/ml. La sBA total está representada por la suma de las especies individuales de ácidos biliares medidas.

[0328] De los 28 participantes que completaron el estudio principal (hasta la semana 48), 23 dieron su consentimiento para la ampliación a largo plazo. Después de 2 años, 15 participantes continuaron en la fase de extensión con un aumento de la dosis a 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BID, ver Figs. 15-16. La Tabla 14 presenta las características basales y demográficas de los participantes en la ampliación a largo plazo.

Tabla 14: Características basales y demográficas de los participantes inscritos en el estudio clínico ICONIC y de los participantes en la extensión a largo plazo del estudio clínico ICONIC.

	participantes incluidos (N = 31)	participantes en la extensión (N = 15)
mediana de edad (intervalo), años	9.0 (1-15)	9.0 (1-12)
del género masculino, n (%)	19 (61.3)	10 (66.7)
con mutación JAS1, n (%)	31 (100.0)	15 (100.0)
nivel sérico de ácido biliar, $\mu\text{mol}/\text{l}$	283.4 (37.8)	259.0 (55.3)
bilirrubina total mg/dl	6.1 (1.0)	3.2 (0.9)
calificación ItchRO(Obs) (0-4)	2.9 (0.1)	2.8 (0.1)
calificación CSS (0-4)	3.3 (0.2)	3.2 (0.3)
calificación de altura z	-1.7 (0.2)	-1.8 (0.3)

(continuación)

Los datos se presentan como media (SE) a menos que se especifique lo contrario.

5 **[0329]** La concentración de sBA disminuyó en un 31% ($p = 0,0005$) durante las primeras 18 semanas de tratamiento con maralixibat a 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ QD, véanse las Figs. 17-18 y 32. Durante la retirada aleatoria, los niveles de sBA volvieron al valor basal en el grupo placebo, pero se mantuvieron en los grupos maralixibat (diferencia de medias por mínimos cuadrados [LS], -114,0; SE, 48,0; $p = 0,03$), véanse las Figs. 17-18 y 32. Las reducciones de los niveles de sBA se mantuvieron y siguieron mejorando durante la extensión a largo plazo, véanse las Figs. 18 y 19. A las 191 semanas, los niveles de sBA se redujeron en aproximadamente un 57% con respecto al valor basal ($p = 0,0047$), véase la Fig. 19.

15 **[0330]** Tanto la concentración sérica de colesterol total como la concentración sérica de 7 α C4 mostraron una disminución estadísticamente significativa con respecto al valor basal en la semana 48 y en la semana 191, véase la Tabla 15. La disminución estadísticamente significativa de la concentración sérica de colesterol total y de 7 α C4 observada en la semana 49 se mantuvo durante la semana 191 del estudio clínico ICONIC (véase la Tabla 15).

Tabla 15: Concentración sérica de colesterol (mg/dl) y concentración sérica de 7 α C4 (ng/ml) al inicio, en la semana 48 y en la semana 191, y comparación de las mediciones de la semana 49 y de la semana 191 con las mediciones al inicio de los participantes en el estudio clínico ICONIC.

media (SD)		inicio n = 15	semana 48 n = 15	semana 191 n = 15
colesterol mg/dl	sérico,	414.3 (182.1)	340.3 (149.9)	277.5 (65.7)
valor p^a			< 0.01	< 0.01
C4, ng/ml		7.4 (8.7)	20.4 (32.2)	30.4 (44.6)
valor p^a			0.1	0.04

45 **[0331]** Las puntuaciones de ITCHRO(OBS) disminuyeron con respecto al valor inicial (cambio medio, -1,7; SE, 0,2; $p < 0,0001$) durante las primeras 18 semanas de tratamiento con maralixibat a 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ QD, véanse las Figs. 20, 23 y 32. Durante la retirada aleatoria, el prurito empeoró en el grupo placebo pero no en el grupo maralixibat (diferencia de medias LS, -1,5; SE, 0,3; $p = 0,0001$), véanse las Figs. 20, 21, 23, 25 y 32 y la Tabla 16. A las 191 semanas, la puntuación ITCHRO(OBS) se redujo con respecto al valor inicial (cambio medio, -2,5; SE, 0,2; $p < 0,0001$), véanse las Figs. 22-23. La mejoría del prurito también quedó demostrada por una reducción media de la puntuación CSS a las 191 semanas de 2,4 puntos (SE, 0,4; $p < 0,0001$), Fig. 22, y una reducción media de la puntuación ITCHRO(OBS) a las 193 semanas de más de 2 puntos hasta una puntuación final de aproximadamente 0,33 (SE, 0,2; $p < 0,0001$), véanse Figs. 23 y 24. Además, las puntuaciones de CSS disminuyeron más de 1,5 puntos (puntuación media final de aproximadamente 1,5) de media en la semana 48 en todos los participantes, Fig. 22, y las puntuaciones de ITCHRO(OBS) disminuyeron más de 1,5 puntos de media (puntuación media final de aproximadamente 0,33) en relación con el valor inicial en la semana 193, véanse Figs. 23 y 24. El control del prurito mejoró con el tiempo, con más del 89% de los días de estudio en todos los participantes informados por los observadores como prurito mínimo o nulo (ITCHRO(OBS) ≤ 1) después de 98 semanas, véanse las Figs. 21-25.

Tabla 16: Se observó una mayor proporción de respondedores a ITCHRO(OBS) en el grupo de maralixibat que en el de placebo durante la retirada en el estudio clínico ICONIC

criterio de etiqueta pacientes que responden a semana	abstinencia - semana 22		etiqueta abierta semana 48
	Maralixibat	Placebo	
ItchRO (Obs) 18			
disminución respecto al inicio ≥ 1	53.8% (p = 0.14)	25.0%	72.4%
disminución respecto al inicio ≥ 1.25	46.2% (p = 0.09)*	12.5%	56.6%
disminución respecto al inicio ≥ 1.5	23.1% (p = 0.01)*	0%	51.7%

[0332] Las reducciones en la concentración de sBA y la severidad del prurito continuaron y mejoraron aún más durante la extensión, ver Figs. 18-19 y 22-24, y los xantomas continuaron reabsorbiéndose ($p < 0.05$), ver Fig. 29. Las puntuaciones de CSS siguieron mejorando durante la prórroga ($p < 0,0001$). Se observaron mejoras en las puntuaciones de la Escala Multidimensional de Fatiga PedsQL ($p < 0,01$) durante el estudio principal y la extensión de ICONIC, véanse las Figs. 26-27. Por lo tanto, maralixibat mejoró la calidad de vida.

[0333] La puntuación clínica del xantoma se redujo en 0,7 puntos (SE, 0,3; $p = 0,0285$) con respecto al valor inicial en los participantes en el estudio clínico ICONIC en la semana 191. Las puntuaciones de la escala de xantoma del clínico mejoraron significativamente ($p < 0,01$) en todos los participantes en la semana 48, véase la Fig. 28. Los xantomas continuaron reabsorbiéndose durante la extensión a largo plazo, véase la Fig. 29. Así pues, el maralixibat mejoró los xantomas.

[0334] Maralixibat fue bien tolerado durante el estudio principal y la ampliación del estudio clínico ICONIC durante un periodo de más de tres años. El efecto del tratamiento se mantuvo durante un periodo superior a 48 semanas. Las concentraciones séricas de GGT, ALT, AST y bilirrubina se controlaron durante todo el estudio clínico ICONIC, véase la Fig. 30.

[0335] Los beneficios terapéuticos de maralixibat en niños con ALGS fueron clínicamente relevantes y estadísticamente significativos. La continuación del tratamiento con maralixibat tras un periodo de retirada mantuvo unos niveles de sBA significativamente más bajos y un prurito menos grave que el placebo durante el periodo de retirada del fármaco aleatorizado y controlado con placebo. Maralixibat redujo significativamente el prurito y los niveles de sBA a lo largo del tiempo y frente a placebo en niños con ALGS. El tratamiento a largo plazo con maralixibat se asoció a un control duradero de los niveles de sBA, prurito y xantomas, así como a una mejora del crecimiento (que se analiza más adelante). En general, Maralixibat fue bien tolerado a dosis de hasta 800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y con una duración del tratamiento de hasta 4 años.

[0336] Se observó una correlación positiva entre la reducción de la concentración de sBA y la reducción de la severidad del prurito medido por la escala ITCHRO(OBS), véanse las Figs. 31-32 y las Tablas 17-19.

Tabla 17: Puntuación media semanal por la mañana de ITCHRO(OBS) según la definición de respuesta sBA para los participantes en el estudio clínico ICONIC. Una reducción de la concentración de sBA mostró una correlación positiva con una reducción de la puntuación media semanal matinal de ITCHRO(OBS), en comparación con el valor de referencia.

5

10

15

20

25

definición de respuesta sBA	semana 48 (N=28) n (%)	calificación promedio matutina de ItchRO (Obs)	
		semana 48 calificación promedio	promedio de cambio con respecto al inicio
≥ 50% de reducción	13 (46.4%)	1.07	-1.86
≥ 60% de reducción	11 (39.3%)	0.82	-2.12
≥ 70% de reducción	8 (28.6%)	0.62	-2.31
≥ 80% de reducción	4 (14.3%)	0.11	-2.79
≥ 90% de reducción	1 (3.6%)	0.00	-2.71
normalización (<8.5 µmol/L)	1 (3.6%)	0.00	-3.50

Tabla 18: Concentraciones de sBA y cambio en la puntuación media semanal matinal de ITCHRO(OBS) con respecto al valor basal de los participantes (sujetos) en el estudio clínico ICONIC en la semana 48.

ID del sujeto	ácido biliar en suero (µmol/l)			cambio en ItchRO del inicio a la semana 48
	inicio	semana 48	cambio del inicio a la semana 48	
001021	79.4	22.9	-56.4	-0.12
001022	298.1	131.8	-166.3	0.49
001023	379.9	98.5	-281.4	-0.45
040001	411.8	578.1	166.4	1.29
040002*	503.2			
040003	142.0	20.8	-121.1	-3.86
050001	328.7	333.0	4.3	0.00
050003	370.5	119.6	-251.0	-2.57
050004	114.5	117.7	3.3	-1.86
050005	519.9	492.6	-27.3	-1.71
050006	583.4	427.9	-155.5	-1.00
050007	440.0	199.8	-240.2	-1.29
051001	20.2	29.2	9.0	-1.67
051002	748.5	891.6	143.1	-1.14
052002	275.6	163.4	-112.2	-1.71
060001	43.8	60.2	16.4	-1.03
060002	22.8	12.0	-10.9	-3.29
060003	40.5	23.6	-16.9	-3.43
060004	71.6	126.1	54.5	-2.50
061001	657.4	37.0	-620.4	-2.71
061002	30.9	7.0	-23.9	-3.50
061004	479.2	101.9	-377.3	-3.29
061005	499.2	293.3	-205.9	-1.00
061006	335.4	65.0	-270.4	-2.71
080001	85.4	110.9	25.5	-2.29
80003	239.4	35.8	-203.6	-1.86
090001	203.7	208.0	4.3	-0.17
090002	152.2	55.8	-96.4	-1.43
090003	49.5	15.6	-33.9	-0.83
090004*	496.9			
090005*	162.8			

*Los sujetos no tienen datos más allá de la línea de base debido a interrupciones tempranas antes de la semana 48.

Tabla 19: Puntuación media matinal de ITCHRO(OBS) y niveles de reducción de sBA de los participantes (sujetos) en el estudio clínico ICONIC

ID del sujeto	calificación promedio matutina semana de ItchRO (Obs)			ácido biliar sérico	
	inicio	semana 48	cambio desde inicio a semana 48	normalización en la semana 48 (< 8.5 pmol/l) (SI o NO)	reducción de \geq 80% del inicio en la semana 48 (SI o NO)
001021	2.83	2.71	-0.12	N	N
001022	2.71	3.20	0.49	N	N
001023	2.29	1.83	-0.45	N	N
040001	2.43	3.71	1.29	N	N
040002*	3.14				
040003	4.00	0.14	-3.86	N	S
050001	1.86	1.86	0.00	N	N
050003	3.29	0.71	-2.57	N	N
050004	3.00	1.14	-1.86	N	N
050005	2.00	0.29	-1.71	N	N
050006	3.00	2.00	-1.00	N	N
050007	3.00	1.71	-1.29	N	N

(continuación)

5	051001	2.67	1.00	-1.67	N	N
	051002	3.14	2.00	-1.14	N	N
	052002	3.43	1.71	-1.71	N	N
	060001	2.43	1.40	-1.03	N	N
10	060002	3.29	0.00	-3.29	N	N
	060003	3.43	0.00	-3.43	N	N
	060004	2.50	0.00	-2.50	N	N
15	061001	2.71	0.00	-2.71	N	S
	061002	3.50	0.00	-3.50	S	N
	061004	3.29	0.00	-3.29	N	N
20	061005	2.43	1.43	-1.00	N	N
	061006	2.71	0.00	-2.71	N	S
	080001	3.86	1.57	-2.29	N	N
	080003	2.14	0.29	-1.86	N	S
25	090001	3.67	3.50	-0.17	N	N
	090002	2.57	1.14	-1.43	N	N
	090003	3.00	2.17	-0.83	N	N
30	090004 ^a	3.57				
	090005 ^a	2.29				

^aLos sujetos no tienen datos más allá de la línea de base debido a interrupciones tempranas antes de la semana 48.

35

[0337] La puntuación Z de la altura aumentó en 0,5 (SE, 0,1; $p = 0,0027$) con respecto al valor inicial en los participantes del estudio clínico ICONIC, véanse las Figs. 33-34. Esto corresponde a una aceleración estadísticamente significativa del crecimiento en altura. Por lo tanto, maralixibat mejoró el crecimiento en relación con el valor basal en pacientes que sufrían ALGS. Además, se observó un aumento adicional del crecimiento con respecto al valor basal cuando se administró a los pacientes ($N = 15$) 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BID de maralixibat después de haberles administrado 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ QD de maralixibat durante un periodo superior a unas 40 semanas. Además, se observaron mejoras adicionales en la sBA, el prurito y el crecimiento tras la administración de la dosis diaria más alta en relación con las mejoras observadas con la administración de 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ QD de maralixibat, véanse las Figs. 18 y 23. El aumento del crecimiento también se observó como un aumento de las puntuaciones Z de peso, véanse las Figs. 35-36. Al igual que con la puntuación Z de la altura, la administración de maralixibat causó un aumento dependiente de la dosis en las puntuaciones Z del peso, véanse las Figs. 35-36. Los participantes a los que se administró maralixibat a una dosis de 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BID de maralixibat después de haberles administrado 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ QD de maralixibat durante un periodo superior a unas 40 semanas demostraron un mayor aumento de la puntuación Z de peso con 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BID que con 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ QD.

50

[0338] Todas las referencias citadas en cualquier parte de esta especificación se incorporan aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos.

55

[0339] Mientras que las realizaciones preferidas de la invención presente se han demostrado y se han descrito adjunto, será obvio para los expertos en el arte que tales realizaciones están proporcionadas a modo de ejemplo solamente.

60

[0340] La recitación de intervalos de valores en el presente documento sólo pretende servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo y cada punto final, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado y punto final se incorpora a la especificación como si se recitara individualmente en el presente documento.

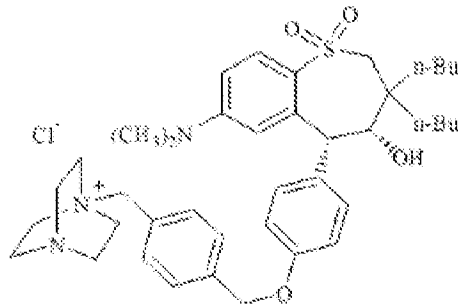
65

[0341] Numerosas variaciones, cambios y sustituciones ocurrirán ahora a los expertos en la materia sin apartarse de la invención. Debe entenderse que pueden emplearse diversas alternativas a las realizaciones de la invención aquí descritas para poner en práctica la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones queden cubiertos por las mismas.

65

REIVINDICACIONES

1. Un Inhibidor del Transporte de Ácidos Biliares Dependiente de Sodio Apical (ASBTI) para su uso en un método para aumentar el crecimiento en un sujeto pediátrico que tiene una hepatopatía colestásica, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del ASBTI, en el que el ASBTI es



(maralixibat) o una sal alternativa del mismo; y en el que el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 140 µg/kg/día a aproximadamente 2000 µg/kg/día.

2. El ASBTI para uso según la reivindicación 1, en el que el ASBTI es cloruro de maralixibat.

3. El ASBTI para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la hepatopatía colestásica es la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), la atresia biliar, el síndrome de Alagille (ALGS) o cualquier afección colestásica pediátrica que resulte en un crecimiento, altura o peso por debajo de lo normal.

4. El ASBTI para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la hepatopatía colestásica es atresia biliar.

5. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la hepatopatía colestásica es PFIC, preferentemente en el que la PFIC se selecciona entre PFIC tipo 1, PFIC tipo 2 y PFIC tipo 3.

6. El ASBTI para uso como se reivindica en la reivindicación 5, en el que la PFIC es PFIC tipo 2, preferentemente en el que el sujeto tiene un gen *ABCB11* con una mutación de sentido erróneo y ninguna mutación de truncamiento.

7. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la hepatopatía colestásica es ALGS.

8. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 140 µg/kg/día a aproximadamente 1400 µg/kg/día.

9. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 280 µg/kg/día a aproximadamente 1400 µg/kg/día.

10. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 400 µg/kg/día a aproximadamente 1200 µg/kg/día.

11. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 400 µg/kg/día a aproximadamente 800 µg/kg/día.

12. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 400 µg/kg/día a aproximadamente 2000 µg/kg/día.

13. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el ASBTI se administra una vez al día (QD), preferentemente en el que el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 140 µg/kg/día a aproximadamente 1400 µg/kg/día.

14. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el ASBTI se administra dos veces al día (BID), preferentemente en el que el ASBTI se administra en una cantidad de aproximadamente 70 µg/kg a aproximadamente 700 µg/kg por dosis.

15. El ASBTI para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que un aumento en el crecimiento se mide como un aumento en la puntuación Z de la altura o peso, preferiblemente en el que la administración resulta en un aumento en la puntuación Z de la altura o peso de al menos 0,1 en relación con la línea de base, más preferiblemente en el que la

administración resulta en un aumento en la puntuación Z de la altura o peso de al menos 0,25 en relación con la línea de base.

5 16. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que la administración produce un aumento del crecimiento en el plazo de 1 año desde la primera administración del ASBTI.

10 17. El ASBTI para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que un aumento en la puntuación Z de la altura o peso se mantiene durante un período de hasta 20 semanas, preferiblemente en el que el aumento en la puntuación Z de la altura o peso se mantiene durante un período de hasta 2 años.

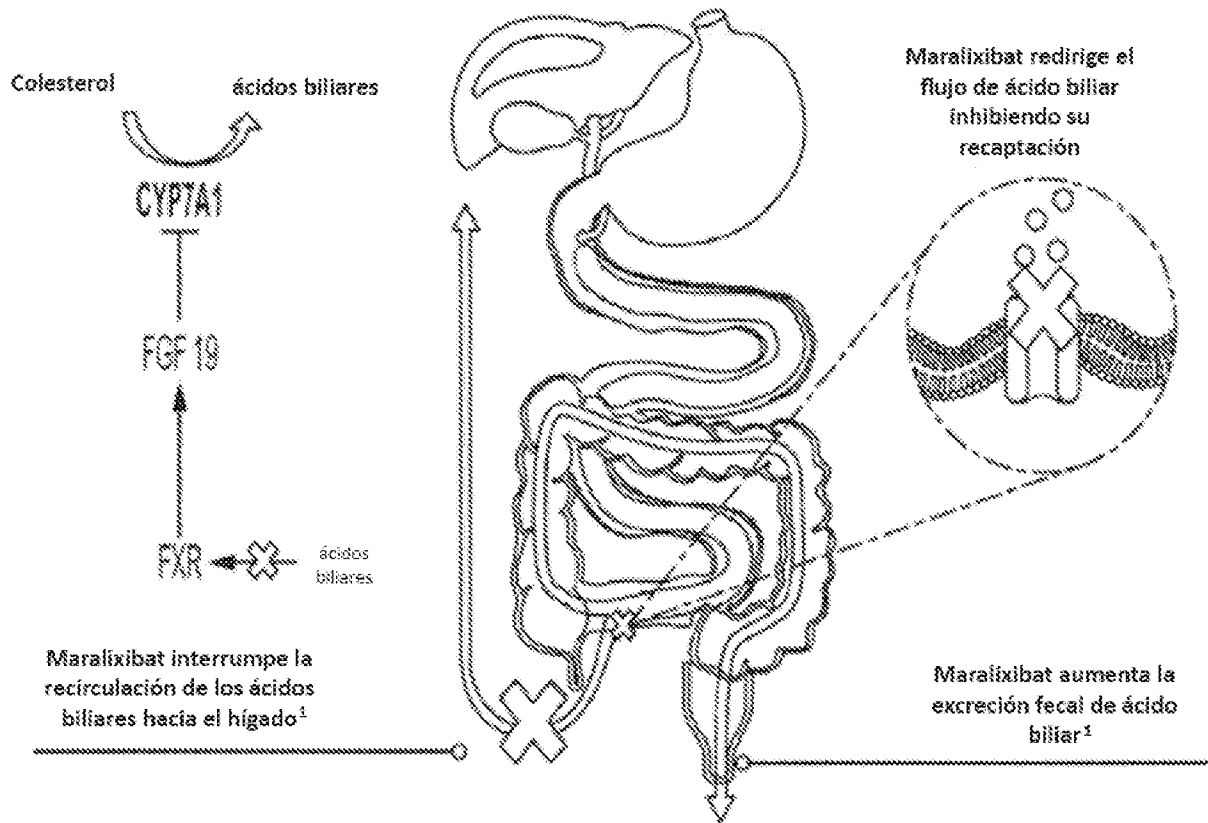


FIG. 1

INDIGO: estudio clínico abierto de seguridad y eficacia de fase 2 de maralixibat en niños con PFC

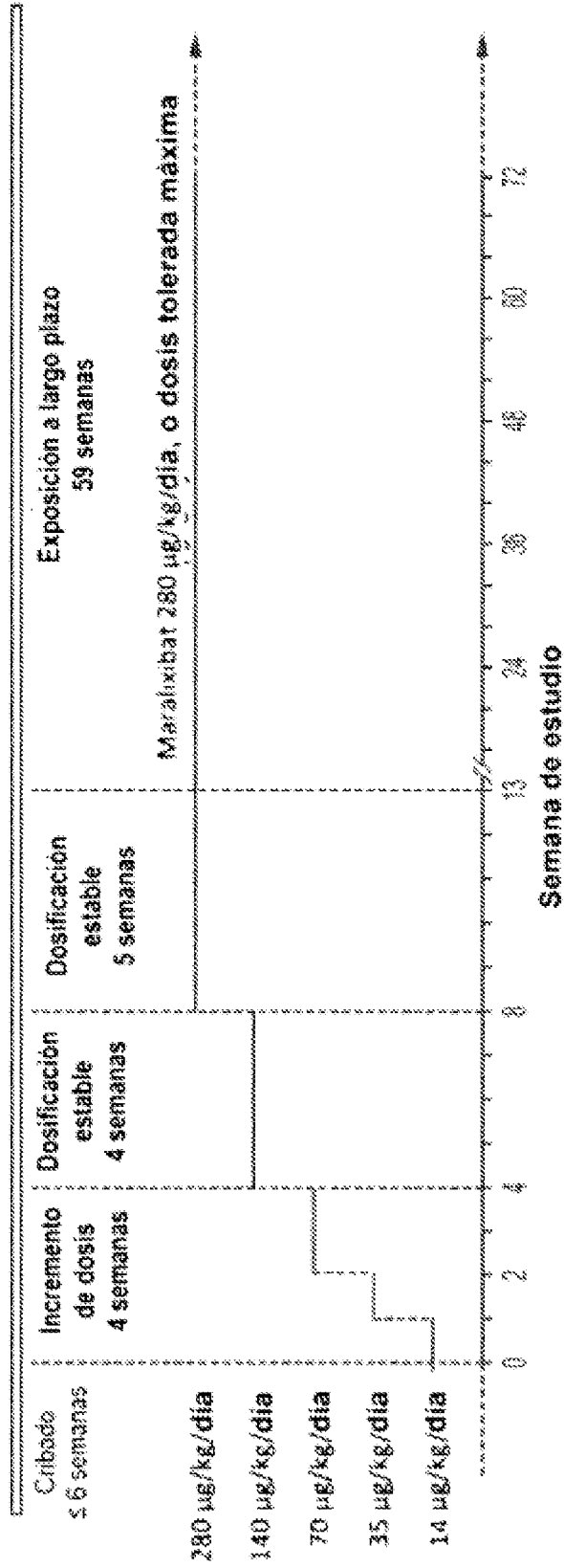
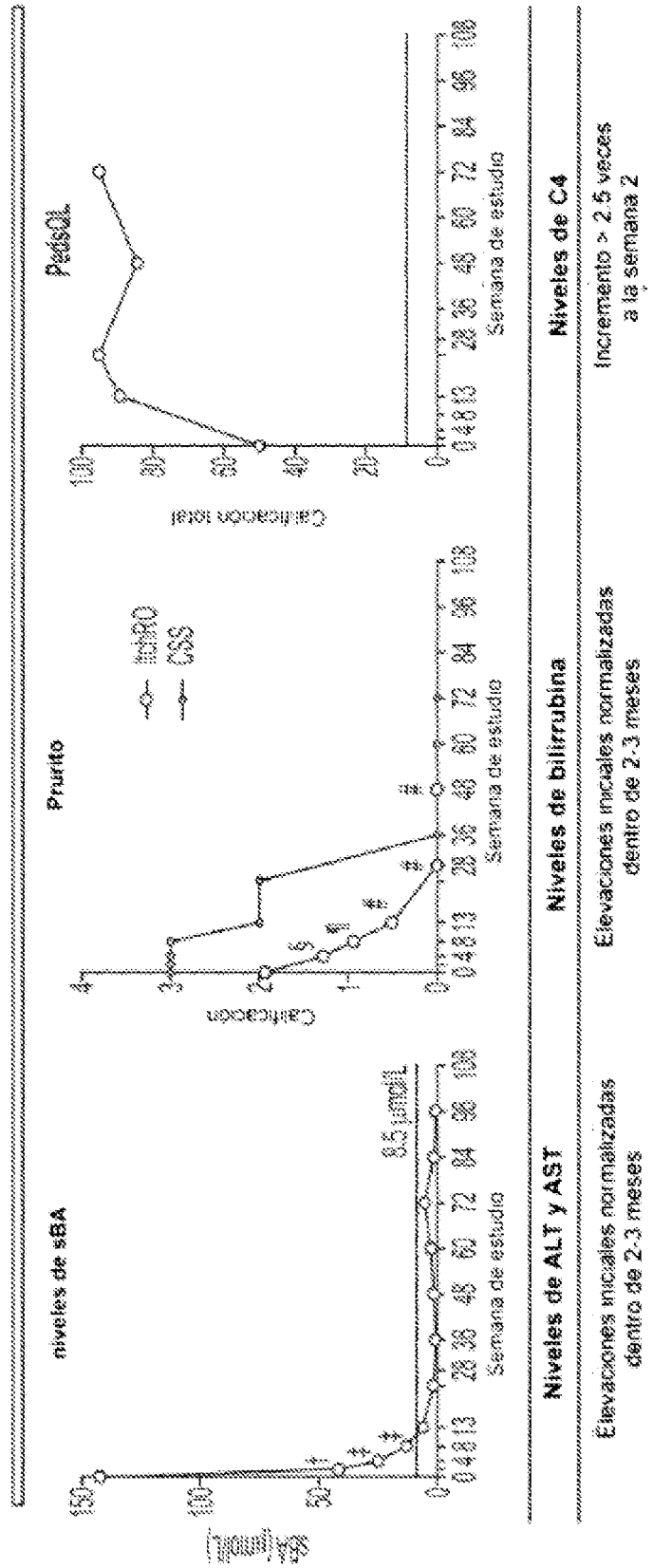


FIG. 2

Respondedor A (niña de 3 años)

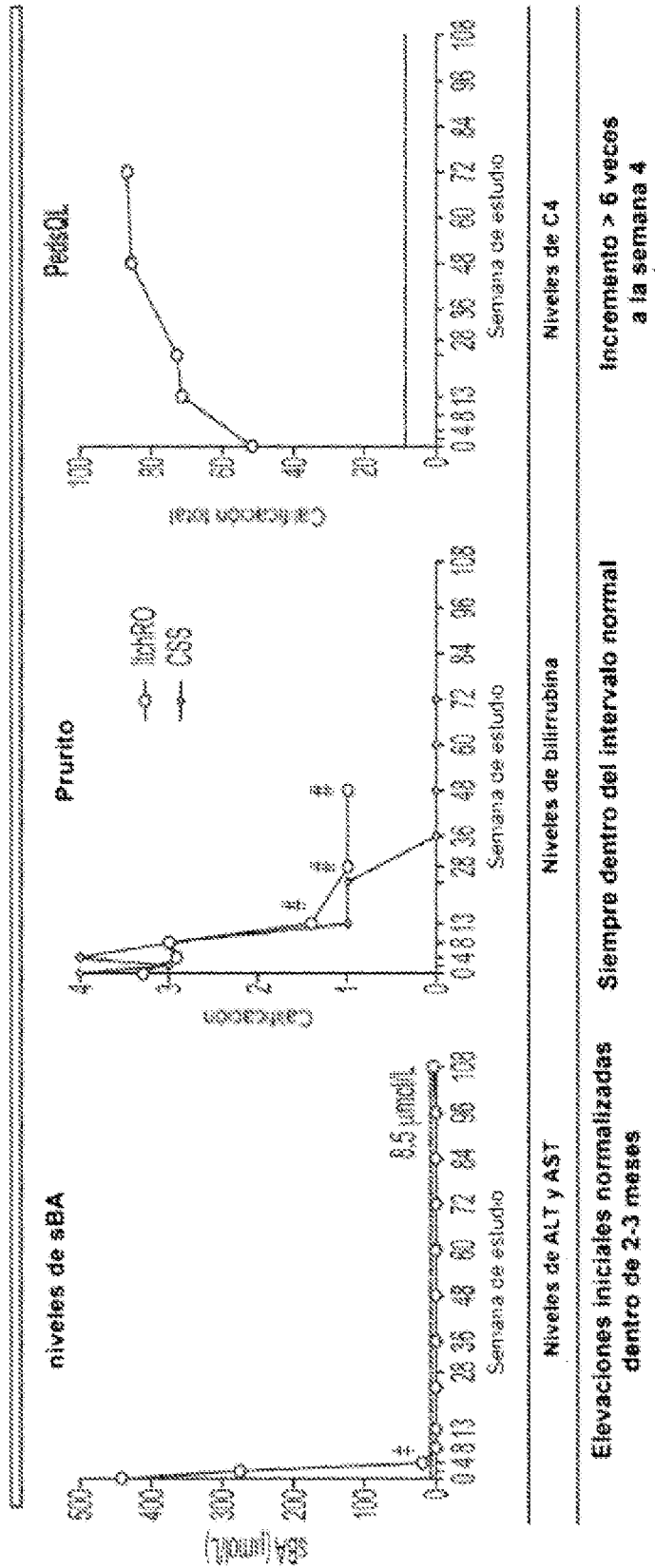


† $\geq 70\%$; ‡ $\geq 80\%$ reducción desde el inicio

§ ≥ 0.5 ; ¶ ≥ 1.0 ; # ≥ 1.00 puntos de reducción desde el inicio

FIG. 3A

Respondedor B (niño de 10 años)



± 70%, ± 80% reducción desde el inicio

§ ≥ 0.5; ¶ ≥ 1.0; # ≥ 1.33 puntos de reducción desde el inicio

FIG. 3B

Respondedor C (niña de 6 años, hermana del respondedor B)

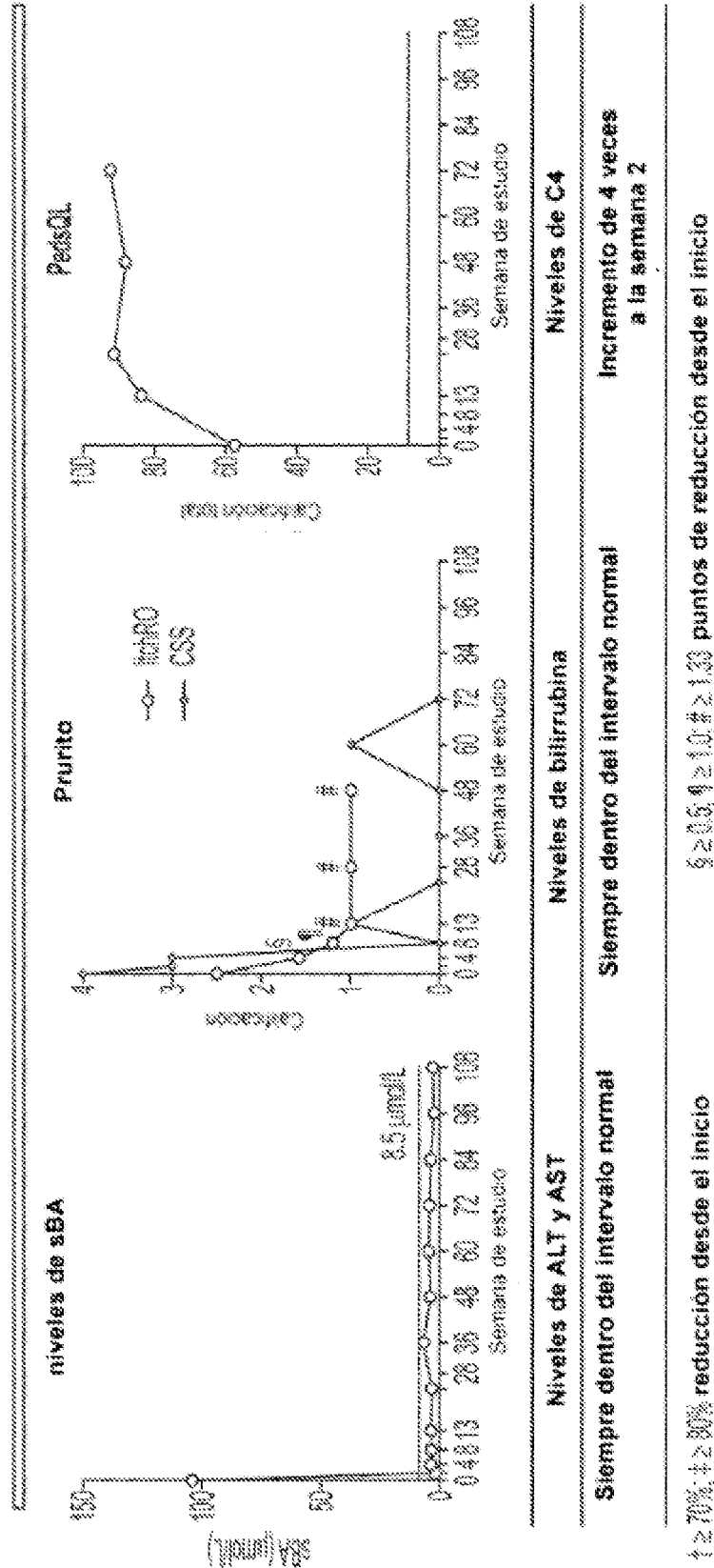


FIG. 3C

Respondedor D (niña de 4 años)

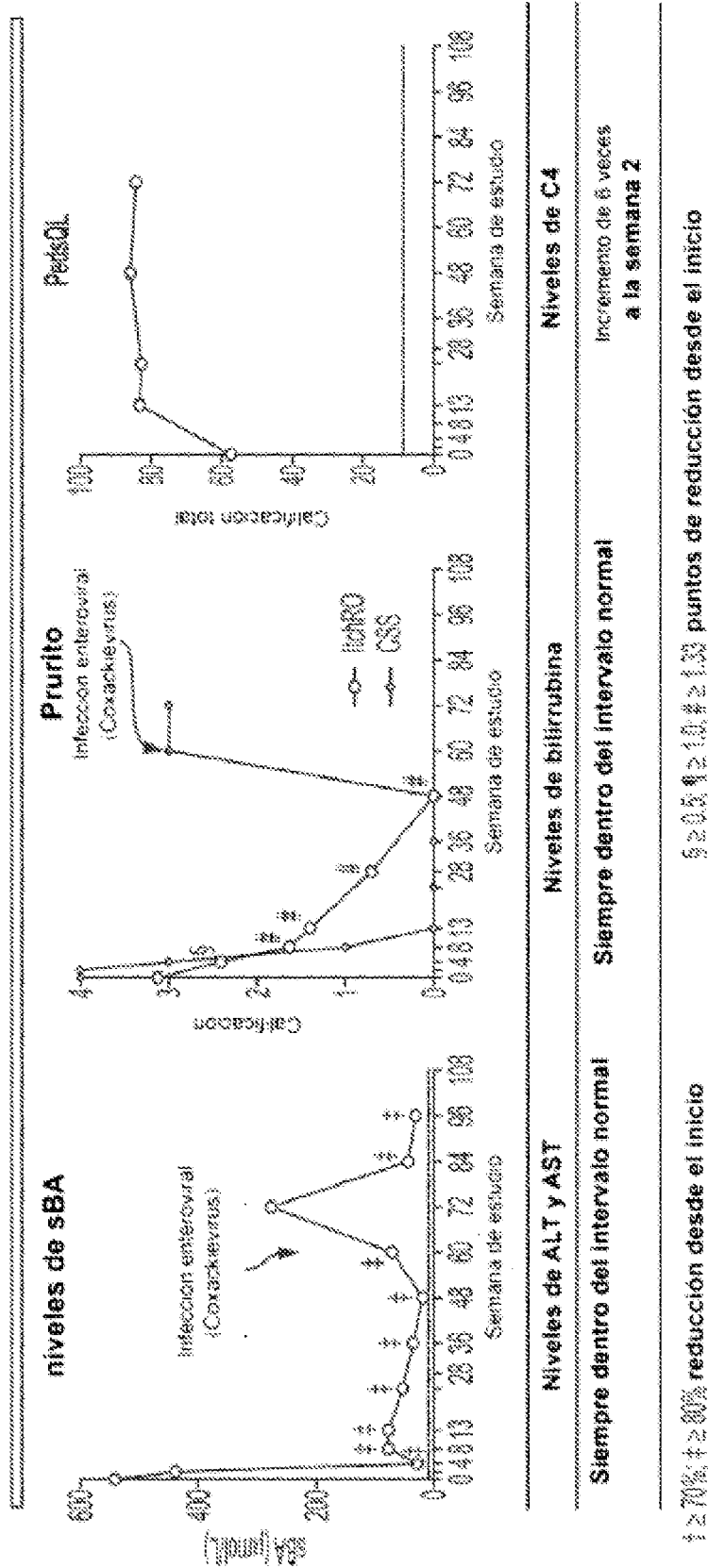


FIG. 3D

Respondedor E (niño de 3 años)

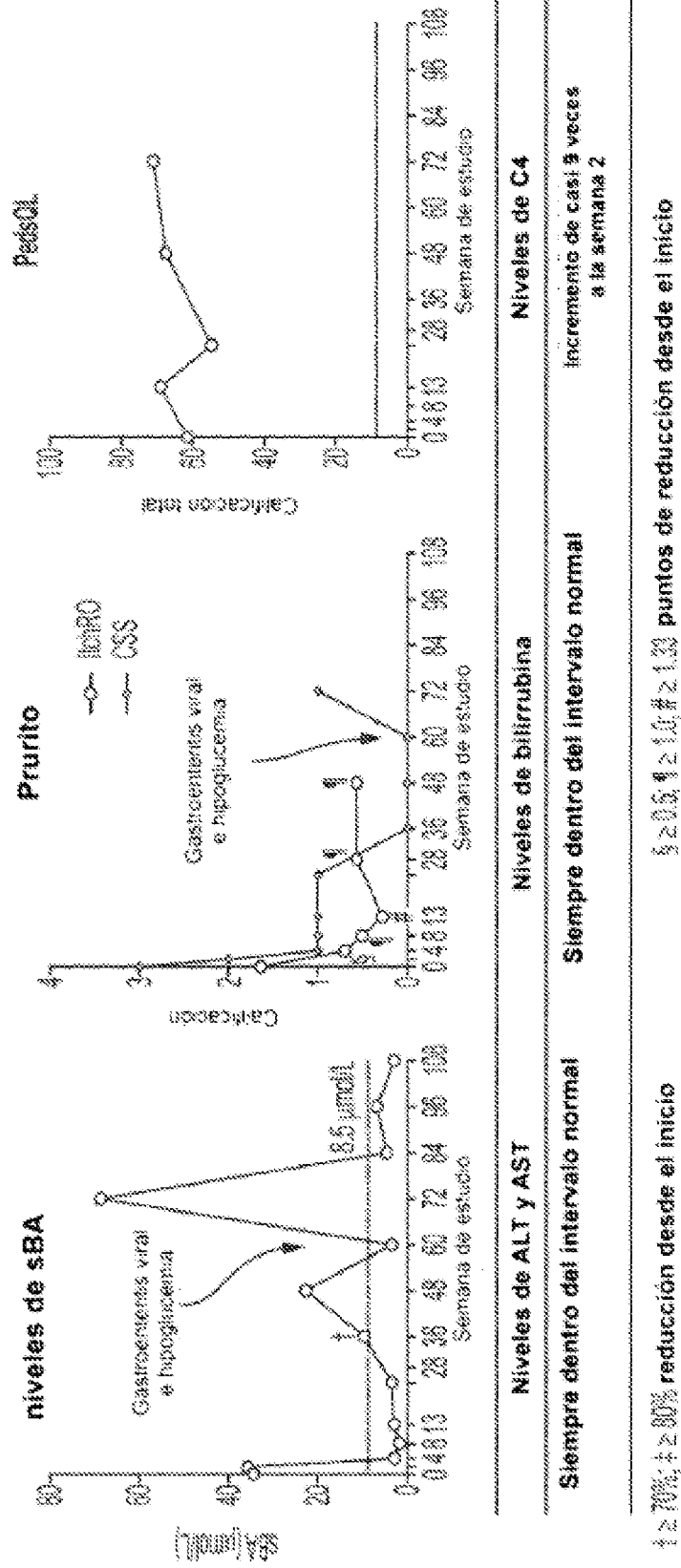


FIG. 3E

Respondedor F (niño de 1 año)

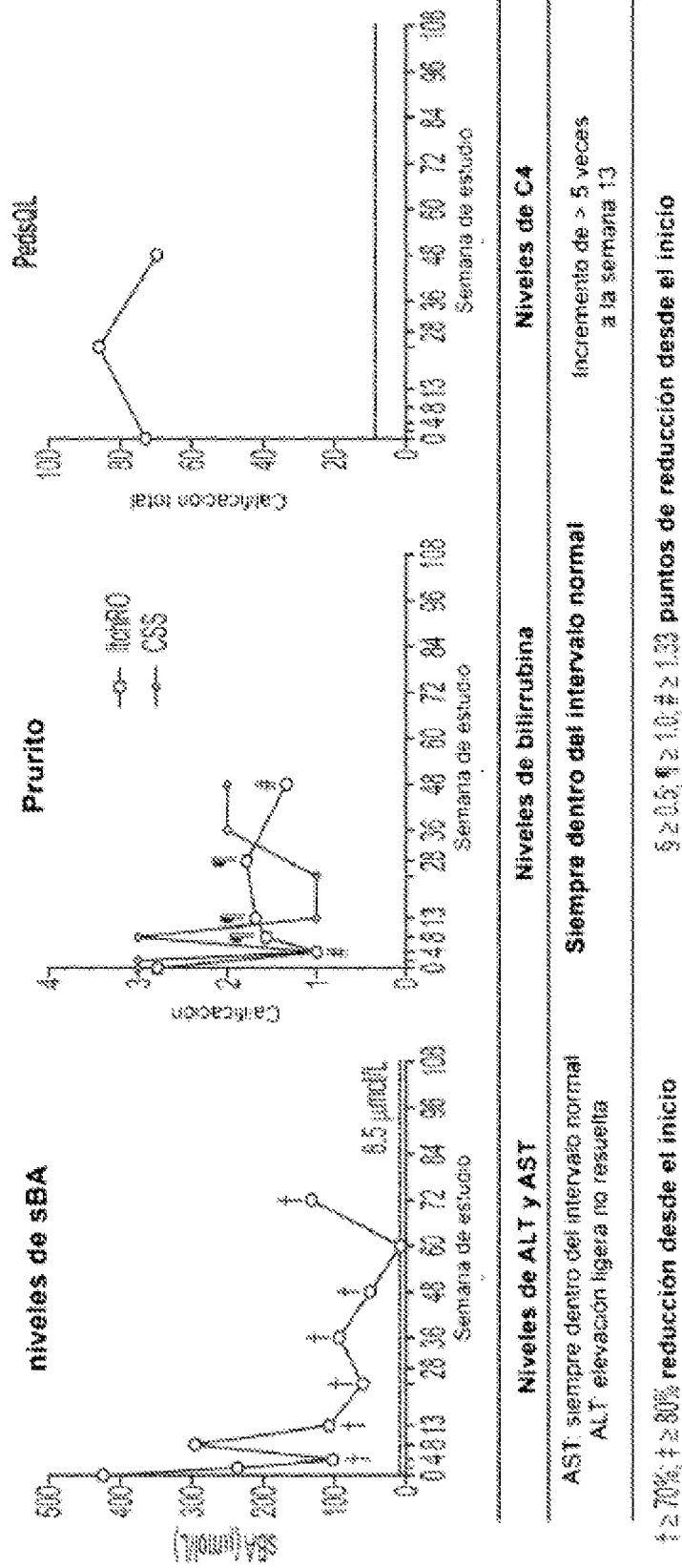


FIG. 3F

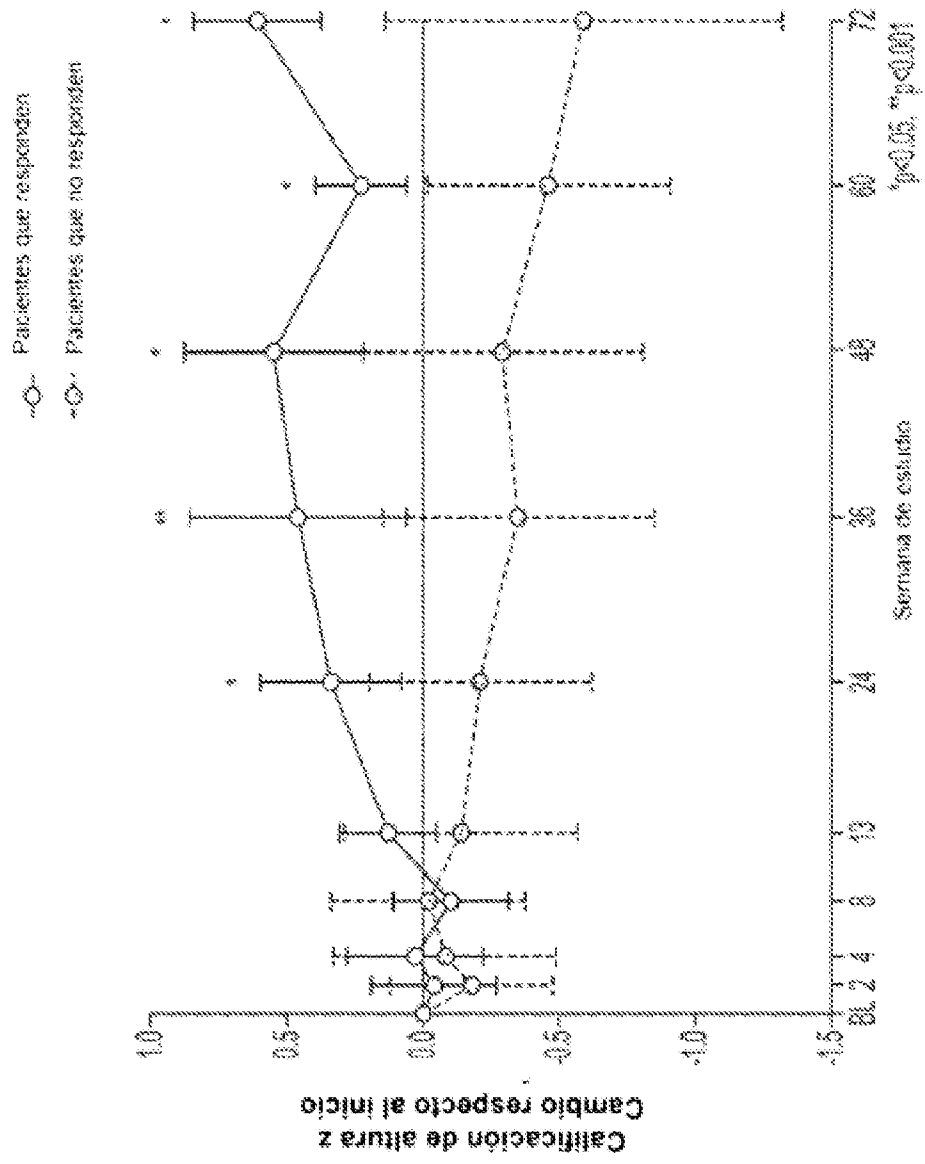


FIG. 4

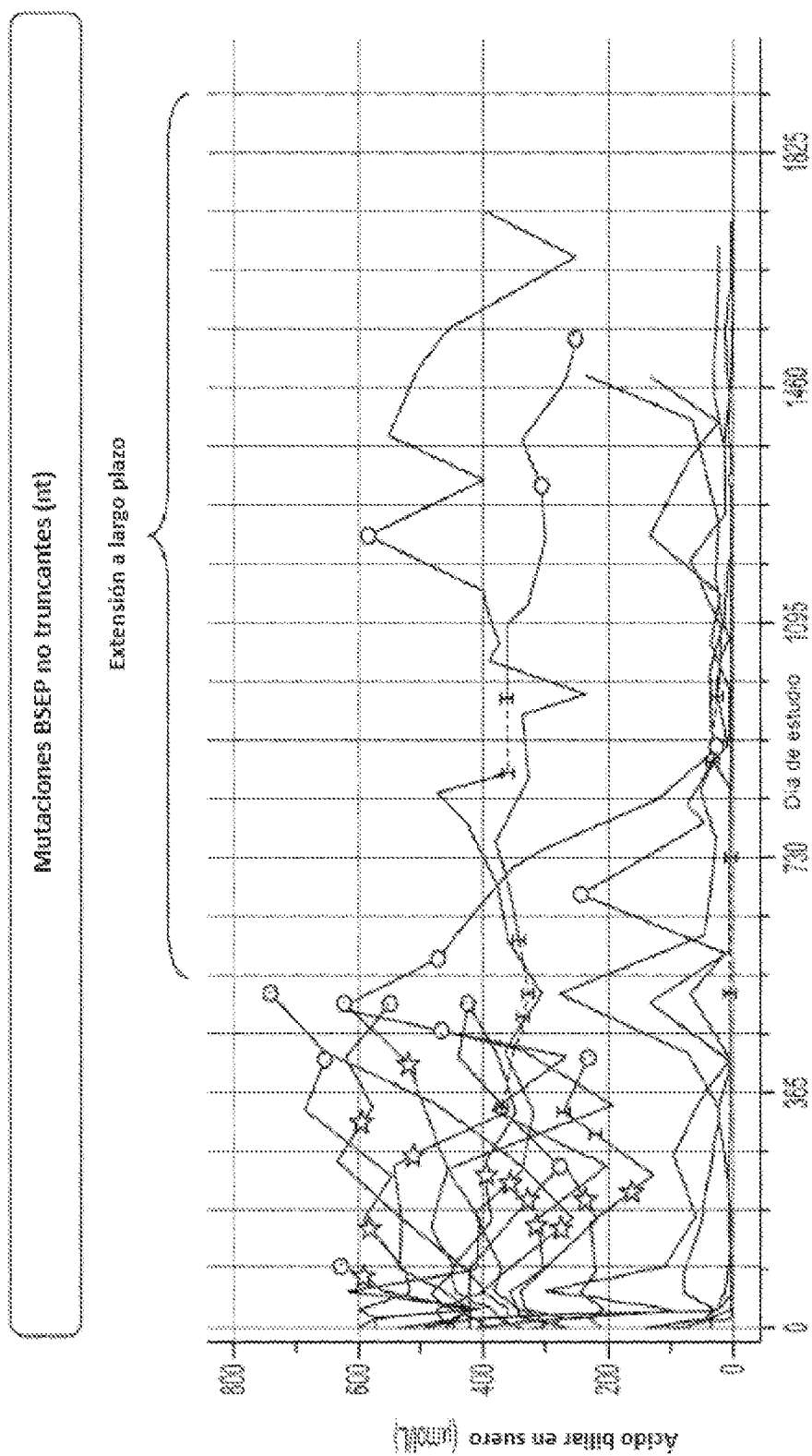


FIG. 5A

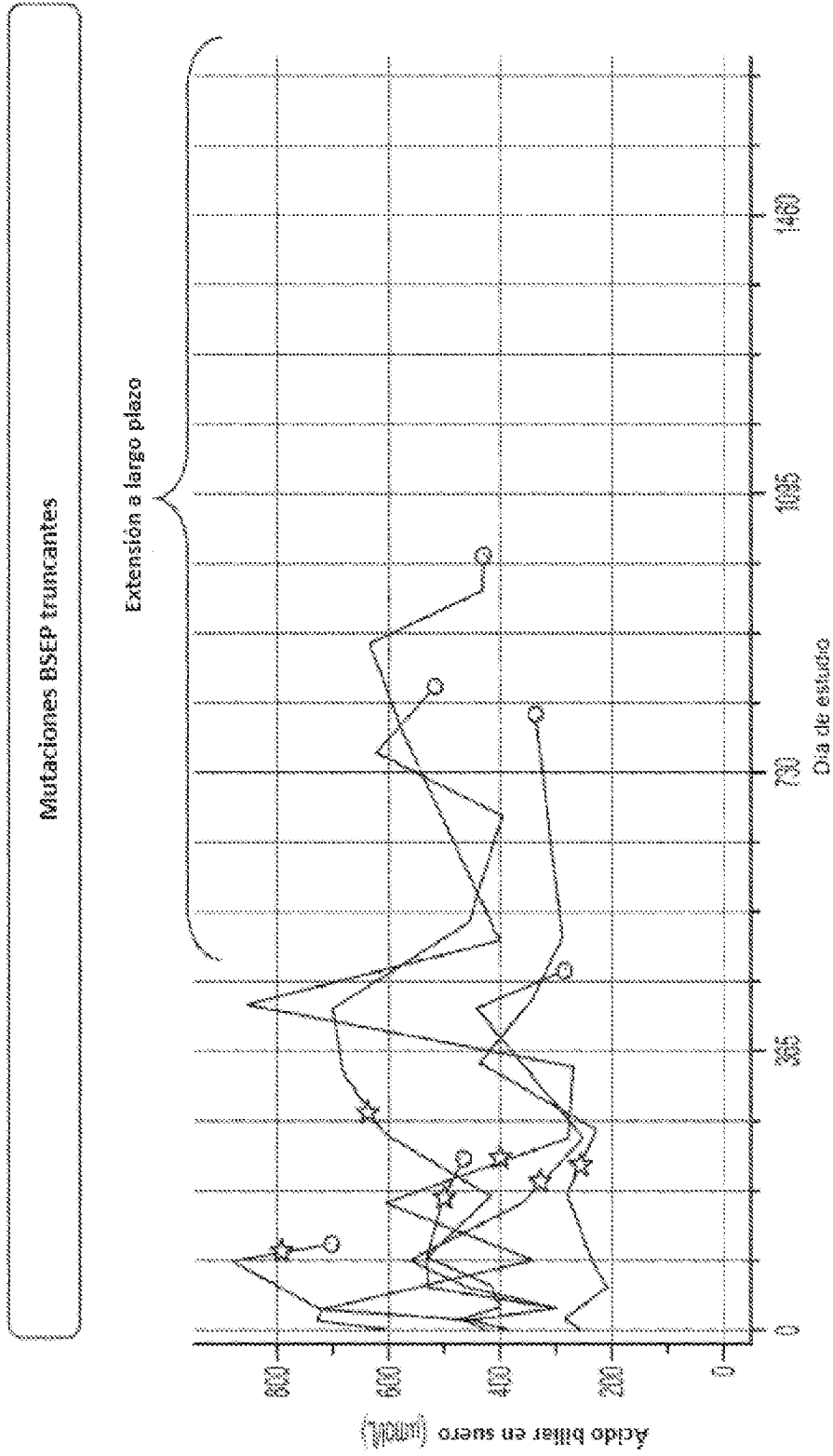


FIG. 5B

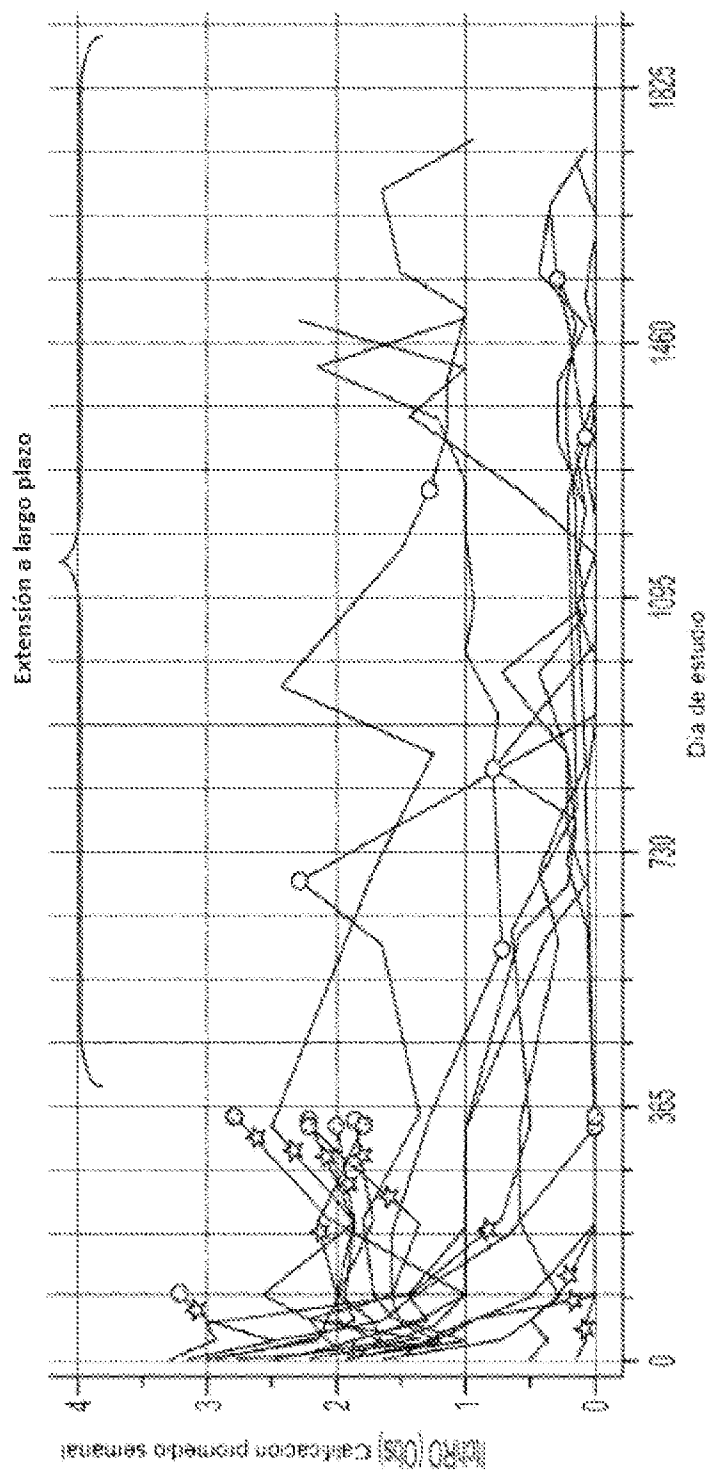


FIG. 6

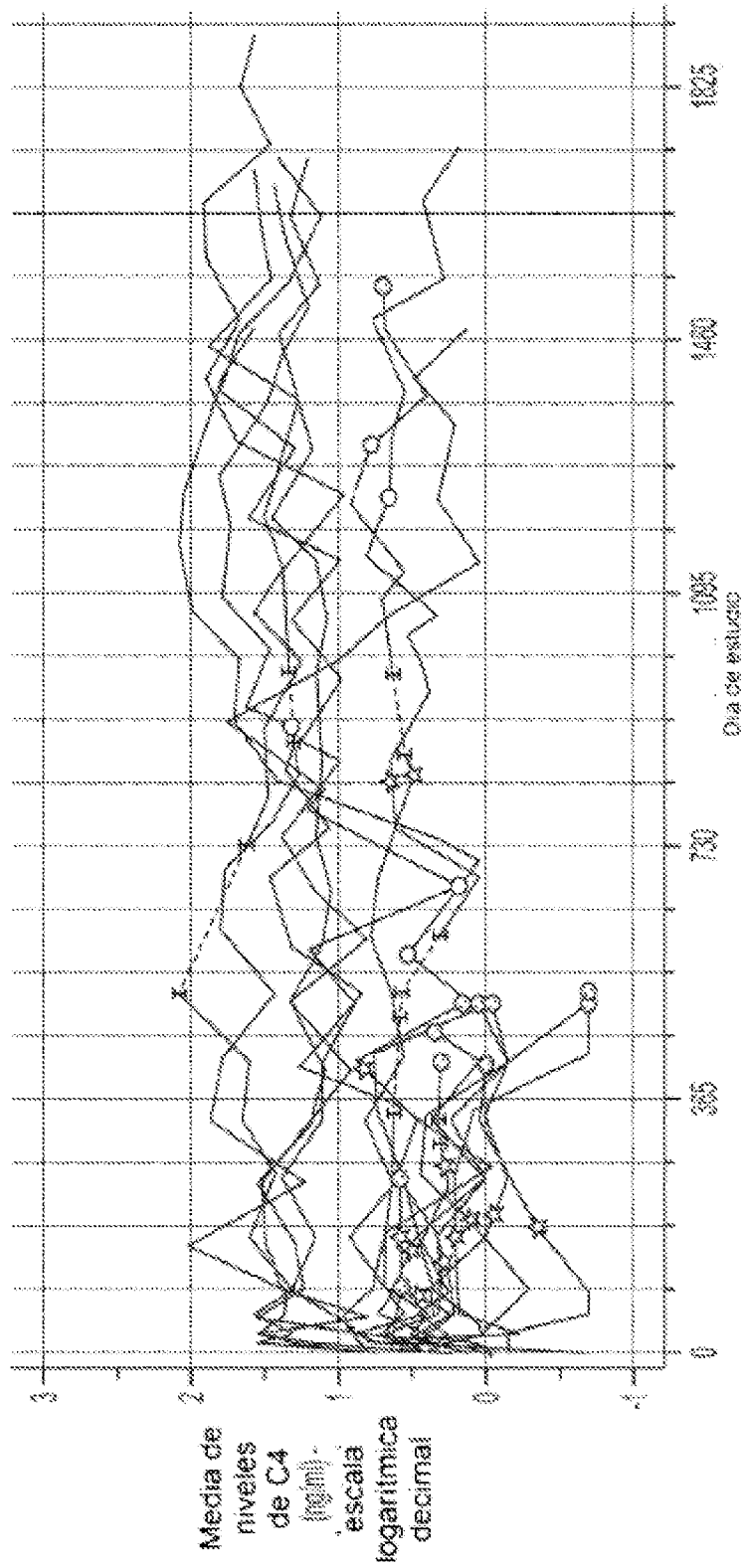


FIG. 7

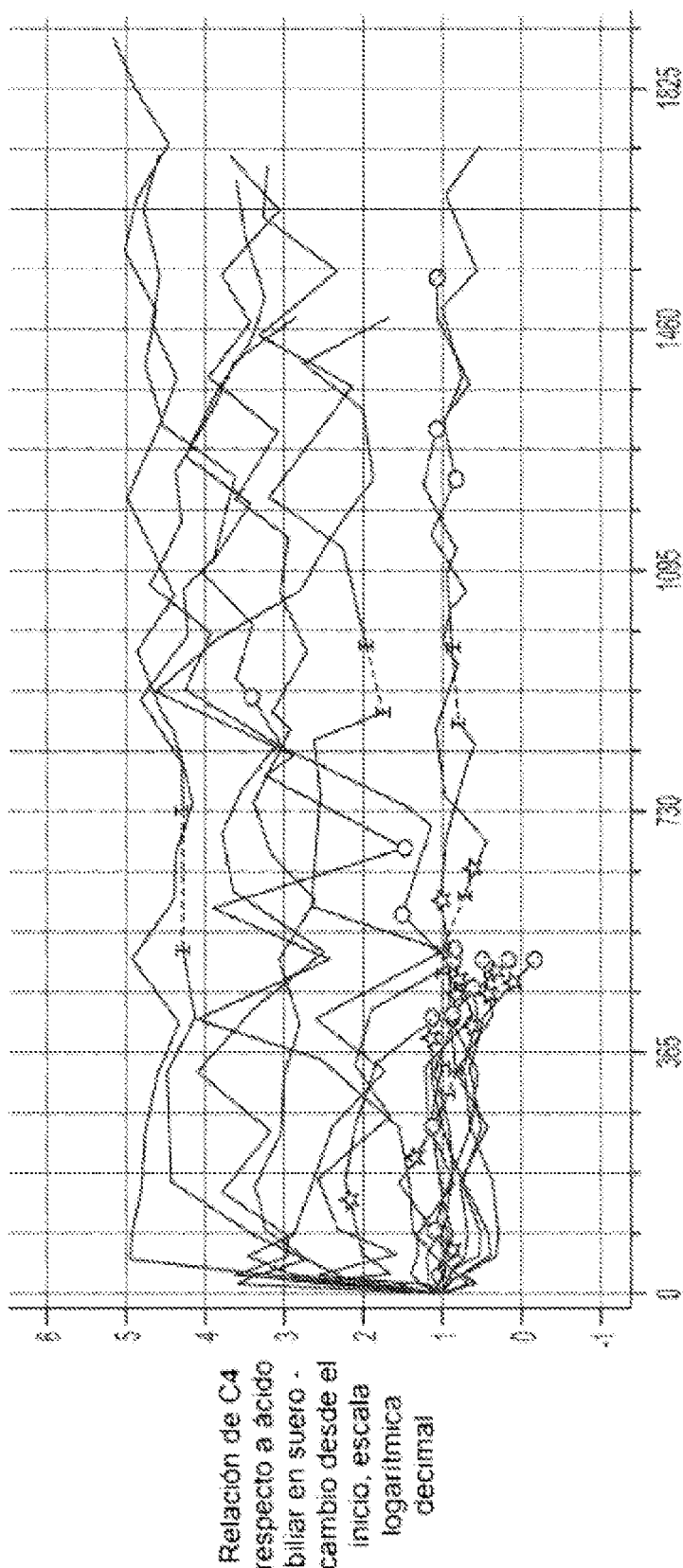


FIG. 8

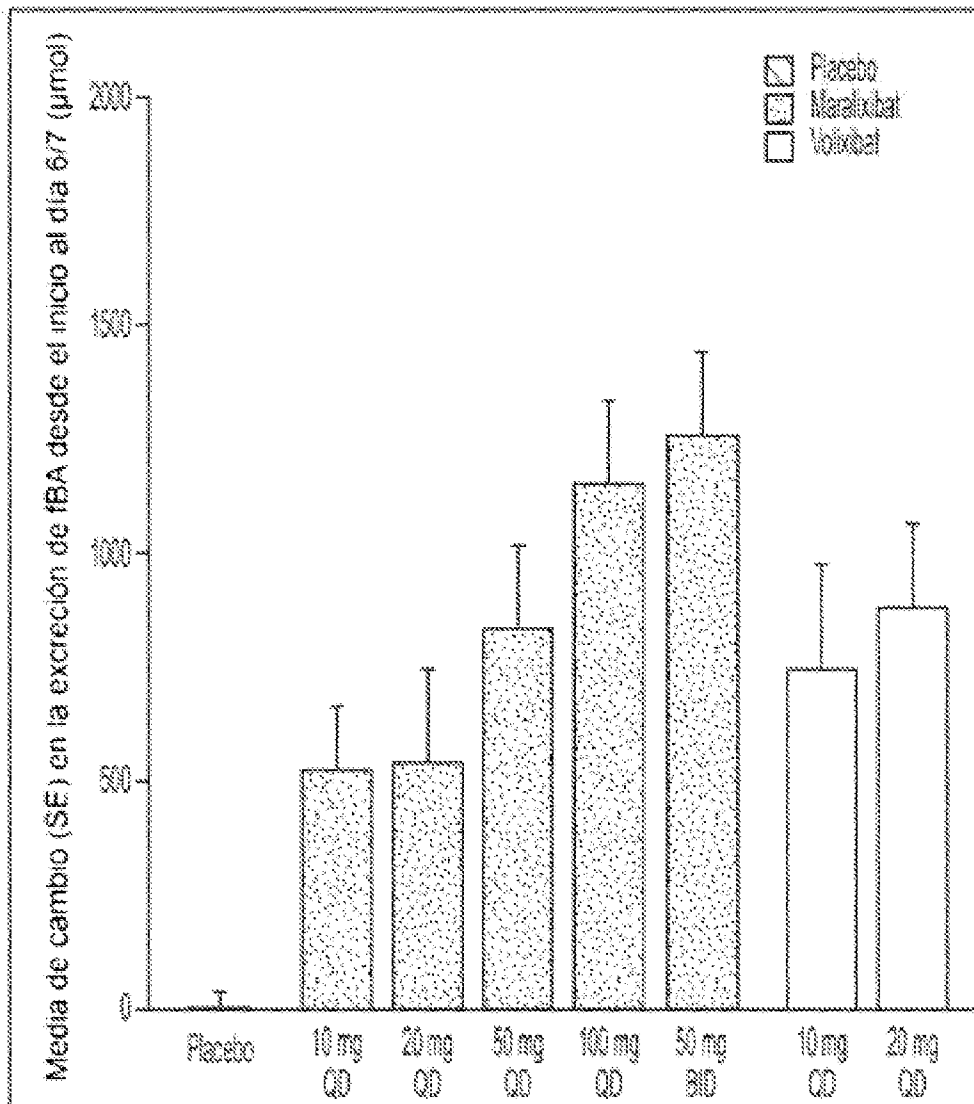


FIG. 9

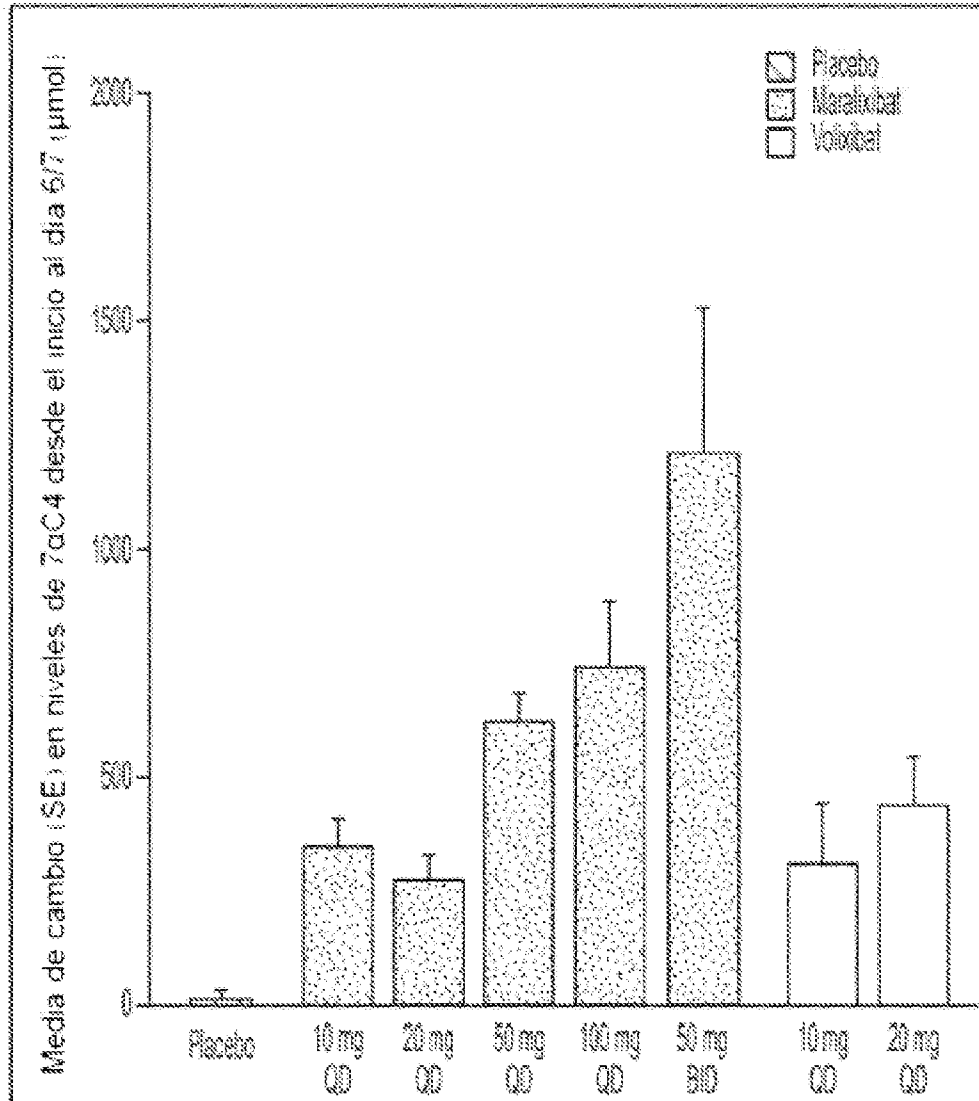


FIG. 10

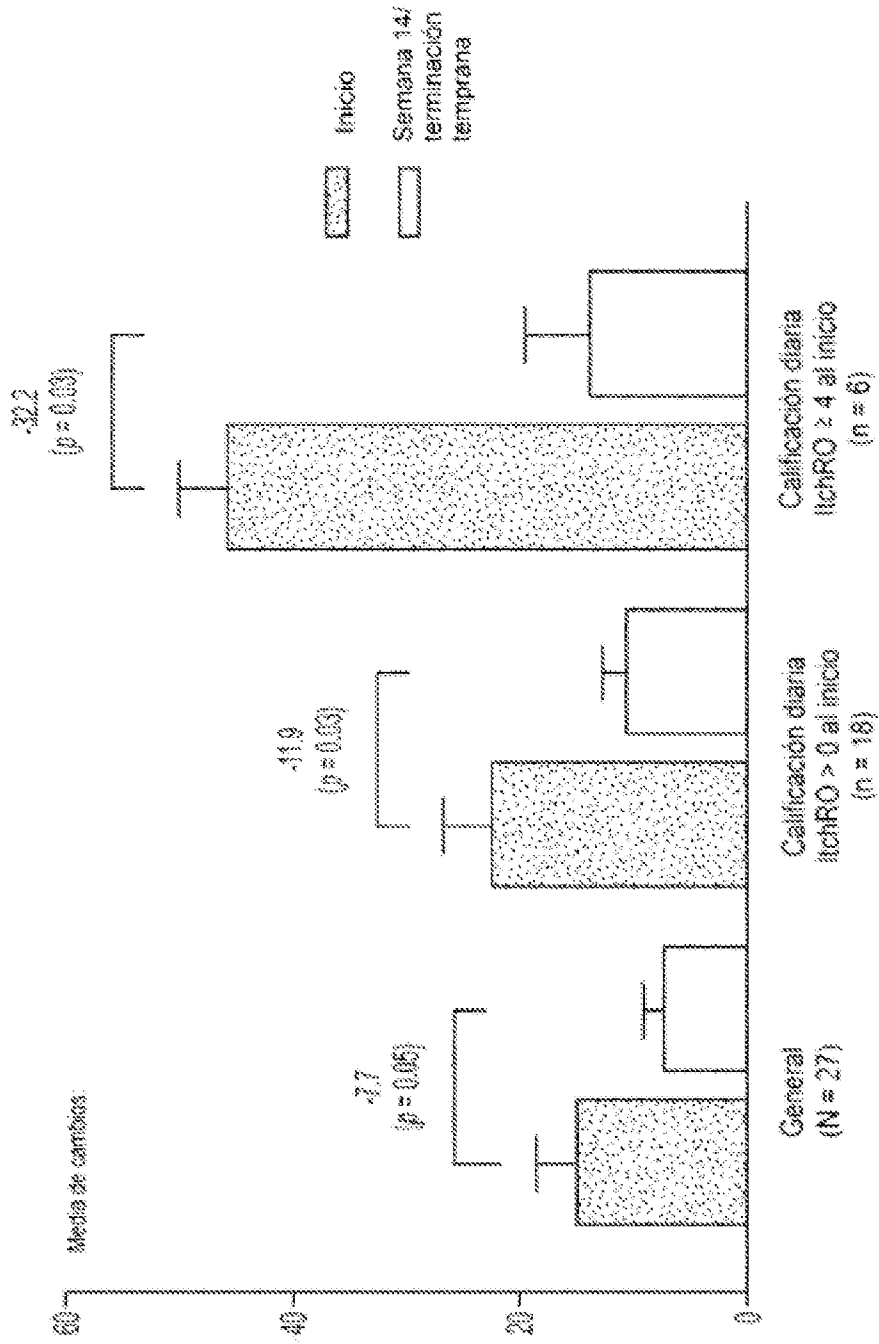
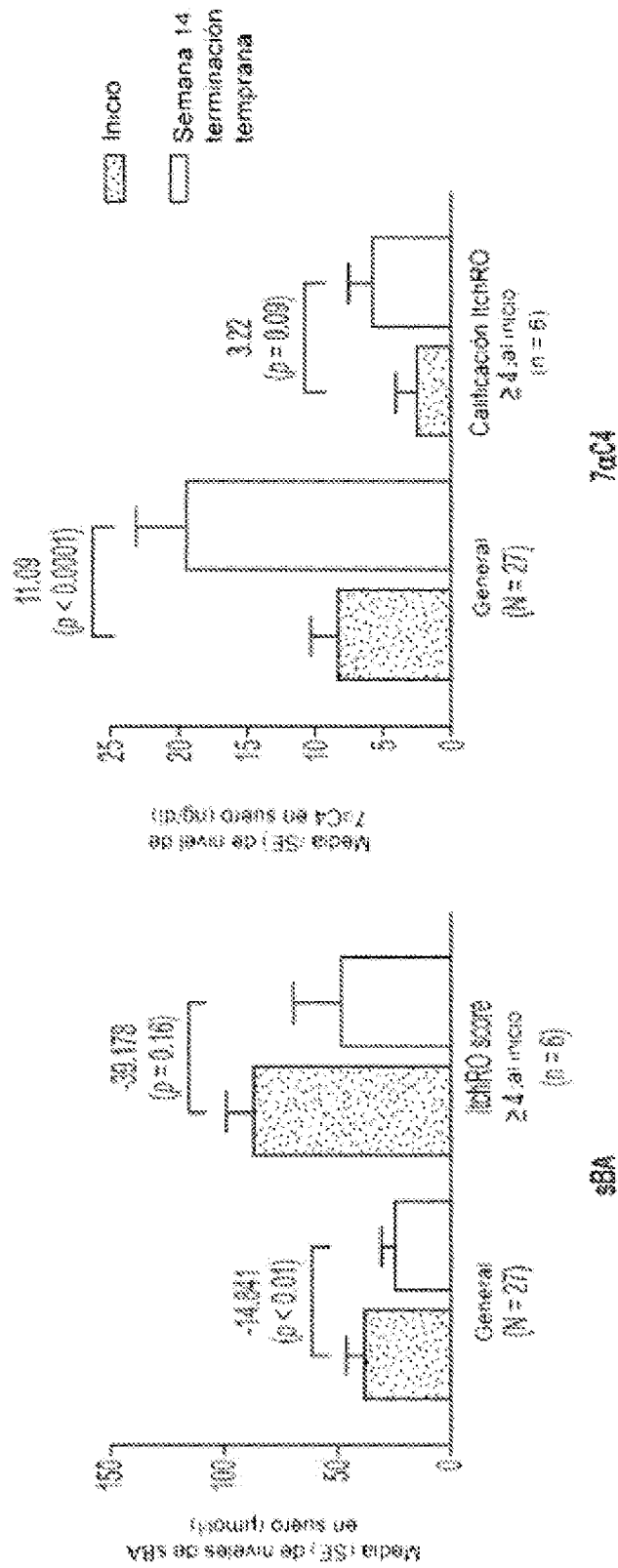
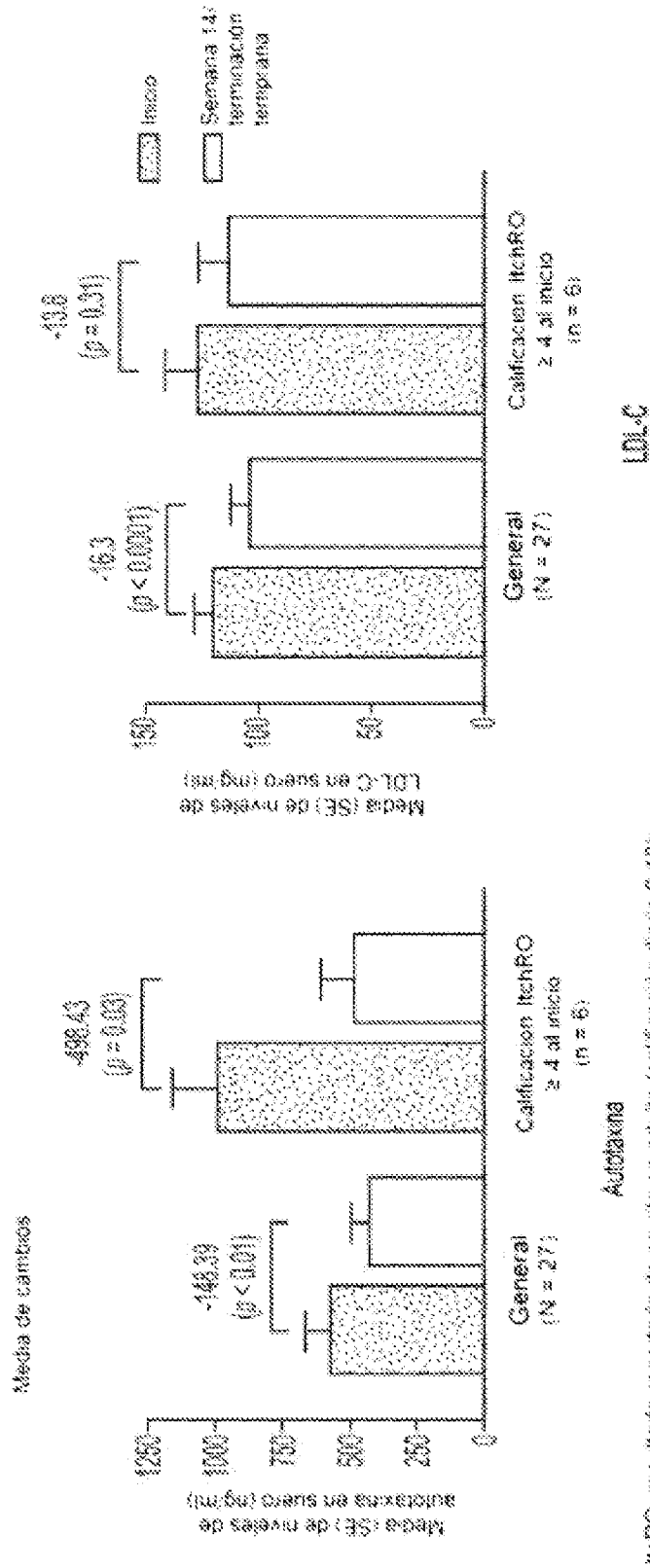


FIG. 11



ICHRO: resultado reportado de prueba en adulto (calificación diaria 0-10);
 SBA ácido biliar en suero; 7αC4, 7-hidroxi-colesten-3-ona

FIG. 12



ItchRO, resultado reportado de prurito en adulto (calificación diaria 0-10); LDL-C, colesterol de lipoproteína de baja densidad

FIG. 13

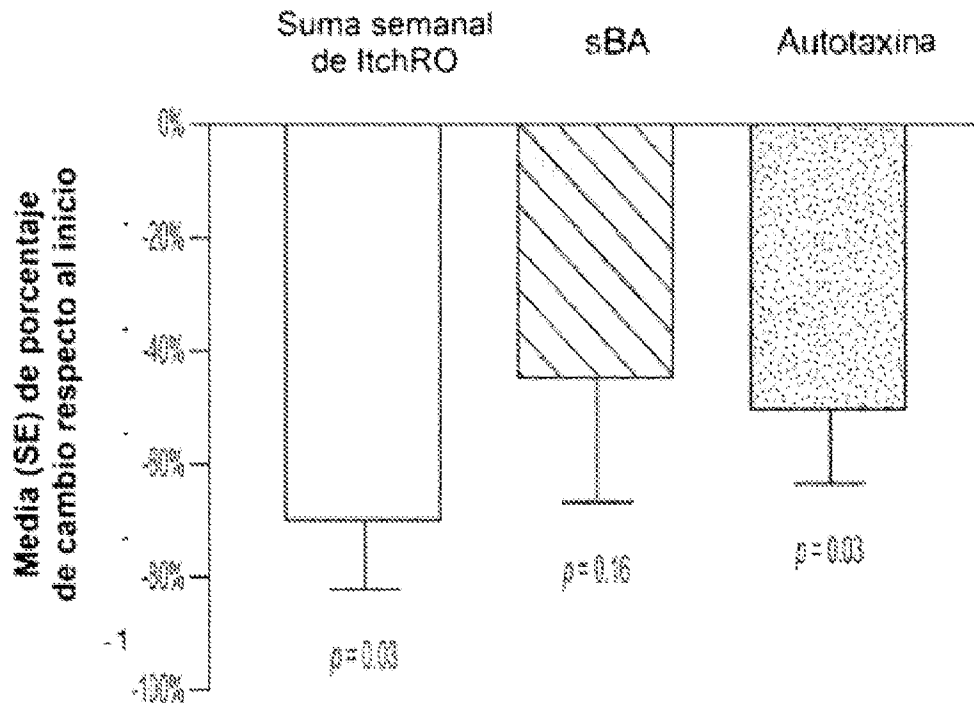
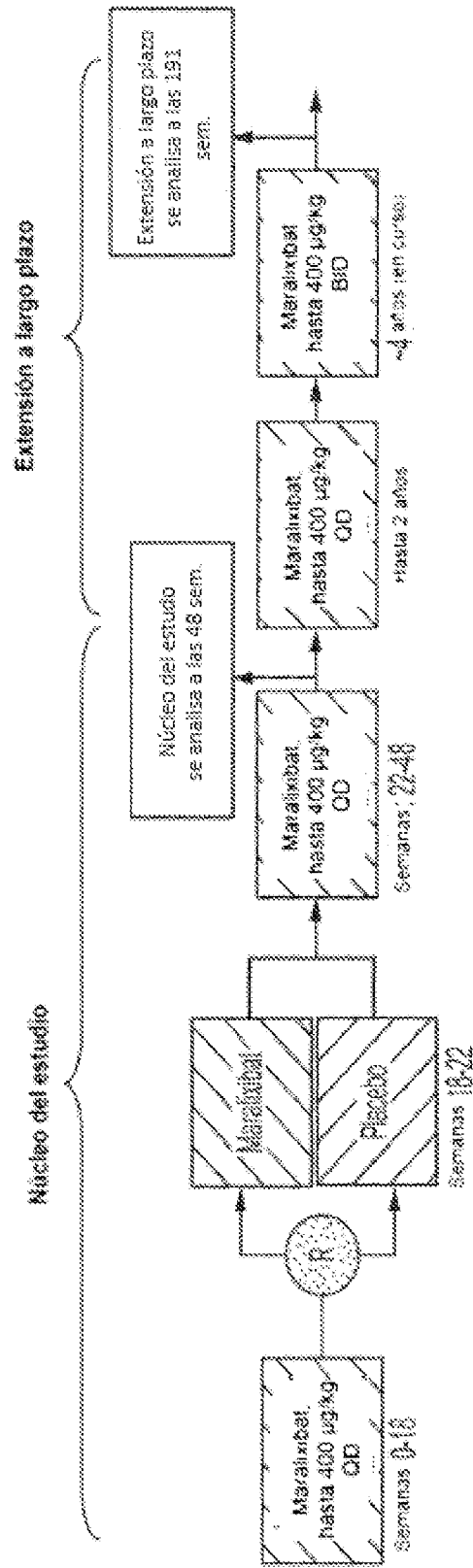


FIG. 14



Los participantes con sBA elevados persistentes se incrementaron a dosisación BID

FIG. 15

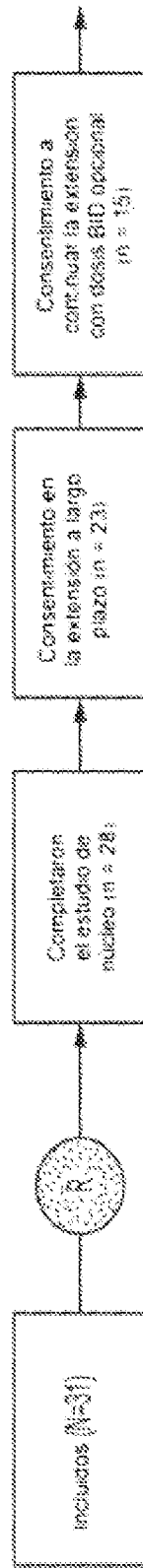


FIG. 16

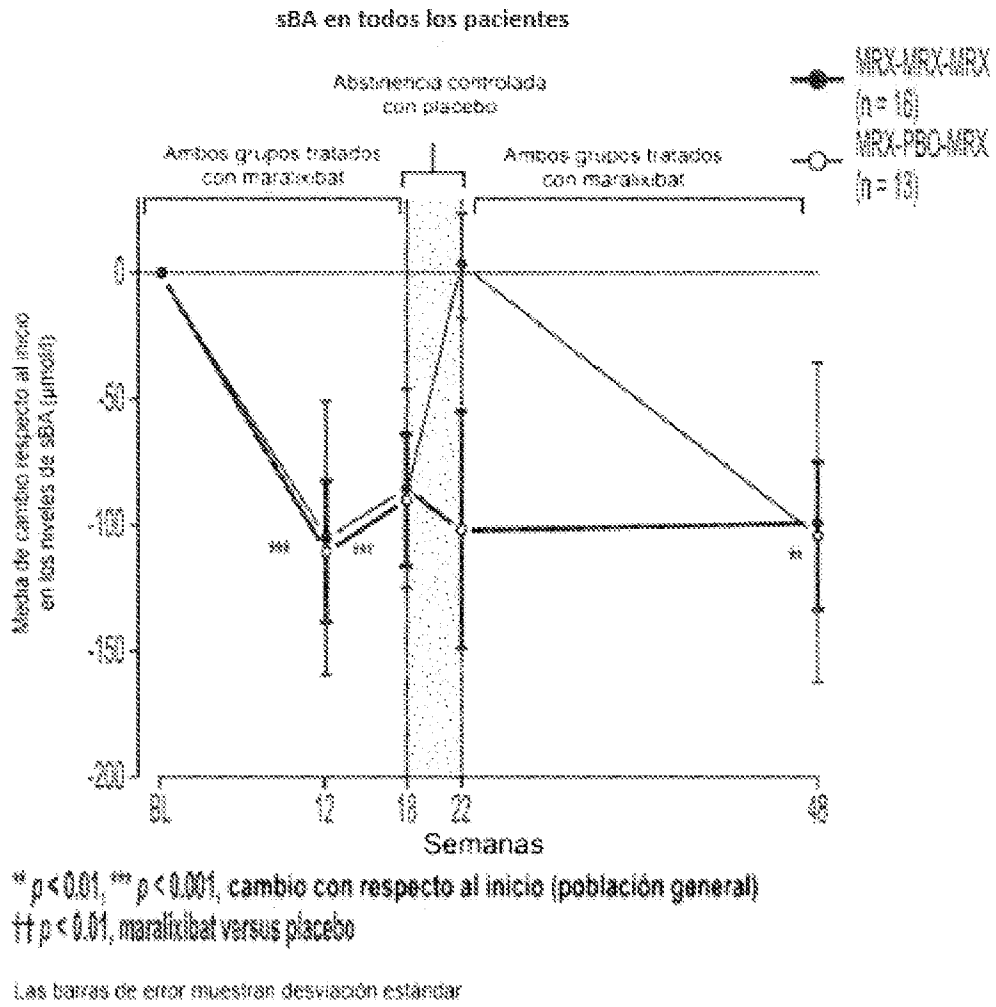
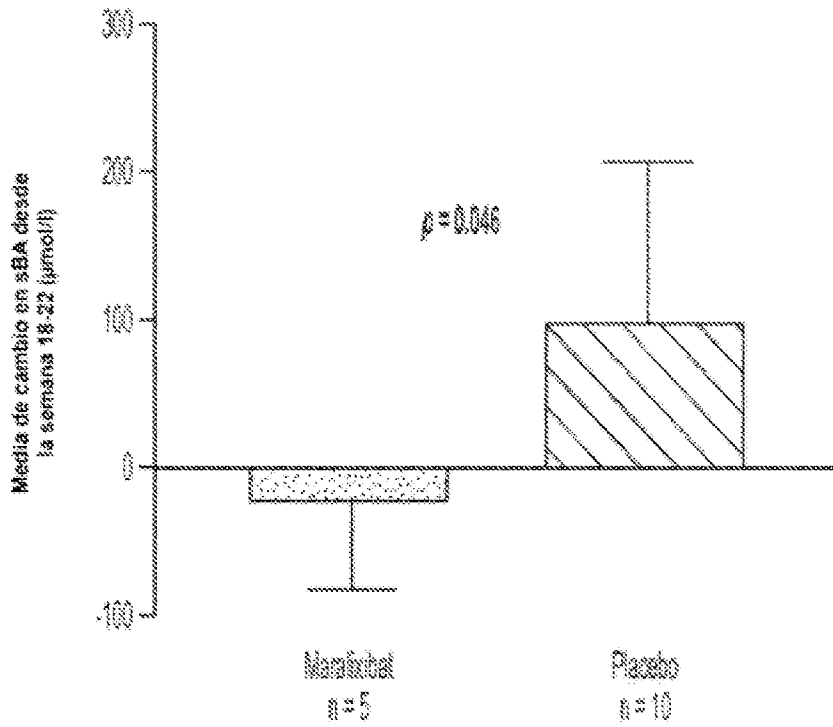


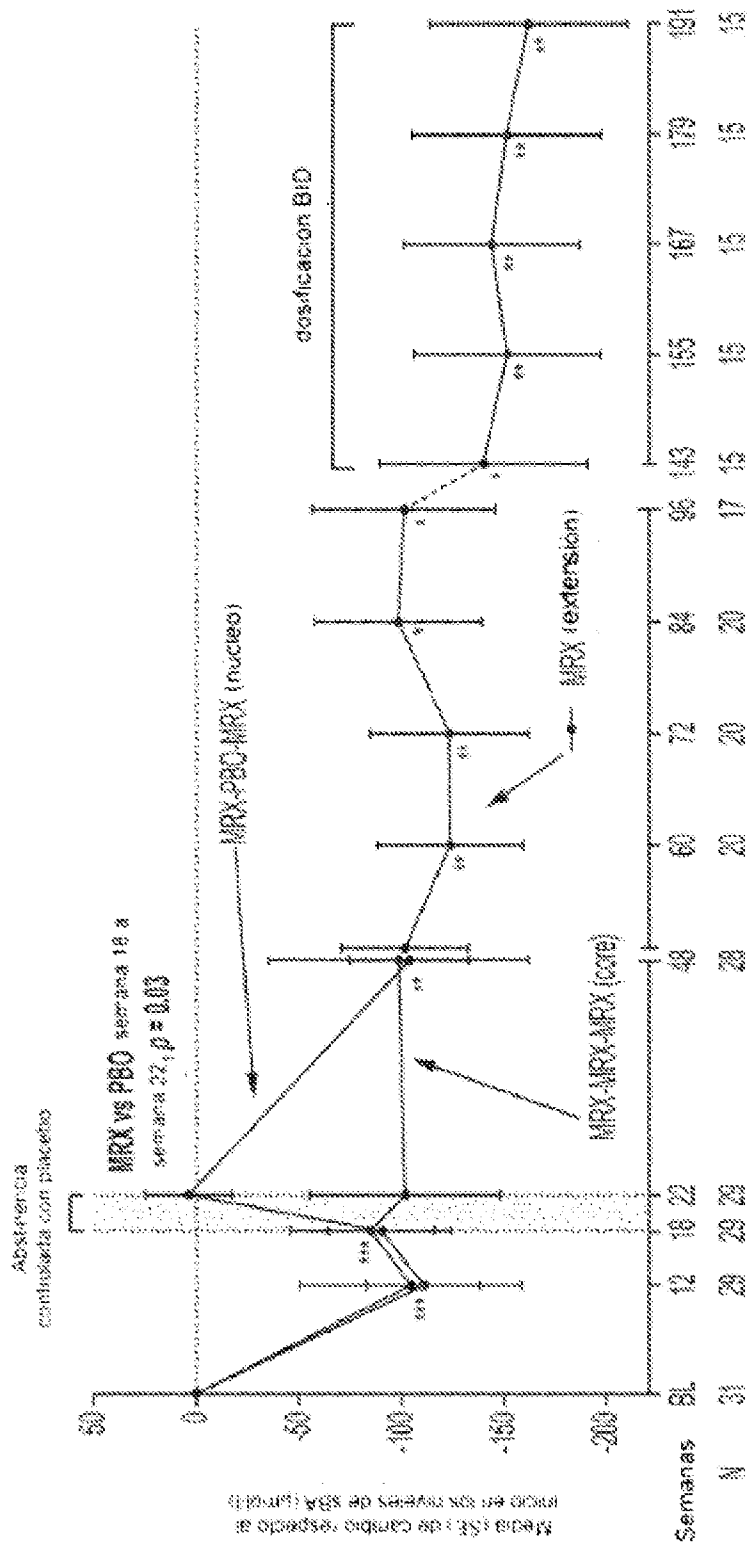
FIG. 17A

sBA durante retiro aleatorizado
en respondedores sBA



Respuesta de sBA definida por una reducción en sBA > 50% respecto al inicio a la semana 12 o semana 18

FIG. 17B



Cambio respecto al inicio. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ (población general)

FIG. 18

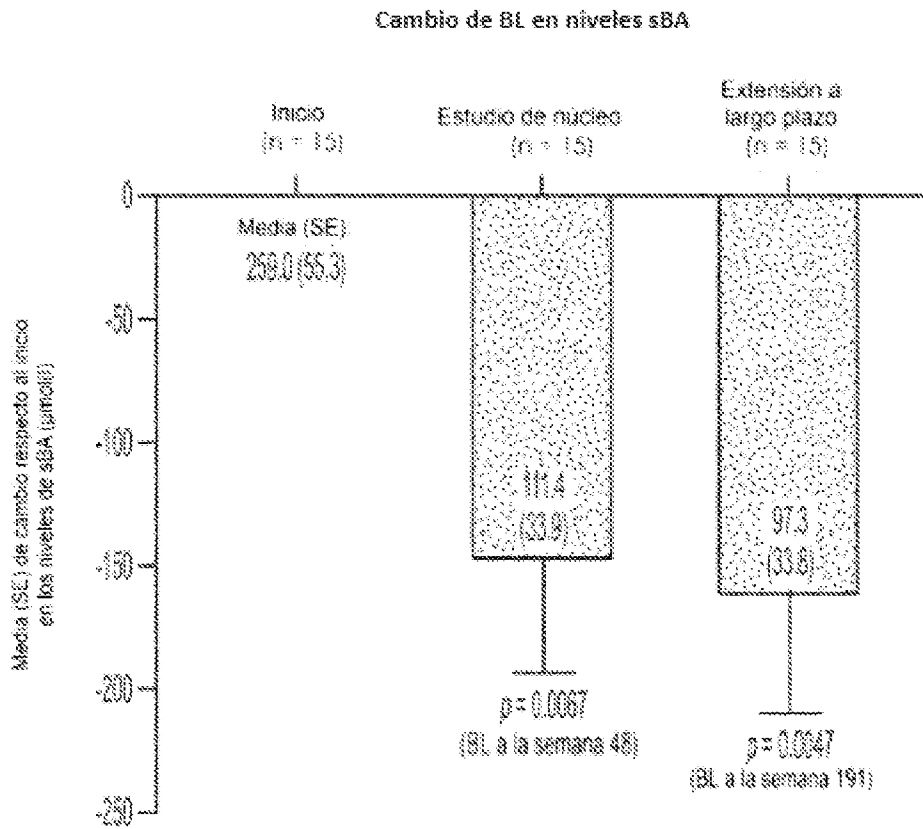
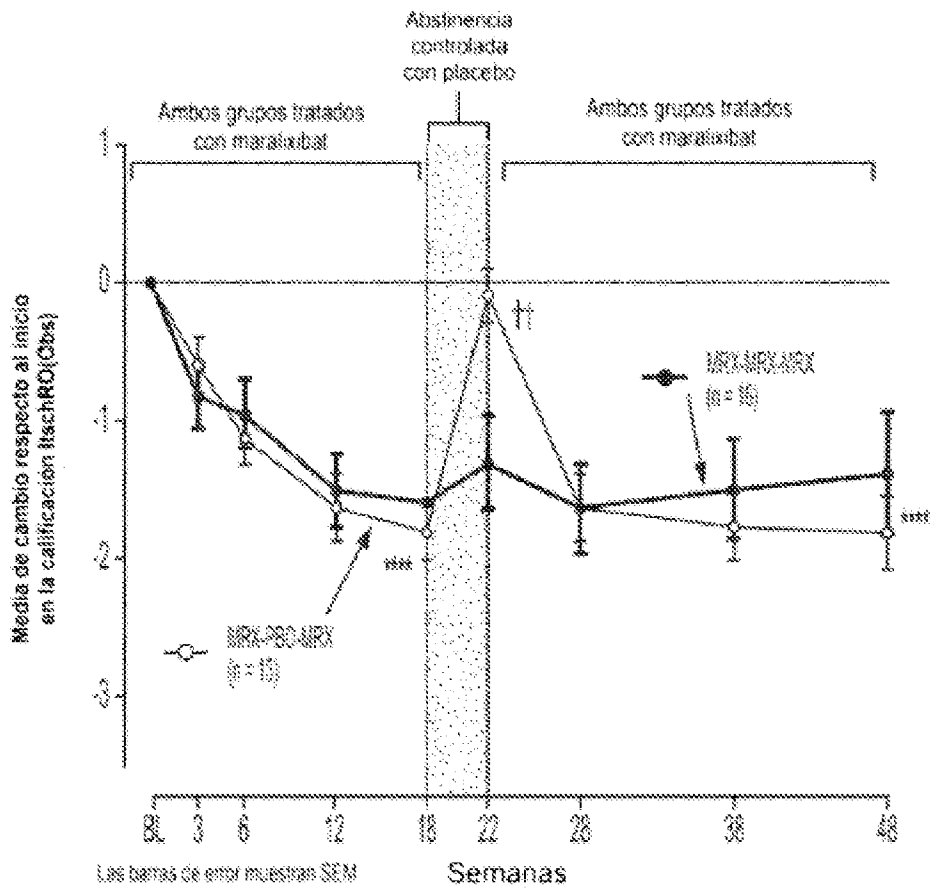


FIG. 19



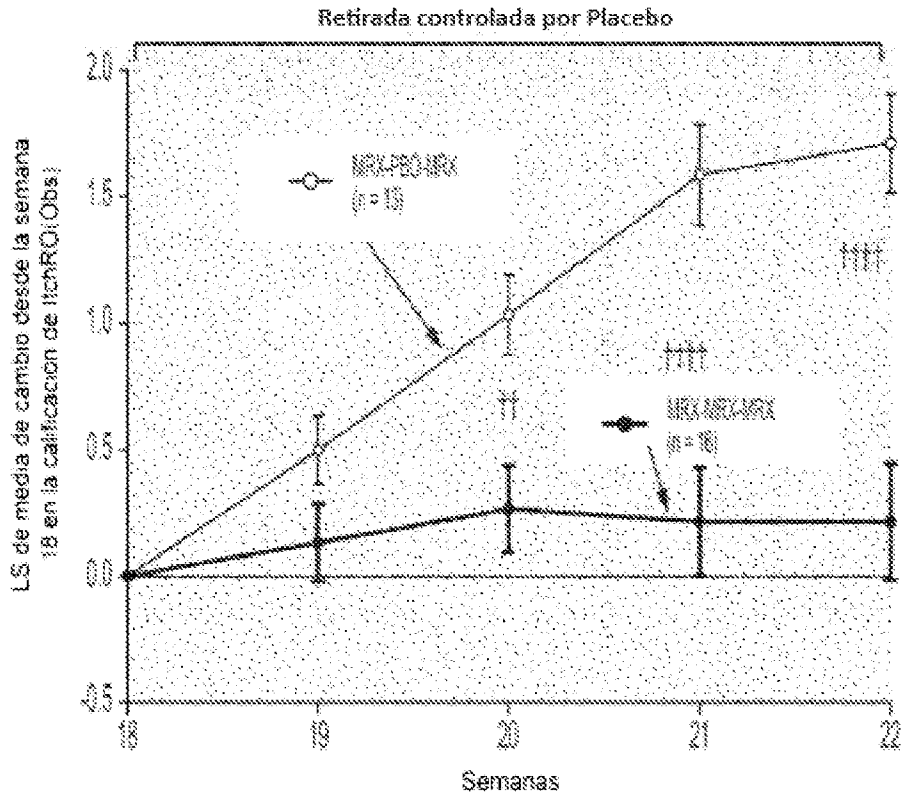
*** $p < 0.0001$, cambio con respecto al inicio (población general)

†† $p < 0.01$, ††† $p < 0.0001$ maralixibat versus placebo

Las barras de error muestran SEM

LS, mínimos cuadrados

FIG. 20A

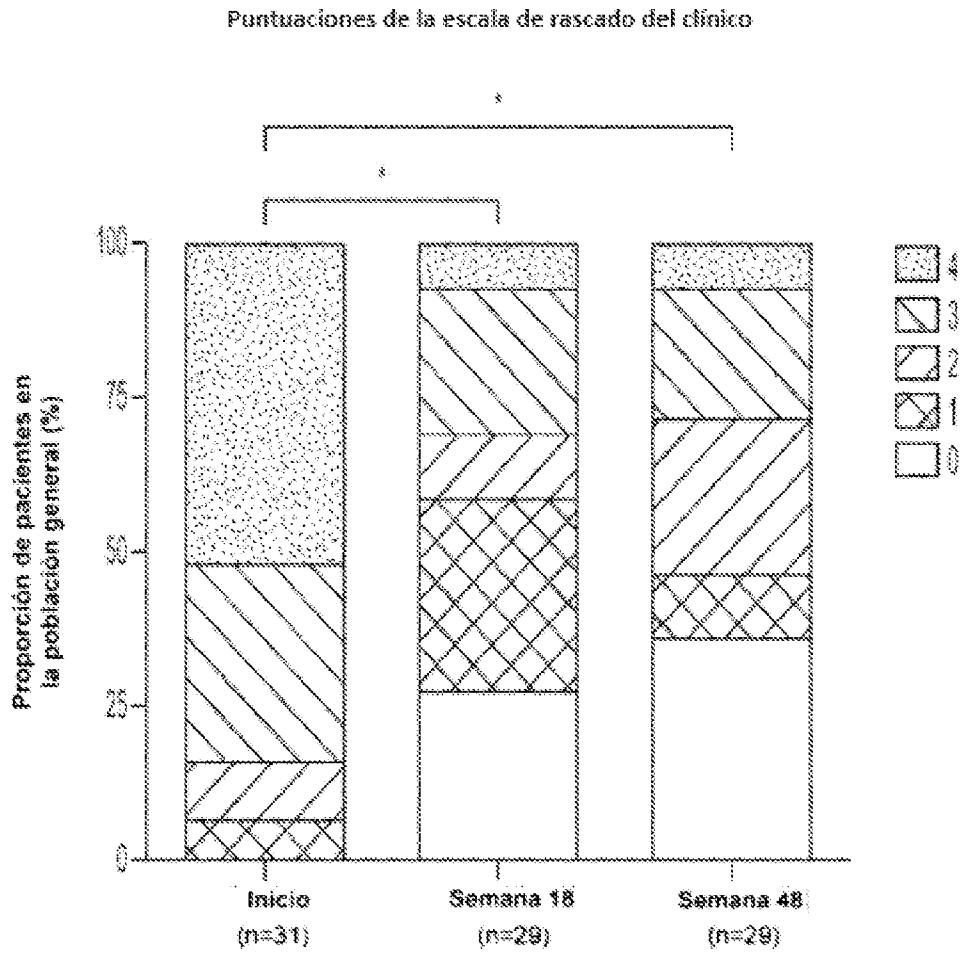


*** $p < 0.0001$, cambio con respecto al inicio (población general)

++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.0001$ maxilar versus placebo

Las barras de error muestran SEM
LS, mínimos cuadrados

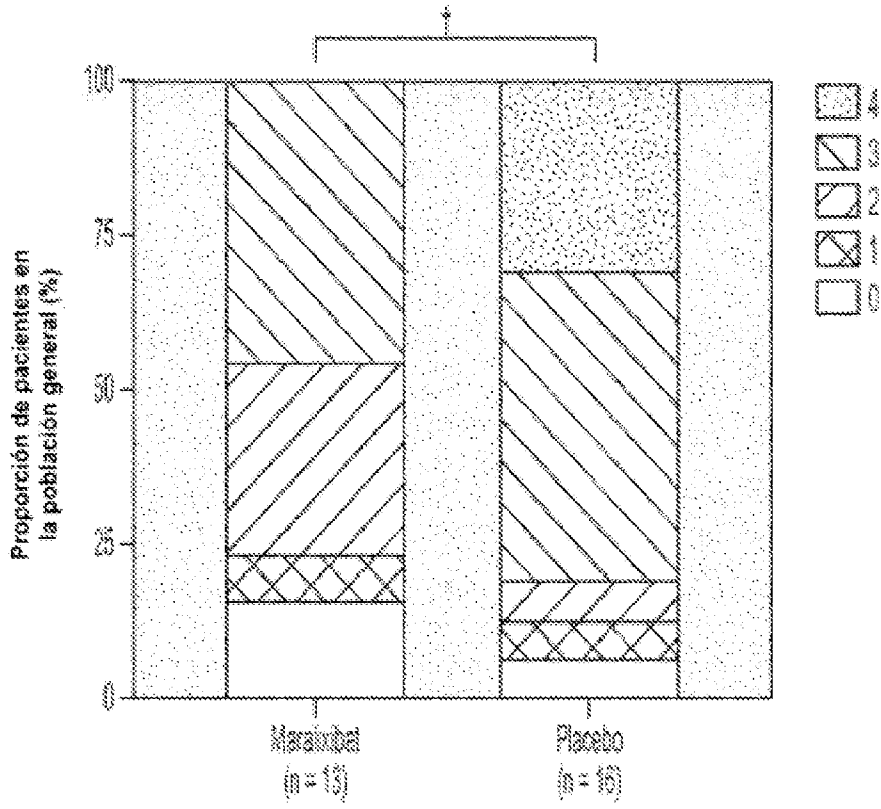
FIG. 20B



* $p < 0.0001$, cambio con respecto al inicio (población general)

FIG. 21A

Puntuaciones de la escala de rascado del clínico



† p < 0.05 maralixibat versus placebo (cambio desde semana 18)

FIG. 21B

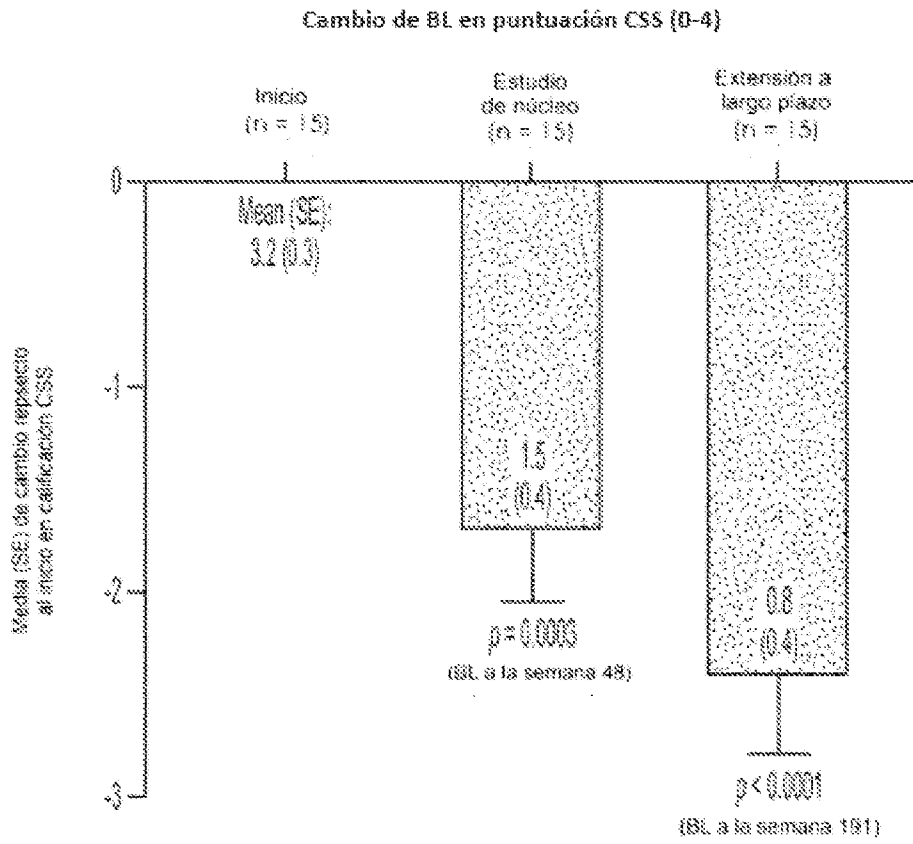
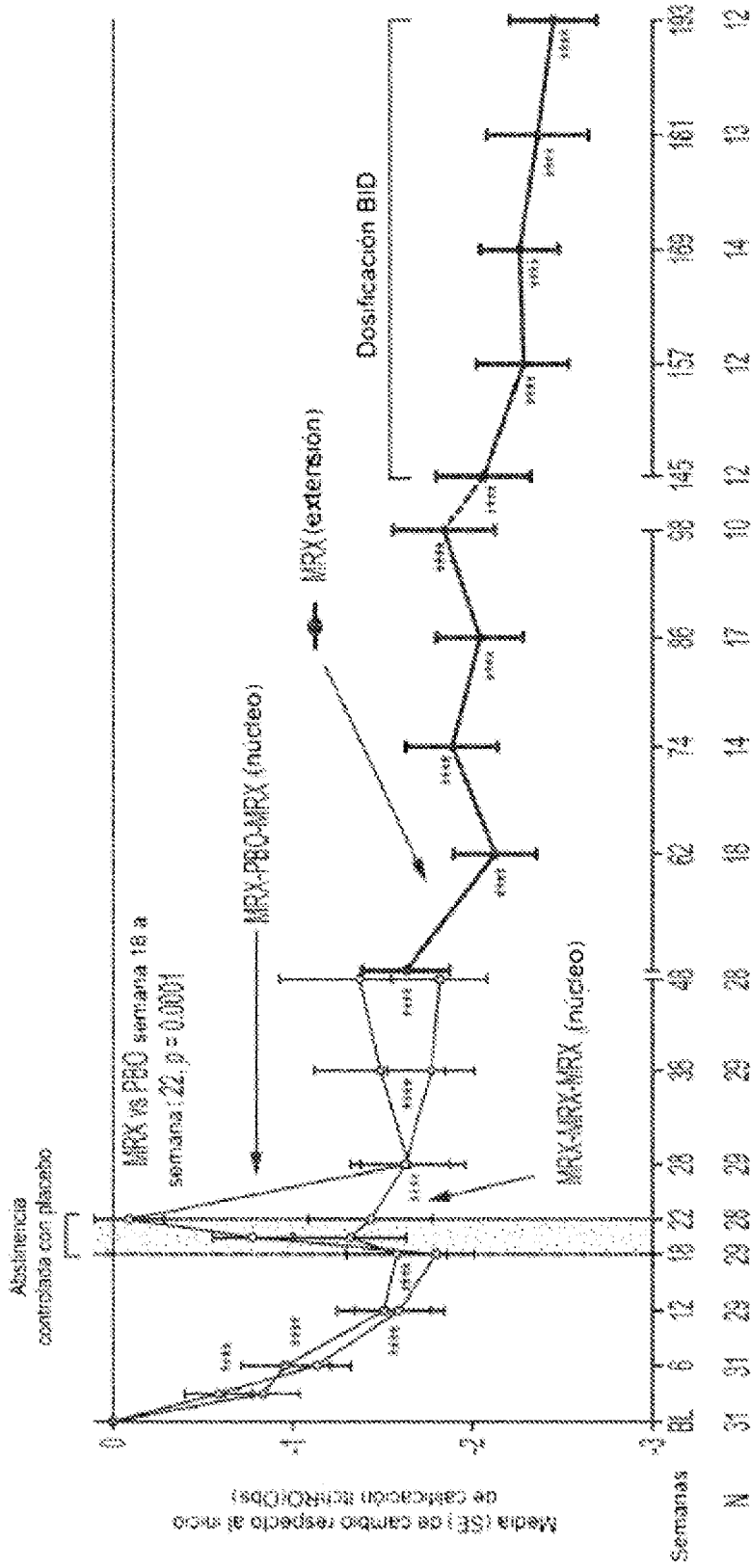


FIG. 22



**** p ≤ 0.0001, (cambio con respecto al inicio (población general))

FIG. 23A

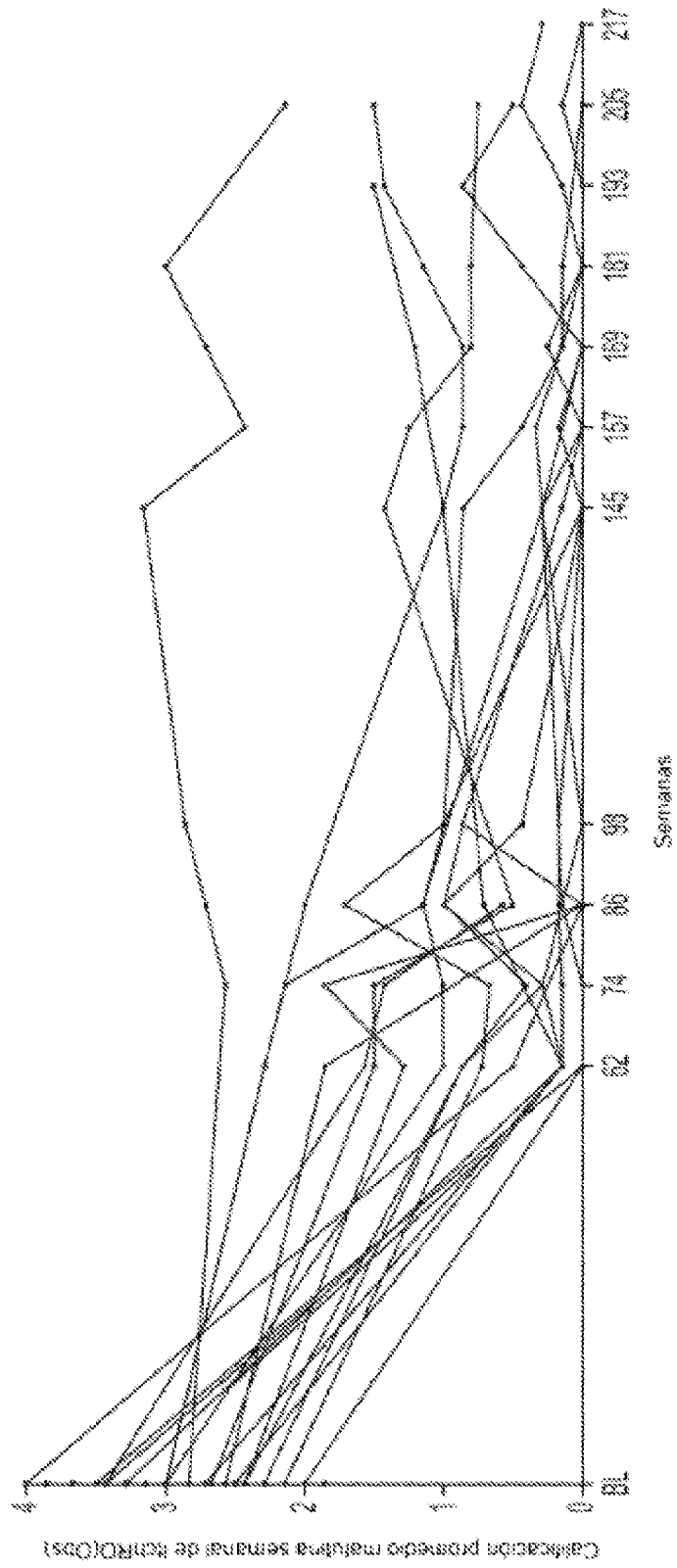


FIG. 23B

Maralixibat-maralixibat-maralixibat (n = 13)

Abstinencia aleatorizada

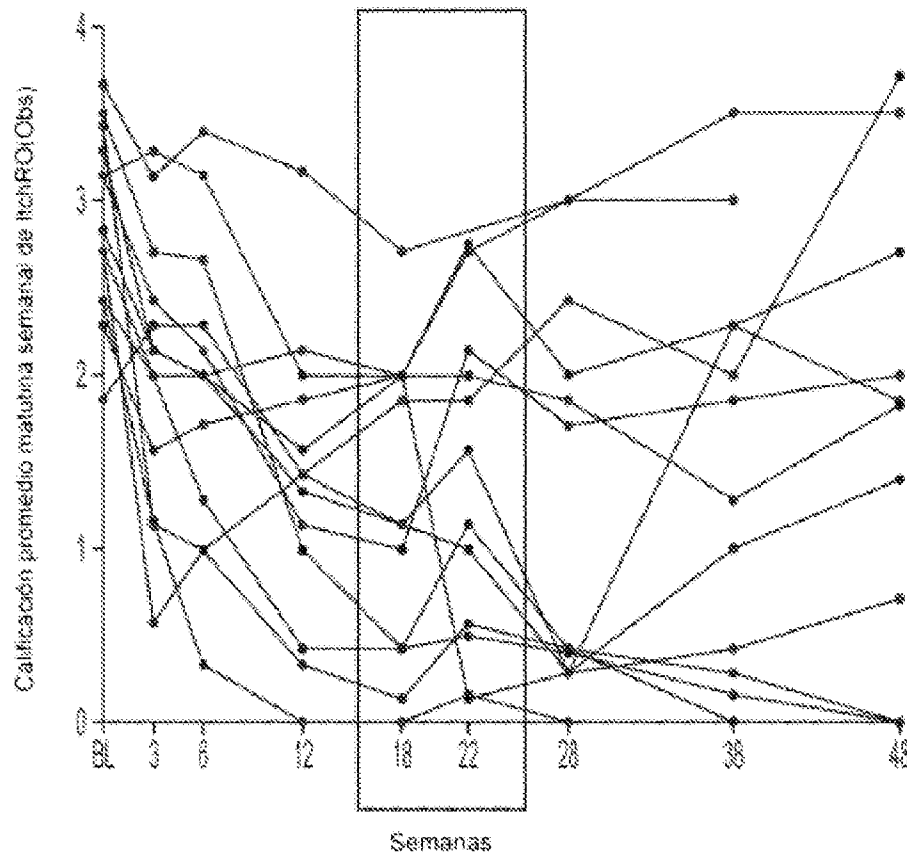


FIG. 23C

Maralixibat-placebo-maralixibat (n = 16)

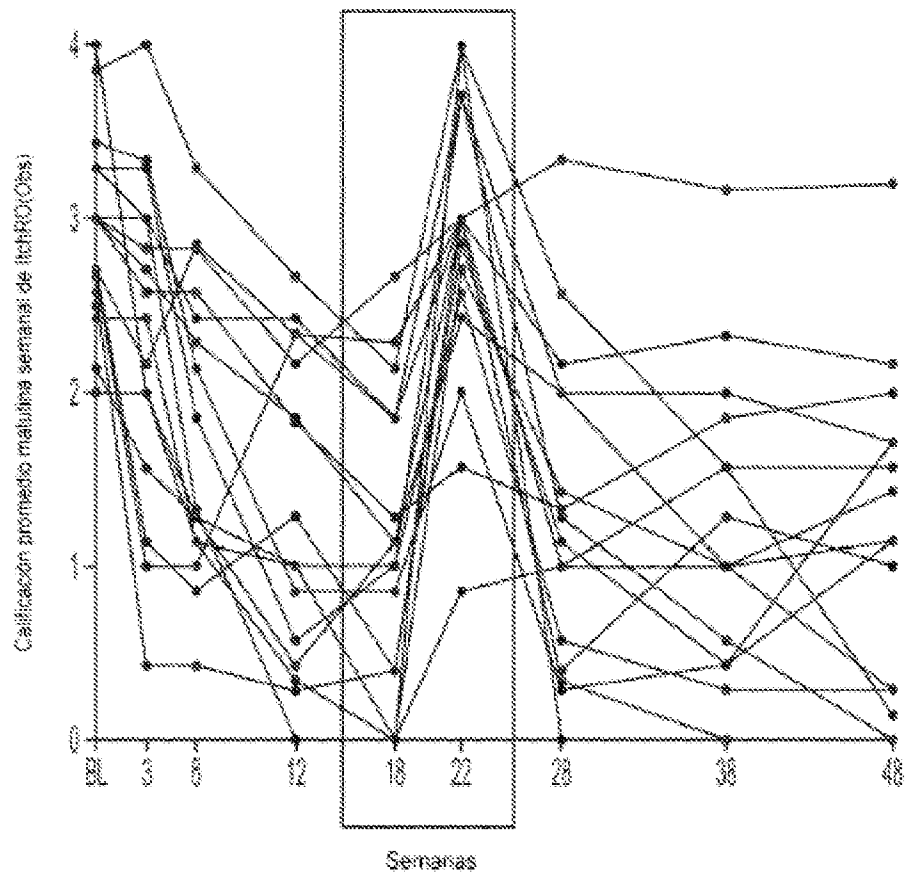


FIG. 23D

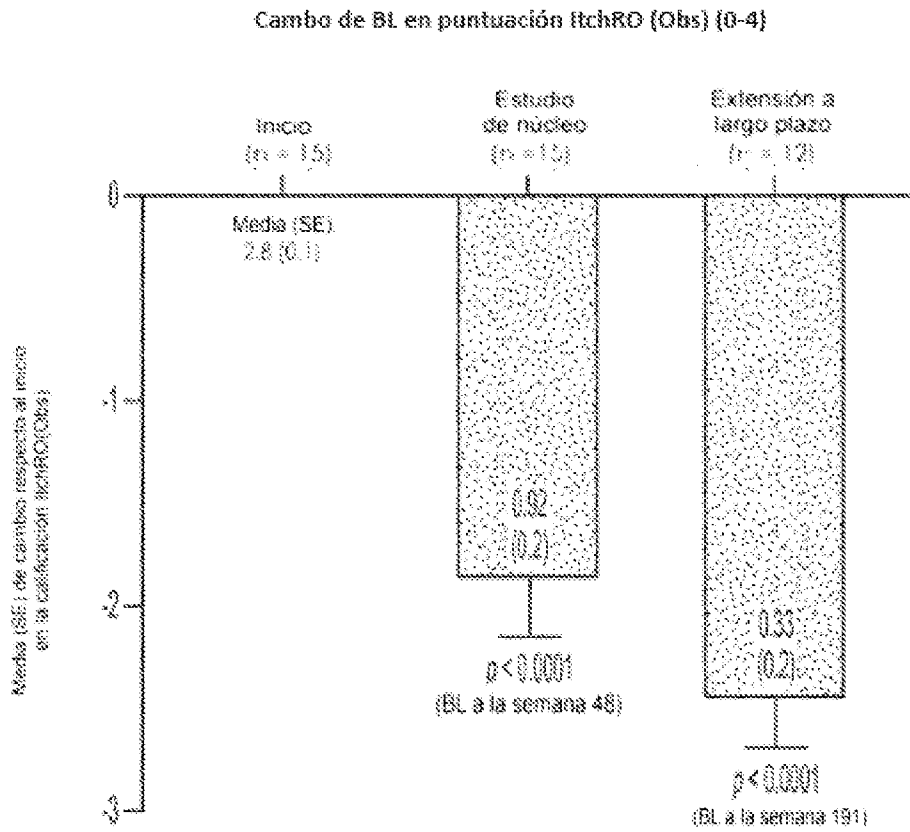


FIG. 24

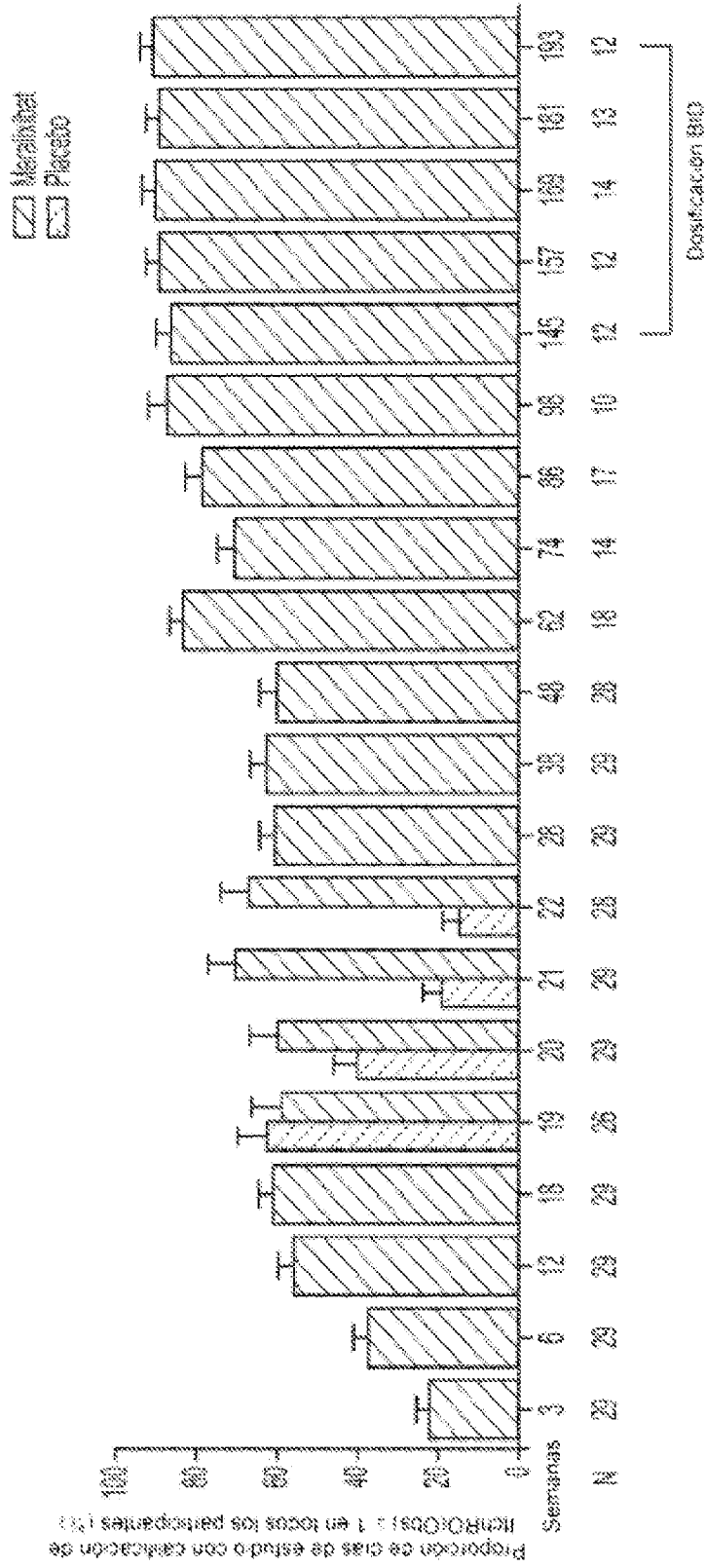
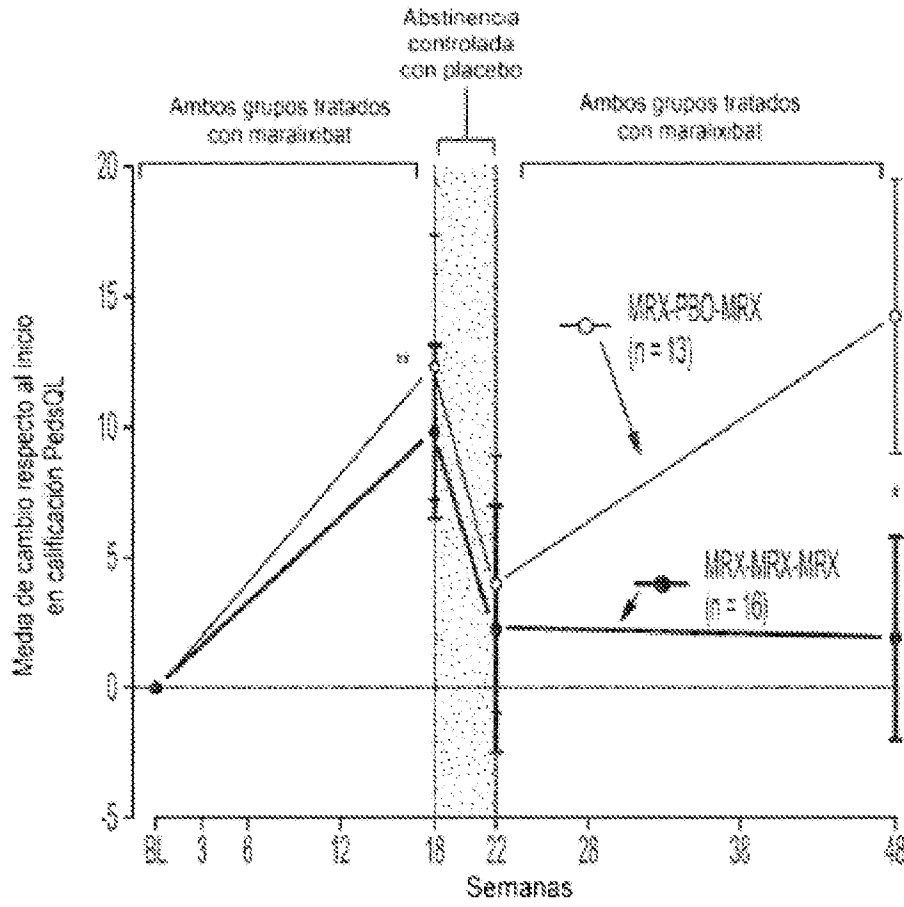


FIG. 25



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, cambio con respecto al inicio (población general)

Las barras de error muestran desviación estándar

FIG. 26

Cambio desde BL en la puntuación de la escala de fatiga PEDSQL (0-100)

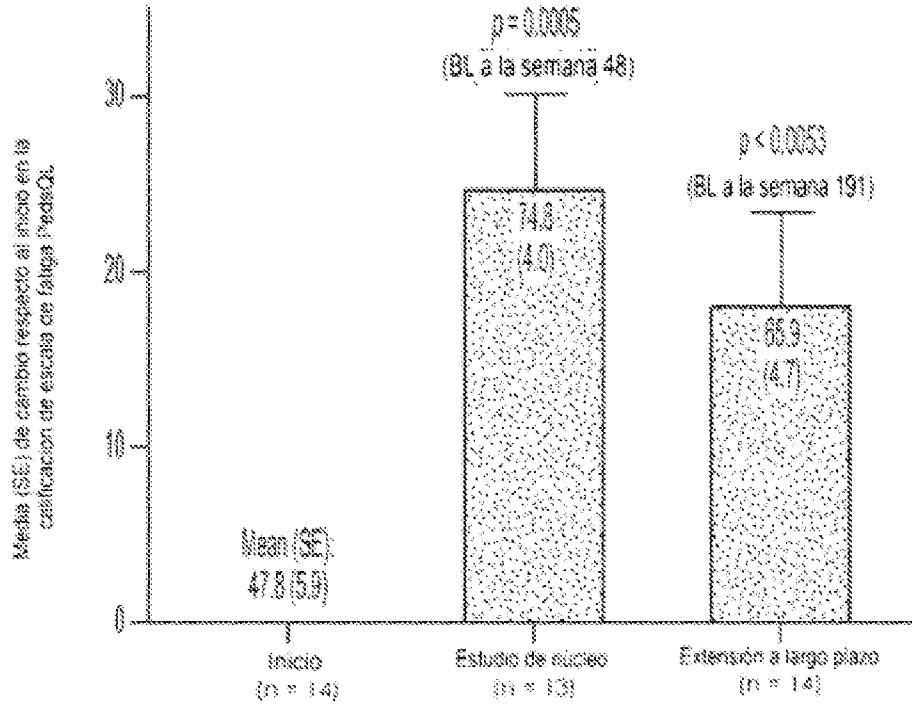
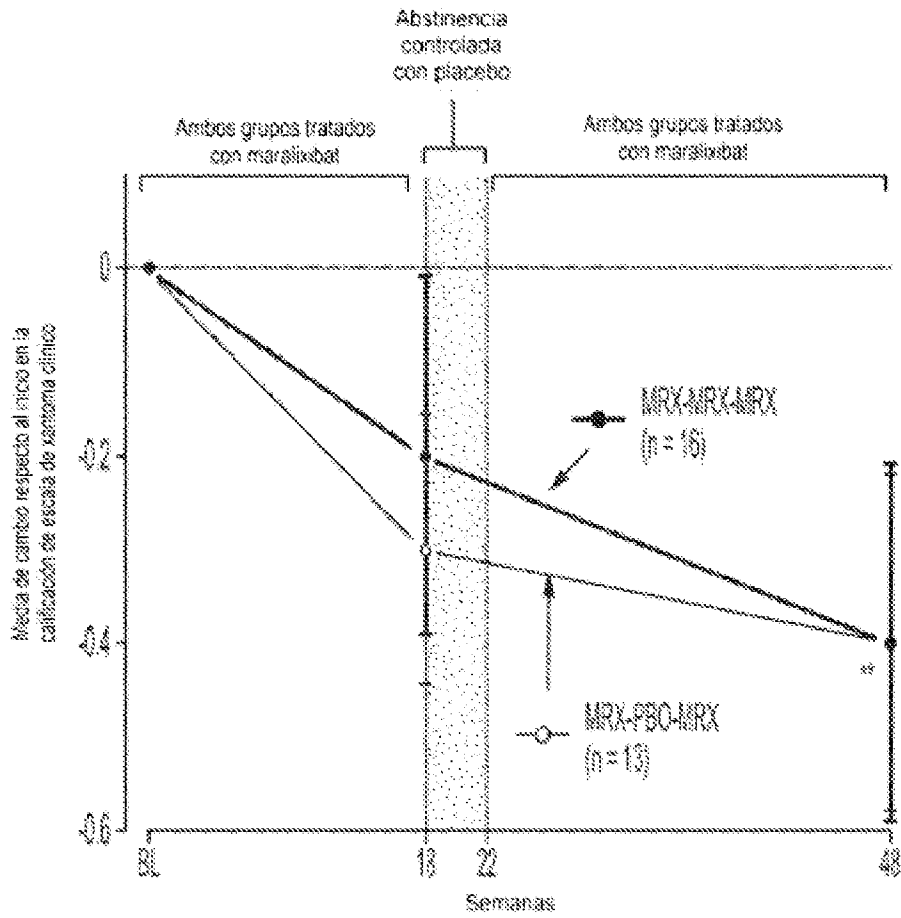


FIG. 27



**p < 0.01, cambio con respecto al inicio (población general)

Las barras de error muestran desviación estándar

*Cambio respecto al inicio (población general)

FIG. 28

Cambio de BL en puntuaciones de la Escala de Xantoma Clínico (0-4)

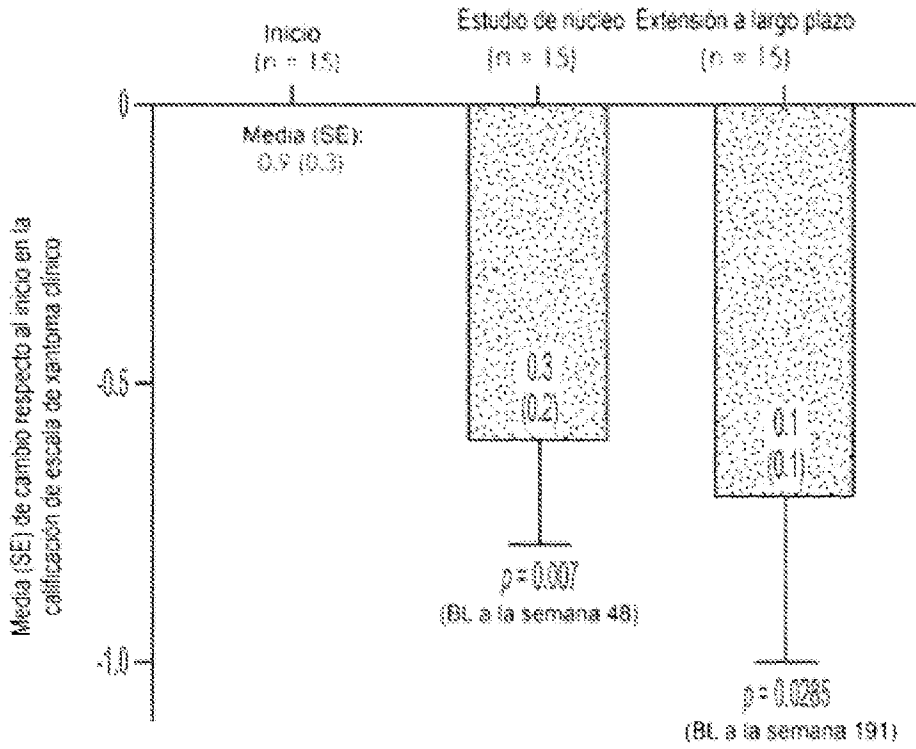
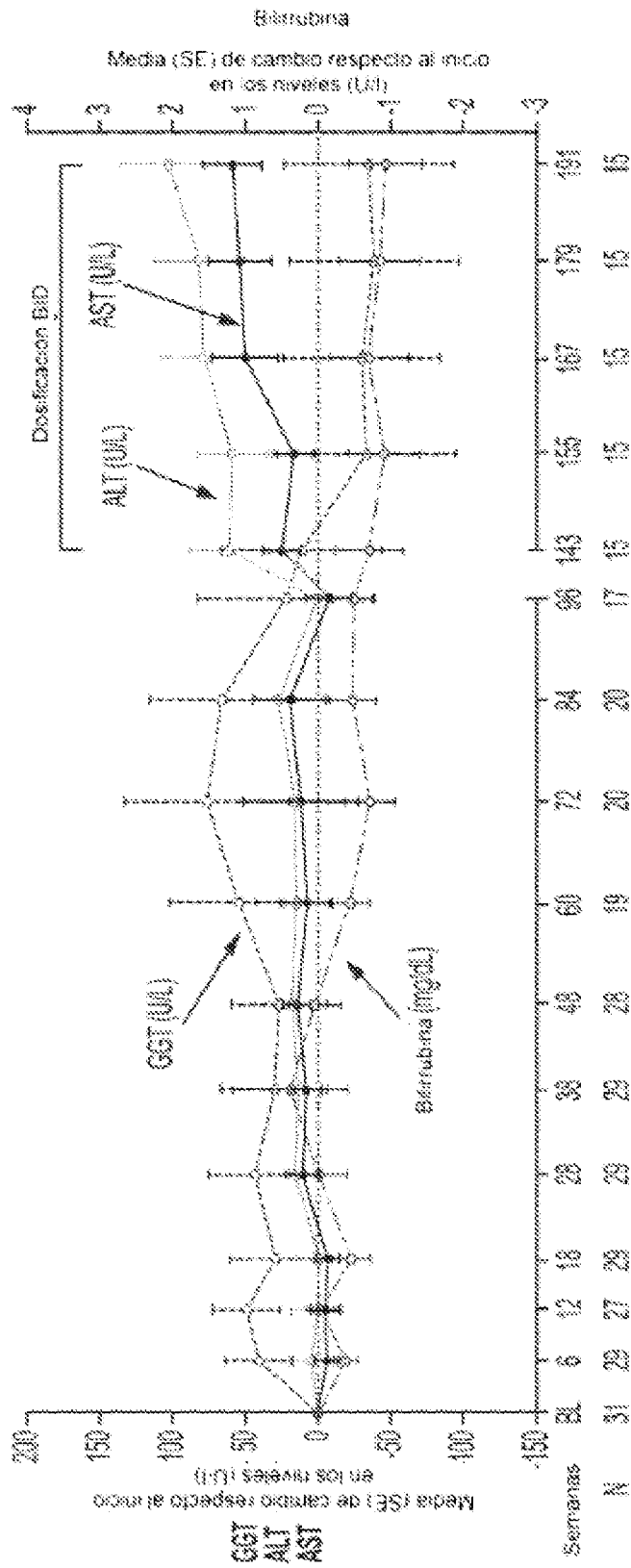


FIG. 29



N = 28 para AST en la semana 12. GGT, gamma-glutamyl transferasa.

FIG. 30

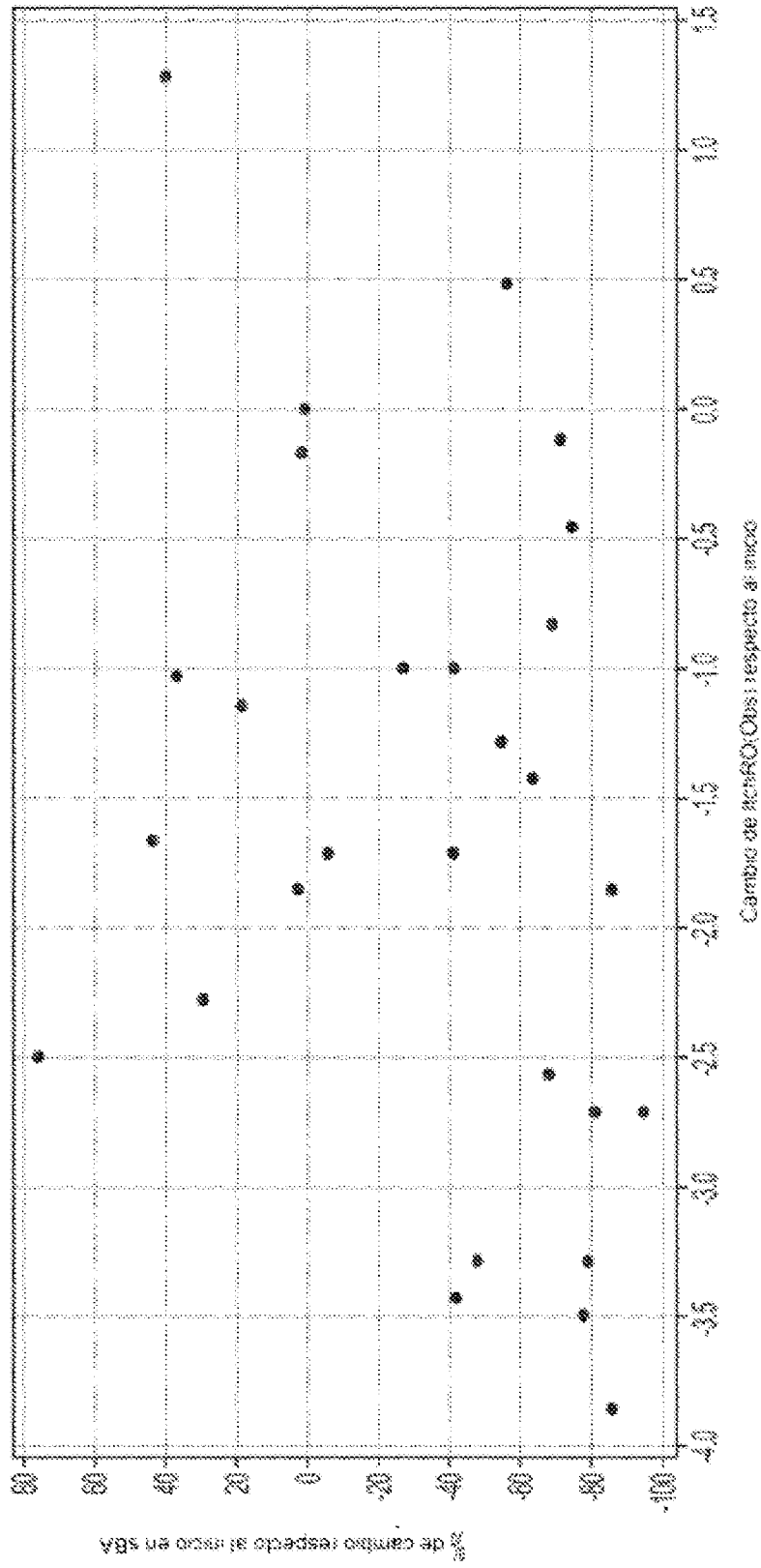


FIG. 31

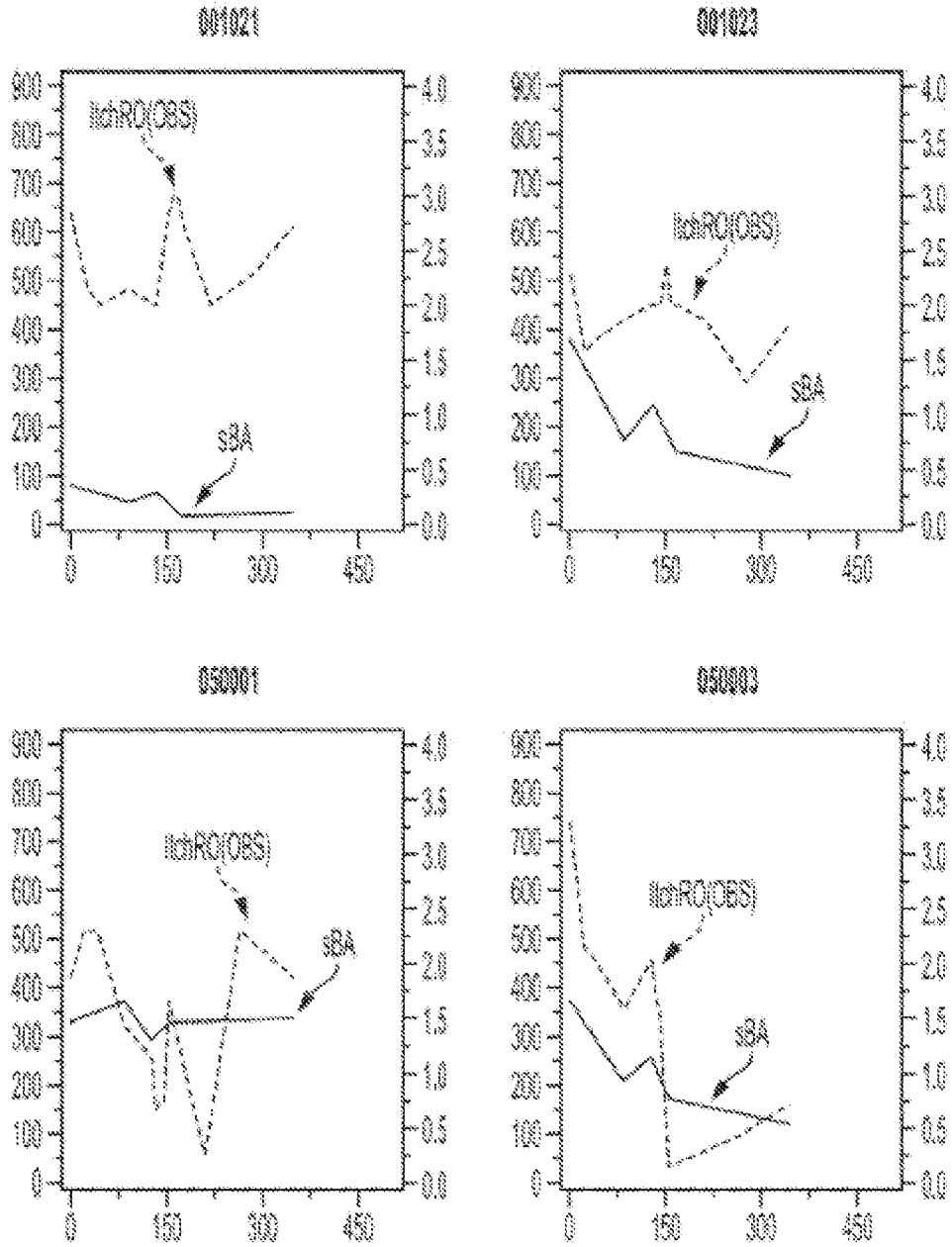


FIG. 32A

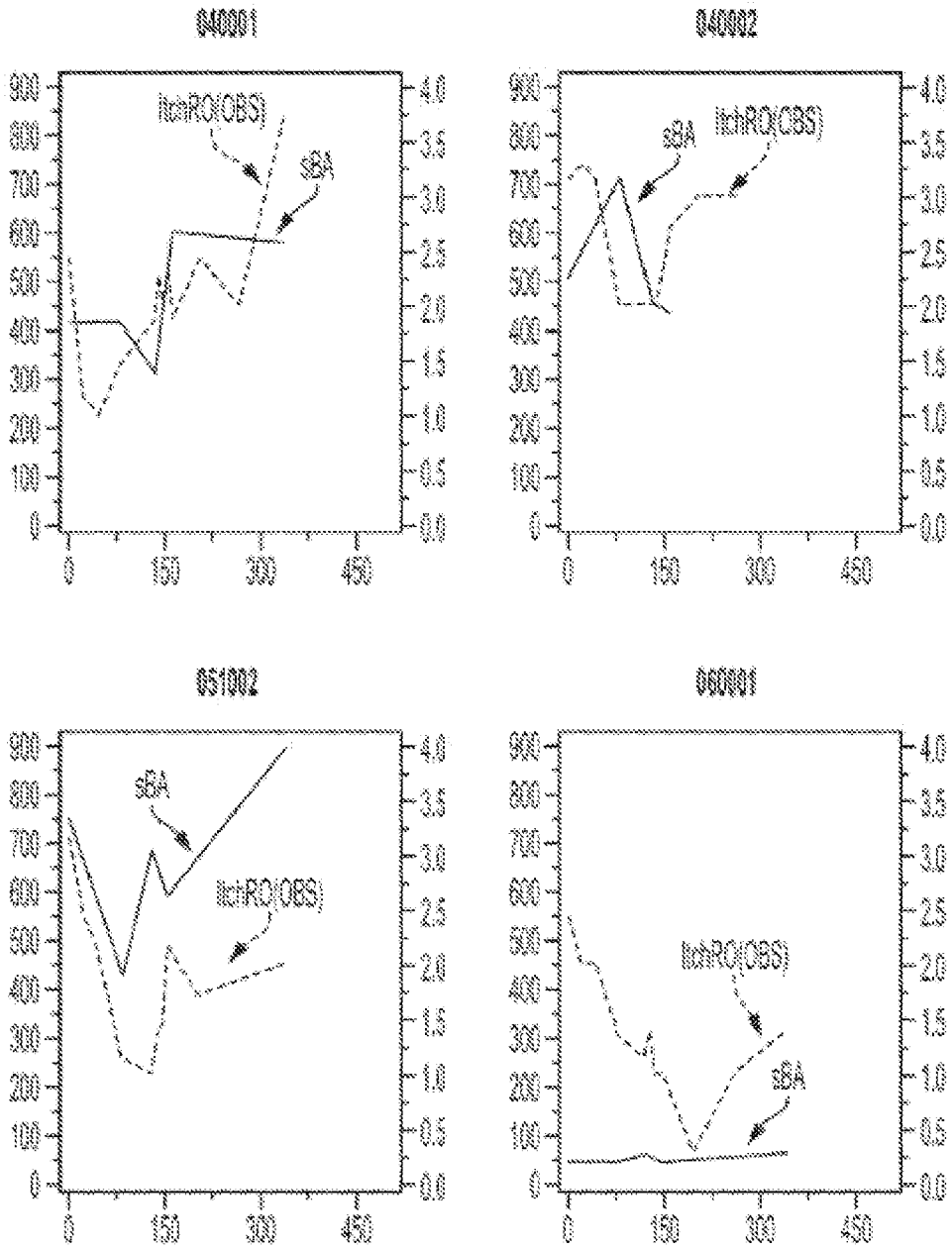


FIG. 32B

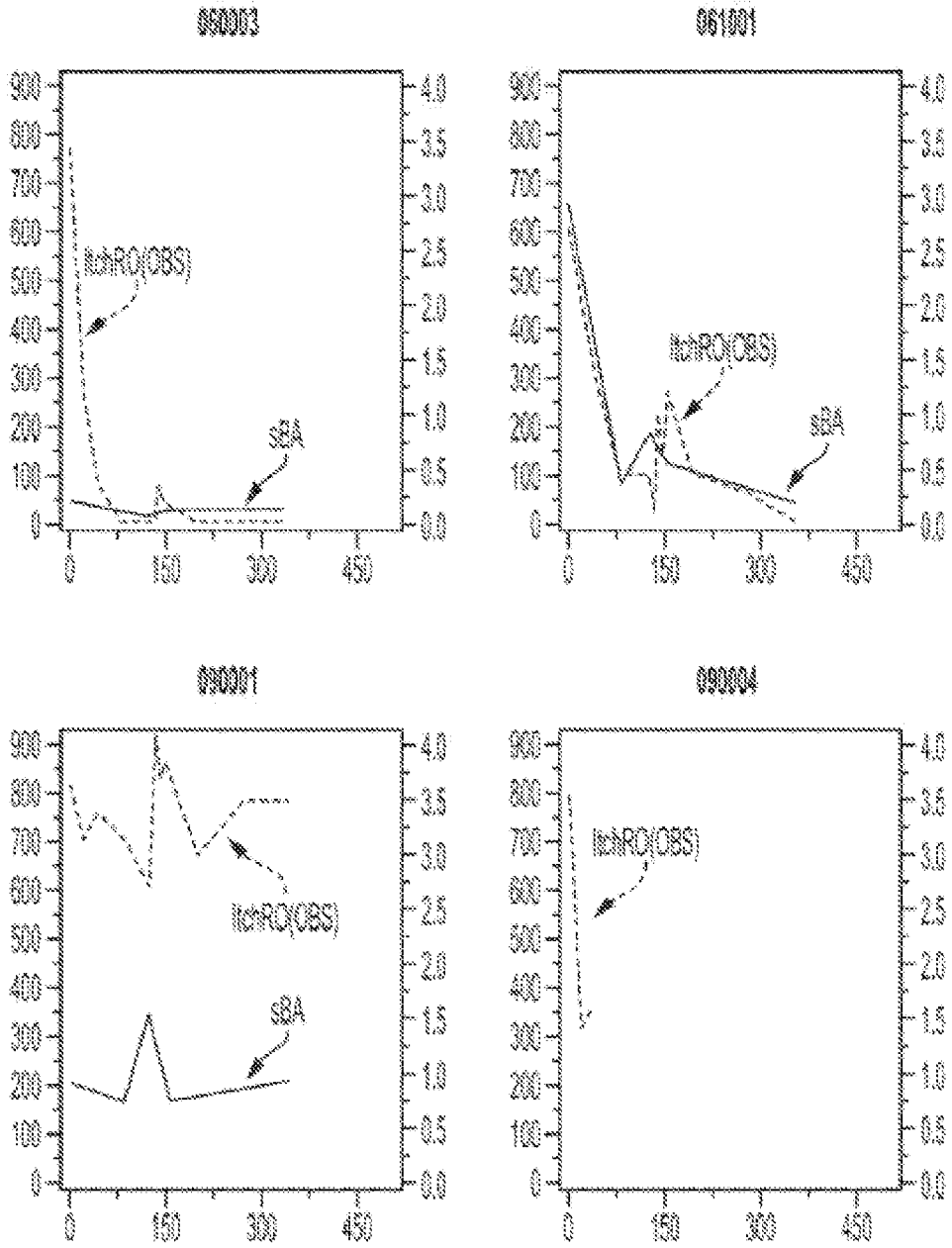


FIG. 32C

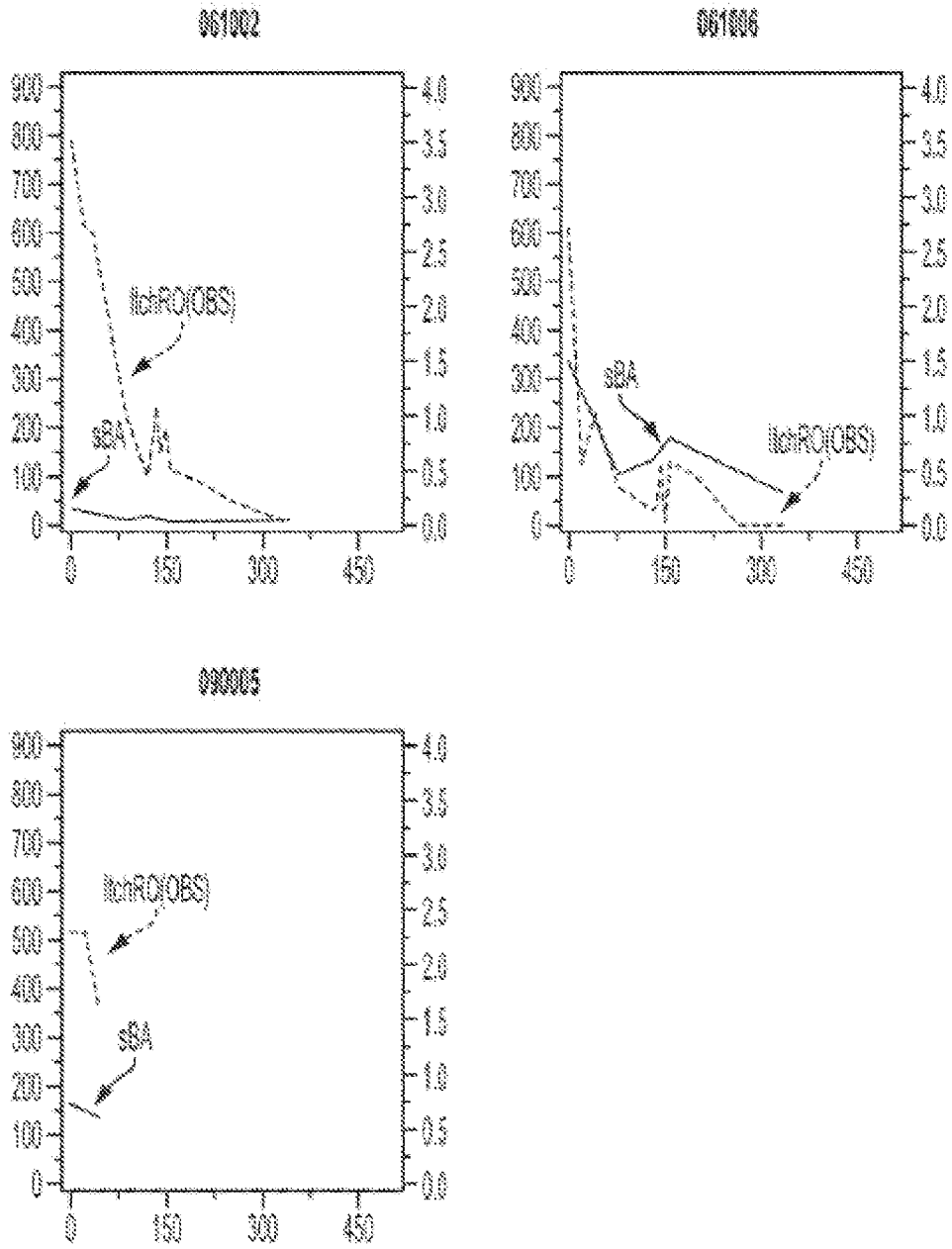


FIG. 32D

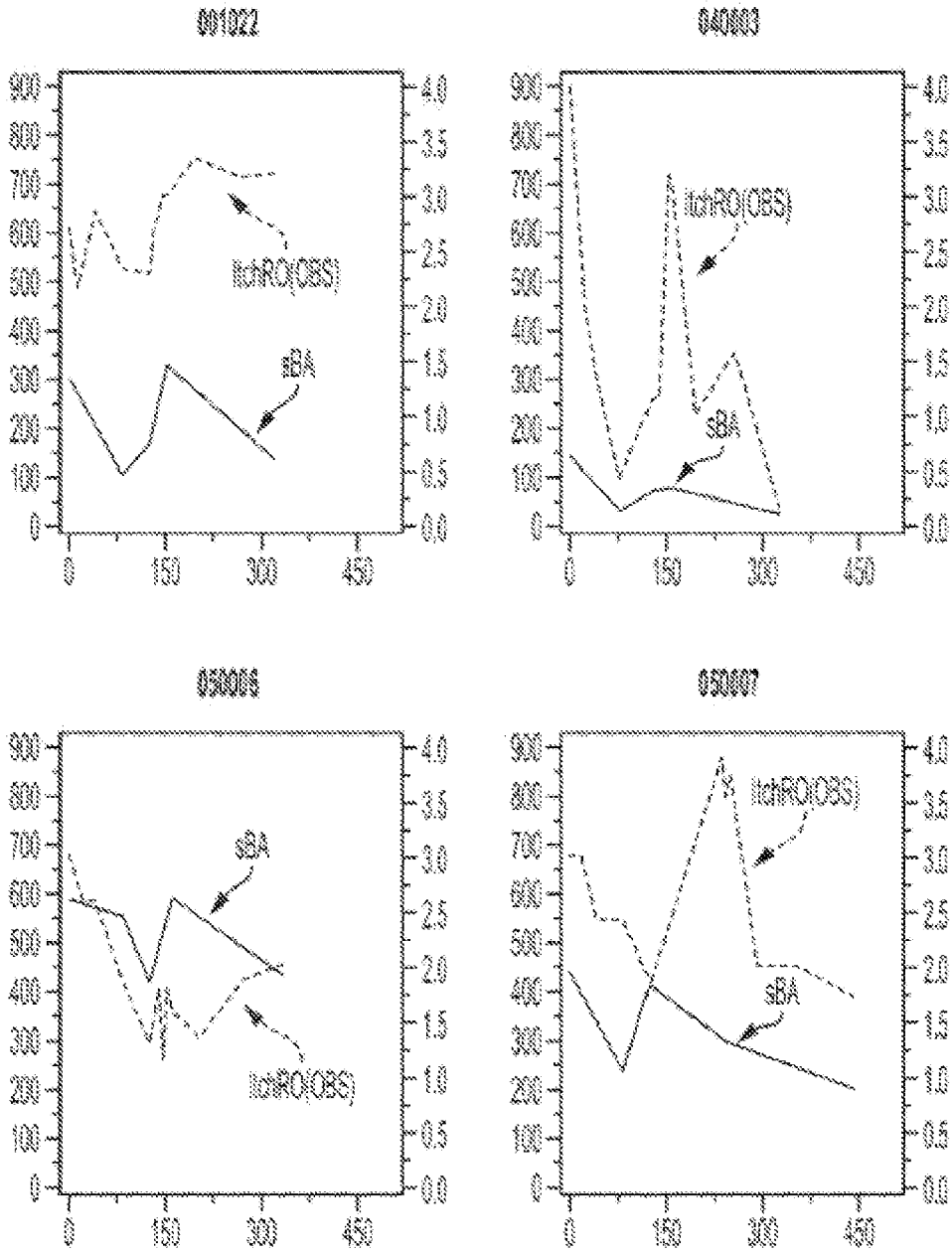


FIG. 32E

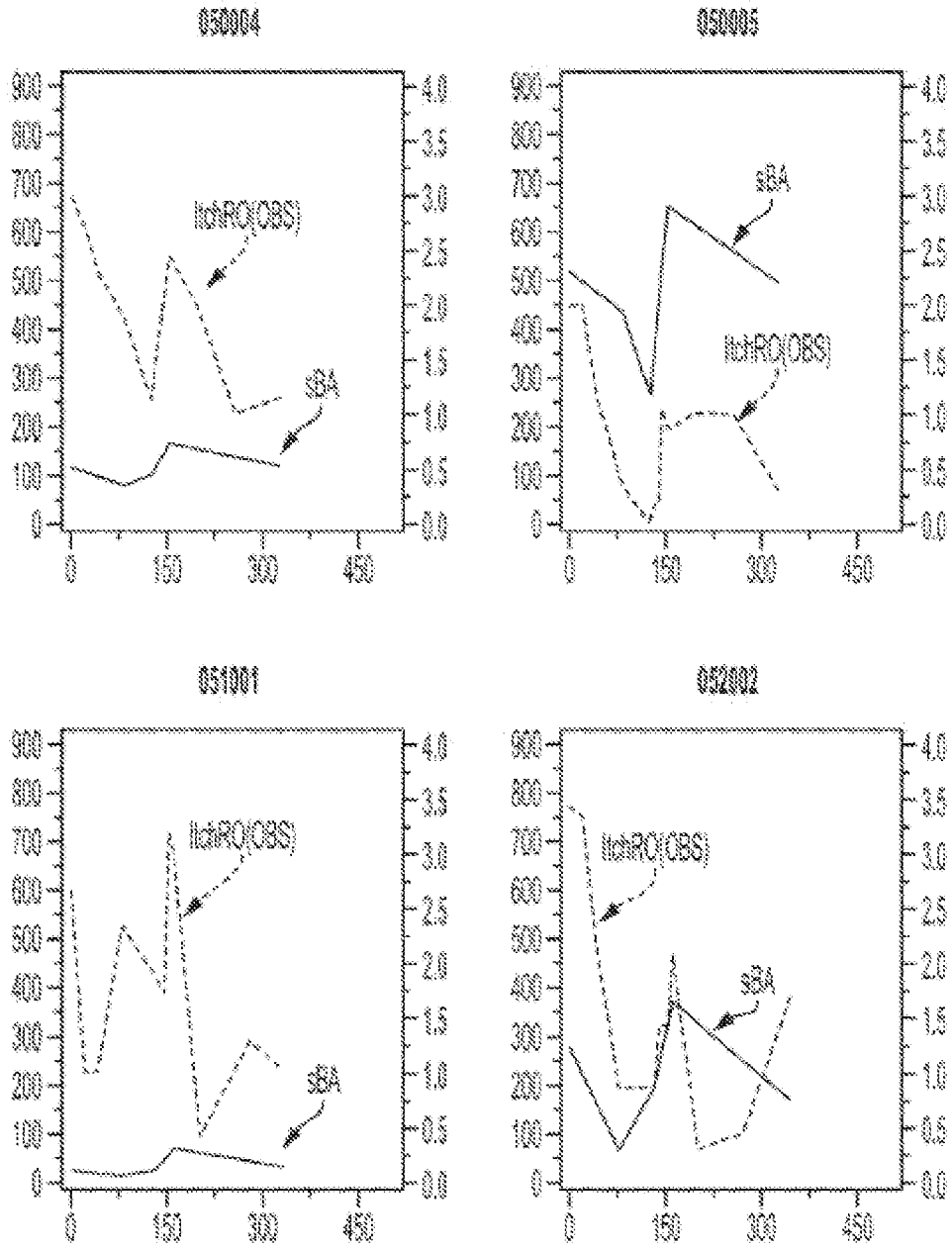


FIG. 32F

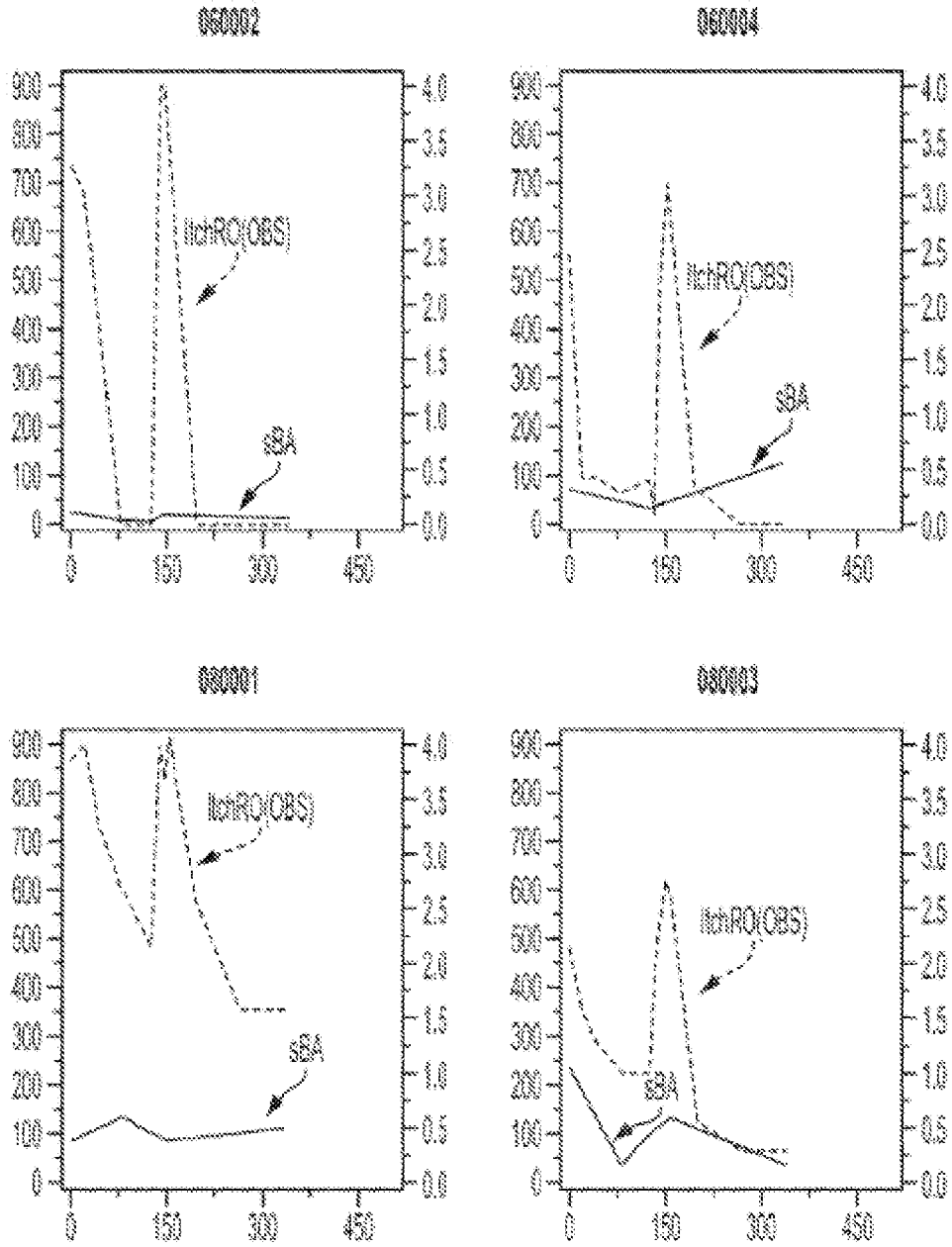


FIG. 32G

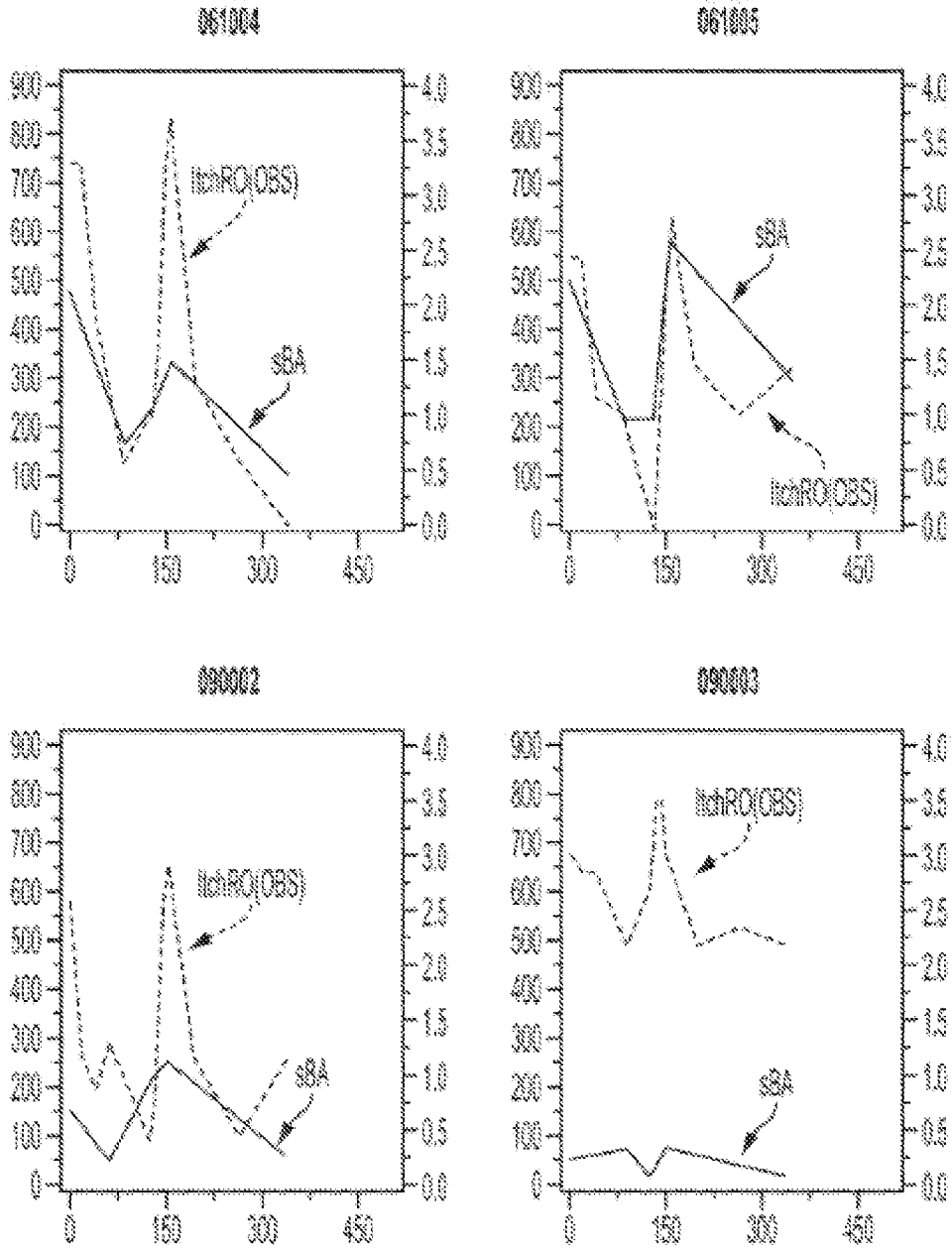
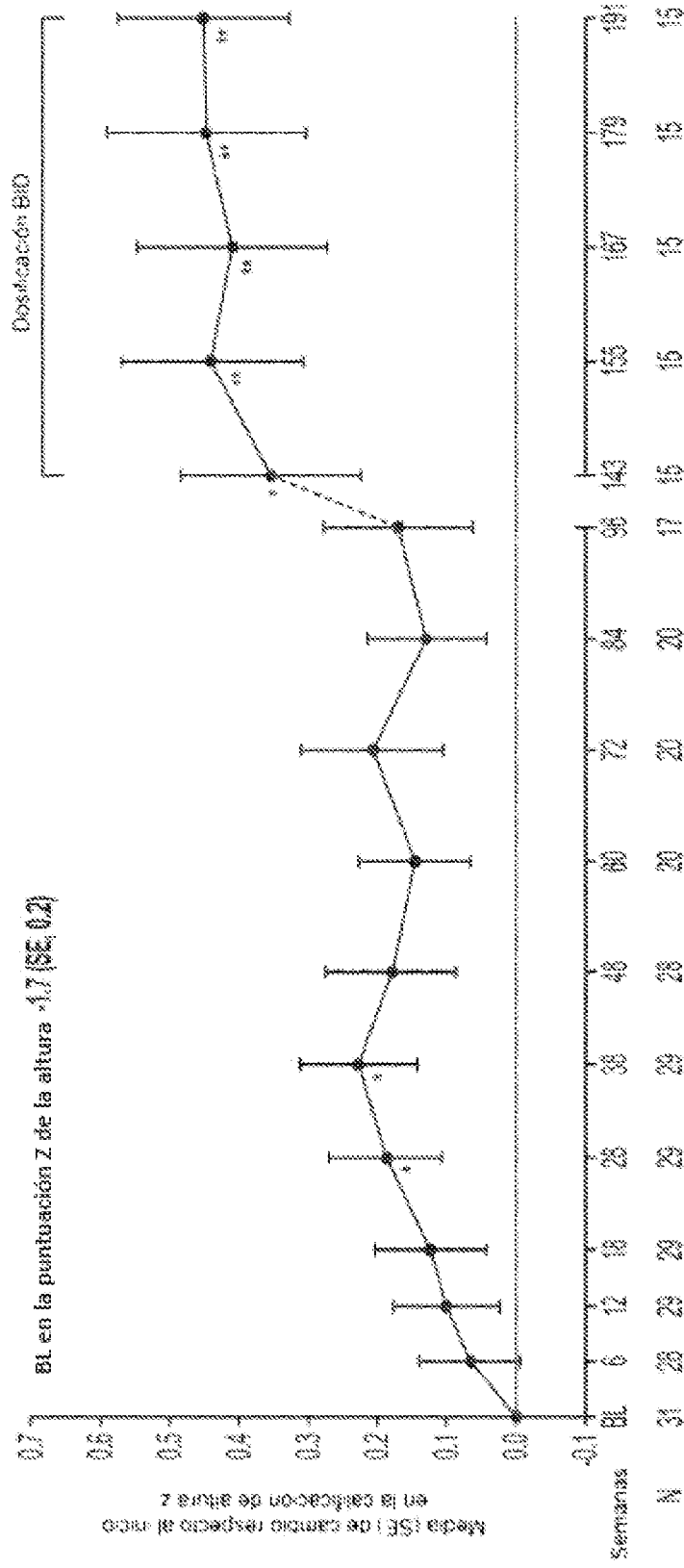


FIG. 32H



Cambio respecto al inicio, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ (postulación general)

FIG. 33

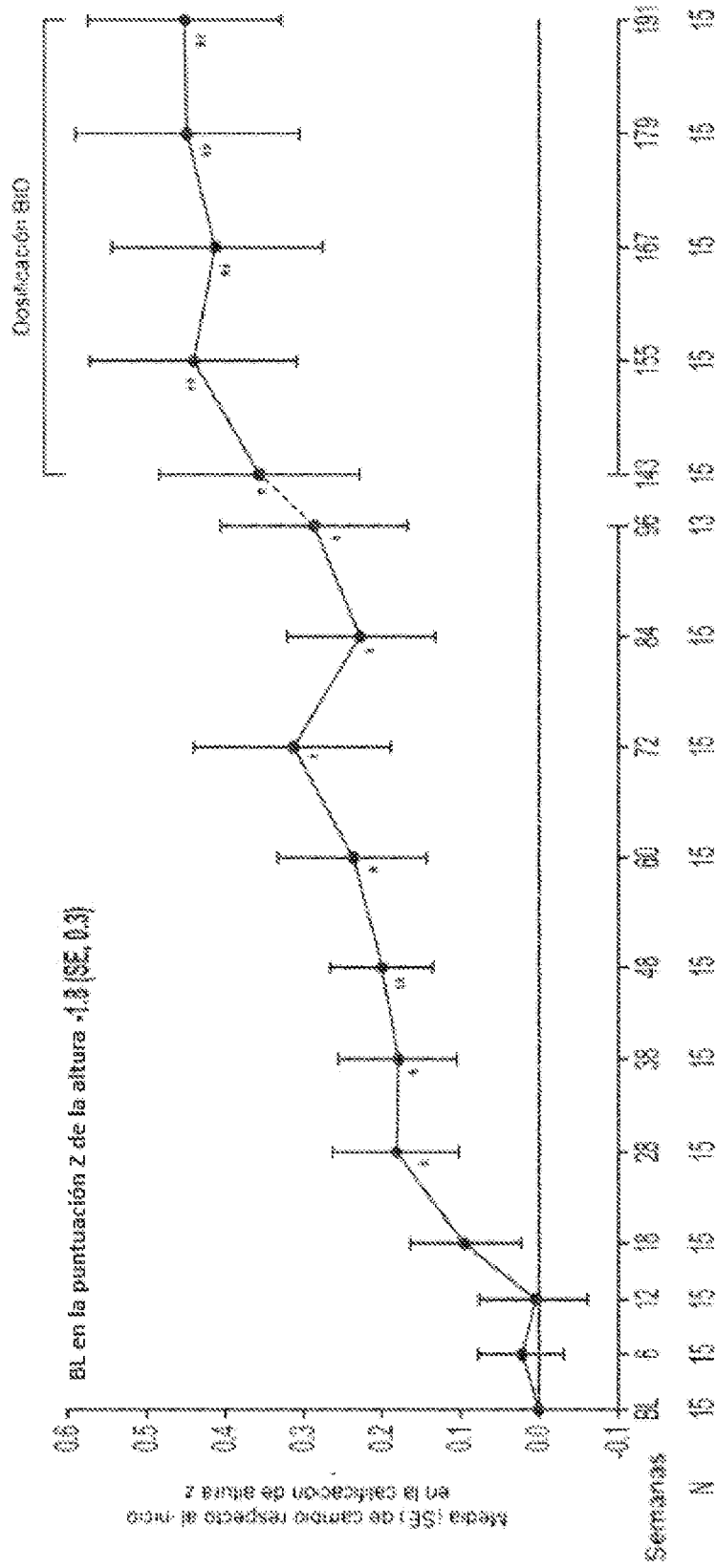
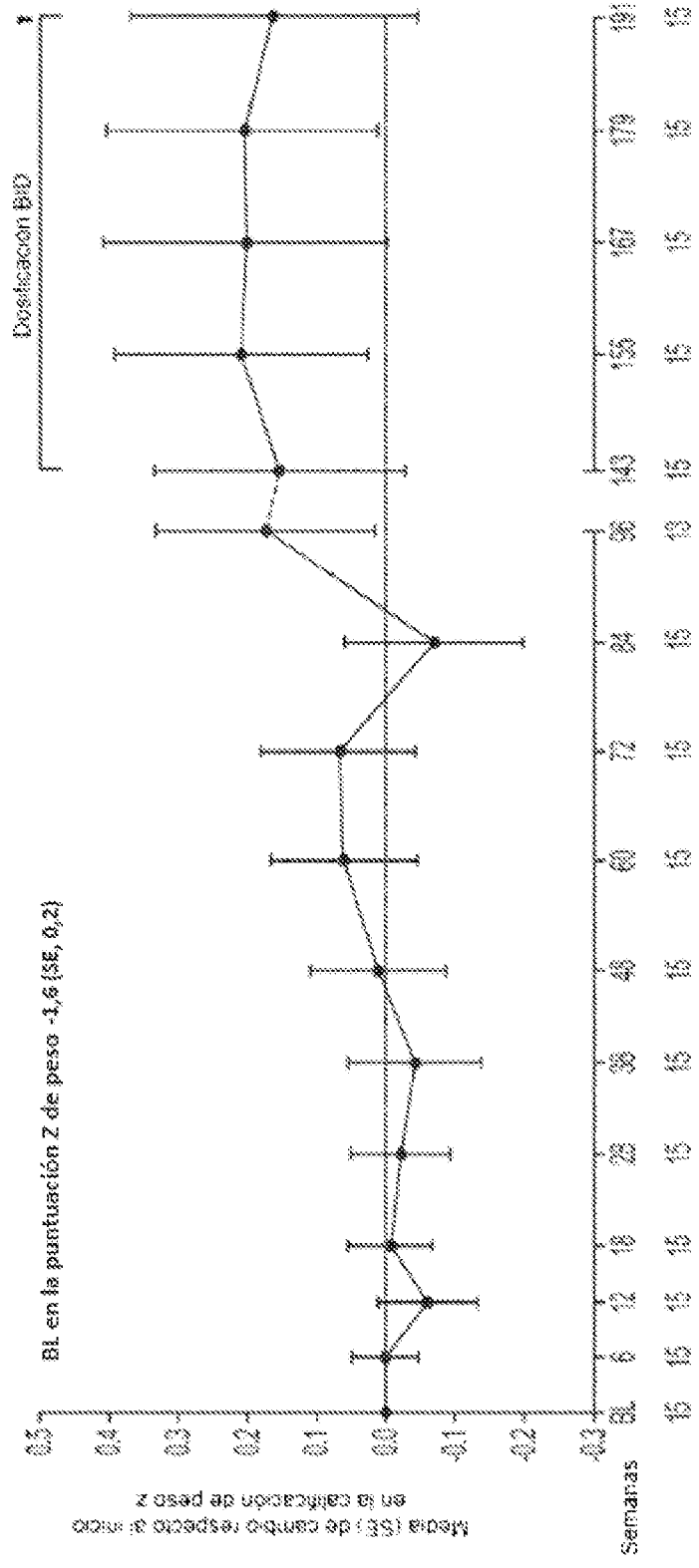


FIG. 34



Cambios respecto al inicio. $p > 0.05$ para todos los puntos de tiempo

FIG. 36