



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202333723 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：111140277

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 24 日

(51) Int. Cl. : A61K31/4995 (2006.01)

A61K31/38 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

(30) 優先權：2021/10/26 美國

63/271,916

2021/11/17 美國

63/280,470

2022/06/22 美國

63/354,424

(71) 申請人：美商米魯姆製藥公司 (美國) MIRUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72) 發明人：皮茲 克里斯多福 PEETZ, CHRISTOPHER (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：4 共 108 頁

(54) 名稱

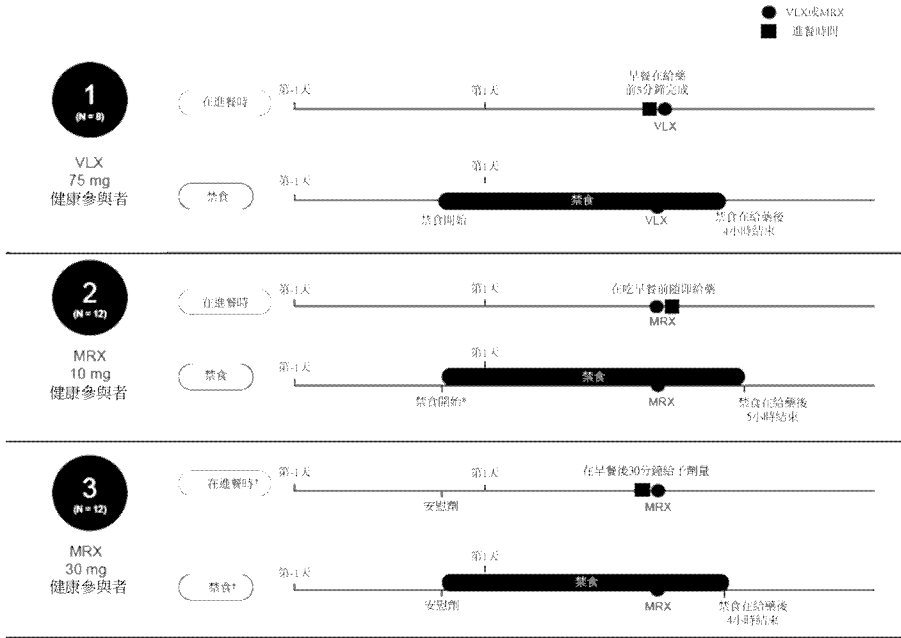
頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之給藥方法

(57) 摘要

本發明大體上係關於減少、最小化、預防、改善或消除與頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之投與相關之一或多種副作用之方法。本發明亦關於治療有需要個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括在攝入食物之前向該個體投與治療有效量之 ASBTI。

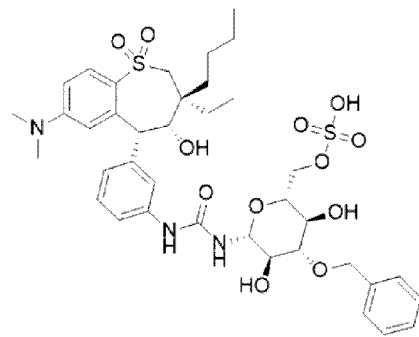
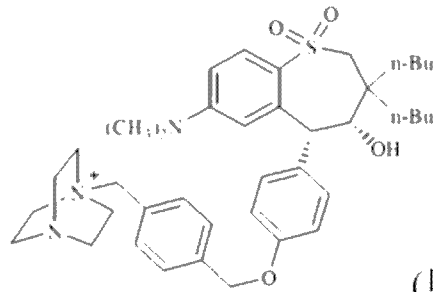
The present invention relates generally to methods for reducing, minimizing, preventing, ameliorating, or eliminating one or more side effects associated with administration of an apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor (ASBTI). The present invention relates also to methods of treating cholestatic liver disease in a subject in need thereof, the method comprising administering a therapeutically effective amount of an ASBTI to the subject before ingestion of food.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之給藥方法

【英文發明名稱】

METHODS OF DOSING OF APICAL SODIUM-DEPENDENT BILE ACID TRANSPORTER INHIBITORS (ASBTIs)

【中文】

本發明大體上係關於減少、最小化、預防、改善或消除與頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之投與相關之一或多種副作用之方法。本發明亦關於治療有需要個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括在攝入食物之前向該個體投與治療有效量之ASBTI。

【英文】

The present invention relates generally to methods for reducing, minimizing, preventing, ameliorating, or eliminating one or more side effects associated with administration of an apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor (ASBTI). The present invention relates also to methods of treating cholestatic liver disease in a subject in need thereof, the method comprising administering a therapeutically effective amount of an ASBTI to the subject before ingestion of food.

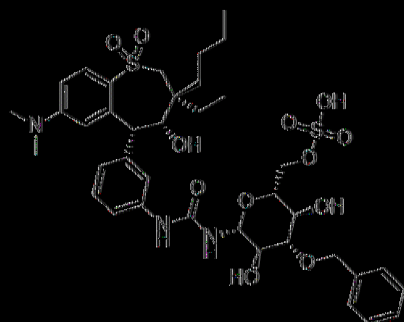
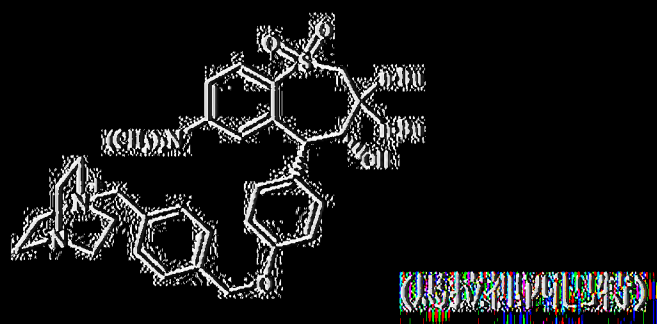
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

〔特徵化學式〕



(伏裡西巴特)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之給藥方法

【英文發明名稱】

METHODS OF DOSING OF APICAL SODIUM-DEPENDENT BILE ACID TRANSPORTER INHIBITORS (ASBTIs)

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於藉由在攝入食物之前向有需要個體投與治療有效量之ASBTI來減少、最小化、預防、改善或消除該個體中與頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之投與相關之一或多種副作用之方法。本發明亦關於治療個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，其包括在攝入食物之前及/或在禁食狀態下向該個體投與治療有效量之ASBTI。

【先前技術】

【0002】 高膽血症(Hypercholelismia)及膽汁鬱積性肝病係與受損膽汁分泌(亦即膽汁鬱積)相關、與肝細胞中膽酸/鹽之細胞內積聚相關且經常繼發於其之肝病。高膽血症之特徵係膽酸或膽鹽之血清濃度升高。膽汁鬱積在臨床病理上可歸類為阻塞性(經常係肝外)膽汁鬱積及非阻塞性(或肝內)膽汁鬱積之兩大主要類別。非阻塞性肝內膽汁鬱積可進一步分類為由於組成性缺陷性膽汁分泌引起之原發性肝內膽汁鬱積及由於肝細胞損傷引起之繼發性肝內膽汁鬱積之兩大主要子組。原發性肝內膽汁鬱積包括疾病諸如良性復發性肝內膽汁鬱積，其主要係具有類似臨床症狀之成人形式、及進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC) 1型、2型及3型，其係影響兒童之疾病。

【0003】 兒童膽汁鬱積性肝病影響小比例的兒童，但每年療法導致

顯著健康照護成本。目前，許多兒童膽汁鬱積性肝病需要侵入式且昂貴之治療諸如肝臟移植及手術。尚無適合於兒童群體之在給藥下具有最小胃腸道不良效應之有效且侵入性較低之治療。

【0004】 近年來，頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI)已演變成能夠減少血清及/或肝膽酸且因此減少膽汁鬱積之重要新穎類別之治療劑。更迫切需要減少ASBTI不良效應及/或開發治療膽汁鬱積及膽汁鬱積性肝病之具有減少之不良效應之方法。

【發明內容】

【0005】 下文描述本發明之各種非限制性態樣及實施例。

【0006】 在一個態樣中，本發明提供一種減少、最小化、預防、改善或消除有需要個體中與頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之投與相關之一或多種副作用之方法，該方法包括在攝入食物之前向該個體投與治療有效量之ASBTI。

【0007】 在某些實施例中，與當ASBTI係在攝入食物之後、與食物同時或與食物混合投與時之副作用相比，與ASBTI之投與相關之該一或多種副作用減少、最小化、預防、改善或消除。

【0008】 在另一個態樣中，本發明提供一種改良有需要個體中ASBTI之胃腸道(GI)耐受性之方法，該方法包括在攝入食物之前向該個體投與治療有效量之ASBTI。

【0009】 在一些實施例中，GI耐受性之改良包括減少、最小化、預防、改善或消除一或多個GI不良事件。

【0010】 在一些實施例中，GI耐受性之改良包括減少、最小化、預防、改善或消除腹瀉、稀便(loose stools)、噁心、腹部疼痛及肛門直腸不

適中之一者或多者。

【0011】 在一些實施例中，與當ASBTI係在進餐時間或在食物攝入後隨即投與時之GI耐受性相比，該GI耐受性改良。

【0012】 在一些實施例中，與當ASBTI係在進餐時間或在食物攝入後隨即投與時之GI耐受性相比，該GI耐受性改良至少10%。

【0013】 在一些實施例中，與當ASBTI係在進餐時間或在食物攝入後隨即投與時之GI耐受性相比，該GI耐受性改良至少20%。

【0014】 在一些實施例中，與當ASBTI係在進餐時間或在食物攝入後隨即投與時之GI耐受性相比，該GI耐受性改良至少50%。

【0015】 在一個態樣中，本發明提供治療有需要個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括在攝入食物之前向該個體投與治療有效量之ASBTI，其中該個體經歷與ASBTI之投與相關之一或多種副作用之頻率及/或嚴重度之降低。

【0016】 在某些實施例中，與當ASBTI係在攝入食物之後、與食物同時或與食物混合投與時之副作用相比，副作用之頻率及/或嚴重度降低。

【0017】 在某些實施例中，該膽汁鬱積性肝病係兒童膽汁鬱積性肝病。在某些實施例中，該膽汁鬱積性肝病係成人膽汁鬱積性肝病。在某些實施例中，該膽汁鬱積性肝病係非阻塞性膽汁鬱積、肝外膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、原發性肝內膽汁鬱積、繼發性肝內膽汁鬱積、進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)、PFIC 1型、PFIC 2型、PFIC 3型、良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)、BRIC 1型、BRIC 2型、BRIC 3型、全靜脈營養相關膽汁鬱積、副腫瘤性膽汁鬱積、斯托弗症候群(Stauffer syndrome)、妊娠肝

內膽汁鬱積、避孕藥相關膽汁鬱積、藥物相關膽汁鬱積、感染相關膽汁鬱積、杜賓-強森二氏症候群(Dubin-Johnson Syndrome)、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、膽結石病、阿拉吉歐症候群(Alagille syndrome)、膽道閉鎖、葛西術後膽道閉鎖(post-Kasai biliary atresia)、肝臟移植後膽道閉鎖、肝臟移植後膽汁鬱積、肝臟移植後相關肝病、腸衰竭相關肝病、膽酸介導之肝損傷、MRP2缺陷症候群或新生兒硬化性膽管炎。在某些實施例中，該膽汁鬱積性肝病係阿拉吉歐症候群、PFIC、BRIC、PSC、PBC或膽道閉鎖。

【0018】 在某些實施例中，該ASBTI係在禁食狀態下向個體投與。在某些實施例中，該ASBTI係在攝入食物之前少於約60分鐘投與。在某些實施例中，該ASBTI係在攝入食物之前少於約30分鐘投與。在某些實施例中，該ASBTI係在攝入食物前隨即投與。在某些實施例中，該ASBTI係在最後一餐後至少4小時投與。

【0019】 在某些實施例中，該ASBTI係每天投與一次。在某些實施例中，該ASBTI係每天投與兩次。

【0020】 在某些實施例中，該ASBTI係以約0.1 mg至約100 mg/劑之量投與。在某些實施例中，該ASBTI係以約10 mg至約100 mg/劑之量投與。在某些實施例中，該ASBTI係以約20 mg至約80 mg/劑之量投與。在某些實施例中，該ASBTI係以約100 ug/kg/天至1400 ug/kg/天之量投與。在某些實施例中，該ASBTI係以約400 ug/kg/天至800 ug/kg/天之量投與。

【0021】 在某些實施例中，該ASBTI係選自

行禁食給藥。

【0027】 圖2係顯示三項研究中每項研究之在進餐時間相對於在禁食狀態下進行ASBTI投與後經歷胃腸道(GI)治療突發不良事件(AE)之健康參與者的比例之餅圖。

【0028】 圖3顯示狗中馬拉裡西巴特(MRX)對糞便膽酸(fBA)排泄之效應：研究藥物、及給藥/進餐時間時間表。

【0029】 圖4係狗中馬拉裡西巴特(MRX)對糞便膽酸(fBA)之效應之條形圖：從預處理至第7天之fBA排泄之變化。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0030】 本申請案主張2021年10月26日申請之美國臨時申請案第63/271,916號、2021年11月17日申請之美國臨時申請案第63/280,470號、及2022年6月22日申請之美國臨時申請案第63/354,424號之優先權，該等案件之揭示內容均以其全文引用方式併入本文中。

【0031】 本文揭示本發明之詳細實施例；然而，應理解，所揭示的實施例僅說明本發明，本發明可以各種形式體現。此外，與本發明之各種實施例結合給出的每個實例意欲係例示性而非限制性。因此，本文所揭示的特定結構及功能詳細內容不應被解釋為具限制性，但僅僅作為教示熟習此項技術者以不同方式採用本發明之代表性基礎。

【0032】 膽酸/膽鹽在活化消化酵素及溶解脂肪及脂溶性維生素中扮演關鍵角色且涉及肝臟、膽道及腸道疾病。膽酸在肝臟中藉由多步驟、多器官通路來合成。將羥基新增至類固醇結構上的特定位點，膽固醇B環的雙鍵經還原，且羥鏈經三個碳原子短化而導致在鏈的末端的羧基。最常見

的膽酸係膽酸及鵝去氧膽酸(chenodeoxycholic acid) (「初級膽酸」)。在離開肝細胞且形成膽汁之前，膽酸經結合至甘胺酸(以產生甘膽酸或甘胺鵝去氧膽酸(glycochenodeoxycholic acid))或牛磺酸(以產生牛膽酸或牛磺鵝去氧膽酸(taurochenodeoxycholic acid))。結合膽酸稱為膽鹽且其雙親性使得其成為比膽酸更有效的清潔劑。在膽汁中發現膽鹽而不是膽酸。

【0033】 膽鹽由肝細胞分泌至小管中以形成膽汁。小管引流至右側及左側肝管中且膽汁流至膽囊。膽汁從膽囊釋放且行進至十二指腸，在此其促進於脂肪之代謝及降解。膽鹽在末端迴腸中經再吸收且經門靜脈運輸回至肝臟。膽鹽經常會在經由糞便排泄之前經歷多個腸肝循環。小比例之膽鹽可藉由被動或載劑介導之轉運過程在近端腸道中經再吸收。大多數膽鹽在遠端迴腸中經鈉依賴型頂端位置的膽酸轉運蛋白(稱為頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白(ASBT))回收。在腸上皮細胞之底側表面，ASBT之截短形式涉及將膽酸/膽鹽載體轉移至門靜脈循環中。腸肝循環之完成在肝細胞之底側表面藉由主要由鈉依賴型膽酸轉運蛋白介導之轉運過程而發生。腸膽酸轉運在膽鹽之腸肝循環中扮演關鍵角色。此過程之分子分析最近導致在對腸膽酸轉運之生物學、生理學及病理學之理解上之重要進步。

【0034】 在腸腔內，膽酸濃度不同，其中大部分再吸收發生在遠端腸道中。本文描述控制腸腔中之膽酸濃度，由此控制由於肝臟中之膽酸積聚引起之肝細胞損壞且在禁食狀態下給藥以達成最小胃腸道不良效應之某些組合物及方法。

【0035】 目前揭示的標的至少部分地基於以下發現：在攝入食物之前向有需要個體投與ASBTI意外導致與ASBTI之投與相關之一或多種副作用之減少、最小化、預防、改善及/或消除。

膽汁鬱積及膽汁鬱積性肝病之類別

【0036】 如本文所用，「膽汁鬱積」意指包括膽汁形成及/或膽汁流動之受損之疾病或症狀。如本文所用，「膽汁鬱積性肝病」意指與膽汁鬱積相關之肝病。膽汁鬱積性肝病經常與黃疸、疲勞及瘙癢相關。膽汁鬱積性肝病之生物標誌包括血清膽酸濃度升高、血清鹼性磷酸酶(AP)升高、 γ -麩胺醯基反式肽酶升高、結合型高膽紅素血症升高(hyperbilirubinemia)及血清膽固醇升高。

【0037】 膽汁鬱積性肝病可臨床病理上分類為阻塞性(經常係肝外)膽汁鬱積及非阻塞性(或肝內)膽汁鬱積之兩個主要類別。在前者中，當膽汁流動如藉由膽結石或腫瘤或如在肝外膽道閉鎖中經機械阻斷時，膽汁鬱積產生。

【0038】 具有非阻塞性肝內膽汁鬱積的後一組進而落在兩個主要子組中。在第一子組中，當膽汁分泌及修飾之過程或膽汁之成分之合成之過程繼發於如此嚴重的肝細胞損傷以致可預期非特異性損及許多功能(包括彼等有利於膽汁形成者)時，導致膽汁鬱積。在第二子組中，無法識別肝細胞損傷之推定原因。當膽汁分泌或修飾、或膽汁之成分之合成之步驟中之一者係組成型損壞時，此類患者中似乎導致膽汁鬱積。此種膽汁鬱積視作原發性。

【0039】 因此，本文提供用於刺激患有高膽血症及/或膽汁鬱積性肝病的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度及/或GLP-2濃度。

【0040】 增加含量之膽酸、及升高含量之AP (鹼性磷酸酶)、LAP

(白細胞鹼性磷酸酶)、 γ GT (γ -麩胺醯基轉肽酶)、及5'-核苷酸酶係膽汁鬱積及膽汁鬱積性肝病之生物化學標誌。因此，本文提供用於刺激患有高膽血症及升高含量之AP (鹼性磷酸酶)、LAP (白血球鹼性磷酸酶)、 γ GT (γ -麩胺醯基轉肽酶或GGT)及/或5'-核苷酸酶的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於減少高膽血症、及升高含量之AP (鹼性磷酸酶)、LAP (白細胞鹼性磷酸酶)、 γ GT (γ -麩胺醯基轉肽酶)、及5'-核苷酸酶之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

【0041】 瘙癢經常與高膽血症及膽汁鬱積性肝病相關。已提出瘙癢源自膽鹽作用於周邊疼痛傳入神經。瘙癢之程度因個體而異(亦即，一些個體對升高含量之膽酸/鹽更敏感)。

【0042】 已顯示投與減少血清膽酸濃度之試劑可減少某些個體中之瘙癢。因此，本文提供用於刺激患有瘙癢的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療瘙癢之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中來減少整體血清膽酸負載。

【0043】 高膽血症及膽汁鬱積性肝病之另一症狀係結合膽紅素之血清濃度之增加。結合膽紅素之血清濃度升高導致黃疸及暗色尿液。升高之幅度在診斷上並不重要，因為結合膽紅素之血清含量與高膽血症及膽汁鬱積性肝病之嚴重度之間並未確立關係。結合膽紅素濃度很少超過30 mg/dL。因此，本文提供用於刺激具有升高之血清濃度之結合膽紅素的個

體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療升高之血清濃度之結合膽紅素之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中來減少整體血清膽酸負載。

【0044】 增加之血清濃度之非結合膽紅素亦視作高膽血症及膽汁鬱積性肝病之診斷。血清膽紅素之部分且共價結合至白蛋白(δ 膽紅素或膽蛋白(biliprotein))。在患有膽汁鬱積性黃疸的患者中此流份可佔很大比例的整體膽紅素。大量 δ 膽紅素之存在指示長期存在的膽汁鬱積。脊髓血液或新生兒血液中之 δ 膽紅素指示出生前膽汁鬱積/膽汁鬱積性肝病。因此，本文提供用於刺激具有升高之血清濃度之非結合膽紅素或 δ 膽紅素的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療升高之血清濃度之非結合膽紅素及 δ 膽紅素之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中來減少整體血清膽酸負載。

【0045】 膽汁鬱積及膽汁鬱積性肝病導致高膽血症。在代謝性膽汁鬱積期間，肝細胞保留膽鹽。膽鹽從肝細胞回流至血清中，此導致周邊循環中膽鹽之濃度之增加。此外，在門靜脈血液中吸收膽鹽進入肝臟效率低下，此導致膽鹽溢出至周邊循環中。因此，本文提供用於刺激患有高膽血症的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療高膽血症之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

【0046】 高血脂症係一些但非所有膽汁鬱積性疾病之特性。由於促

成膽固醇之代謝及降解之循環膽鹽之減少，因此在膽汁鬱積中血清膽固醇升高。膽固醇保留與膜膽固醇含量之增加及膜流動性及膜功能之減少相關。此外，由於膽鹽係膽固醇之代謝產物，因此膽固醇代謝之減少導致膽酸/鹽合成之減少。在患有膽汁鬱積的兒童中觀察到的血清膽固醇在約 1,000 mg/dL 至約 4,000 mg/dL 之範圍內。因此，本文提供用於刺激患有高血脂症的個體之腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療高血脂症之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

【0047】 在患有高膽血症及膽汁鬱積性肝病的個體中，由於過量循環膽固醇沉積至真皮中而發展黃瘤。黃瘤之發展係阻塞性膽汁鬱積比肝細胞膽汁鬱積更具特徵性。平面黃瘤首先發生在眼睛周圍且然後在手掌及足底之褶皺中，接著係頸。結節性黃瘤與慢性及長期膽汁鬱積相關。因此，本文提供用於刺激患有黃瘤的個體之腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療黃瘤之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

【0048】 在患有慢性膽汁鬱積的兒童中，高膽血症及膽汁鬱積性肝病之主要後果之一係生長遲緩。生長遲緩係膽鹽遞送至腸減少之後果，此促成脂肪之低效消化及吸收、及維生素之吸收減少(在膽汁鬱積中，維生素E、D、K及A均吸收不良)。此外，將脂肪遞送至結腸中可導致結腸分泌及腹瀉。生長遲緩之治療涉及長鏈三酸甘油酯、中鏈三酸甘油酯及維生素之膳食替代及補充。熊去氧膽酸(其用於治療一些膽汁鬱積性病症)不會

形成混合膠束且對脂肪吸收沒有影響。因此，本文提供用於刺激患有生長遲緩的個體(例如兒童)之腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療生長遲緩之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

原發性膽汁性肝硬化(PBC)

【0049】 原發性膽汁性肝硬化係肝臟之以膽管之破壞為特徵之自體免疫疾病。對膽管之損壞導致膽汁積聚於肝臟中(亦即膽汁鬱積)。膽汁在肝臟中之滯留會損壞肝組織且可導致疤痕化(scarring)、纖維化及肝硬化。PBC通常在成年期(例如40歲及以上)中出現。患有PBC的個體經常出現疲勞、瘙癢及/或黃疸。若個體患有升高之AP濃度至少6個月、升高之 γ GT含量、血清中之抗粒腺體抗體(AMA) (>1:40)及鮮紅(fluid)膽管病灶，則診斷為PBC。血清ALT及血清AST及結合膽紅素亦可升高，但此等不視作診斷性。與PBC相關之膽汁鬱積係藉由投與熊去氧膽酸(UDCA或熊二醇)進行治療或改善。皮質類固醇(例如普賴松(prednisone)及布地奈德(budesonide))及免疫抑制劑(例如硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢菌素A、甲胺喋呤、苯丁酸氮芥(chlorambucil)及嗎替麥考酚酯(mycophenolate))已被用於治療與PBC相關之膽汁鬱積。已顯示蘇林達克(Sulindac)、苯扎貝特(bezafibrate)、他莫昔芬(tamoxifen)及拉米夫定(lamivudine)可治療或改善與PBC相關之膽汁鬱積。

進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)

PFIC係引起通常導致肝臟衰竭之進行性肝病之罕見遺傳學疾患。在患有PFIC的人中，肝臟細胞不太能夠分泌膽汁。所產生之膽汁積聚在受

折磨的個體中引起肝病。PFIC之徵兆及症狀通常始於嬰兒期。患者經歷嚴重發癢、黃疸、無法以預期速率生長(生長遲緩)及肝臟功能逐漸喪失(肝臟衰竭)。在美國及歐洲，該疾病預計會影響每50,000至100,000例出生中的一例。遺傳學上已識別六種類型之PFIC，所有此等類型類似地以膽汁流動受損及進行性肝病為特徵。

PFIC 1

【0050】 PFIC 1 (亦稱作拜勒疾病(Byler disease)或FIC1缺陷)與ATP8B1基因(亦指定為FIC1)之突變相關。此基因(其編碼P型ATP酶)位於人類第18號染色體上且亦較溫和的表型、良性復發性肝內膽汁鬱積1型(BRIO)中及在Greenland家族性膽汁鬱積中進行突變。FIC1蛋白位於肝細胞之小管膜上但在肝臟內其主要在膽管細胞中表現。P型ATP酶似乎是胺基磷脂轉運蛋白，其負責維持與外層小葉相比磷脂醯絲胺酸及磷脂醯乙醇胺於血漿膜之內層小葉上之富集。脂質在膜雙層中之不對稱分佈在小管管腔中扮演對抗高膽鹽濃度之保護性作用。異常蛋白質功能可間接干擾膽酸之膽道分泌。膽酸/鹽之異常分泌導致肝細胞膽酸過度負載(overload)。

【0051】 PFIC 1通常存在於嬰兒(例如年齡6至18個月)中。嬰兒可顯示搔癢、黃疸、腹脹、腹瀉、營養不良及身材縮窄(shortened stature)之徵兆。在生化上，患有PFIC 1的個體具有升高之血清轉胺酶、升高之膽紅素、升高之血清膽酸含量及低含量之 γ GT。該個體亦可患有肝纖維化。患有PFIC 1的個體通常不具有膽管增殖。大多數的患有PFIC 1的個體到10歲將發展出末期肝病。沒有醫學治療證明對於PFIC 1之長期治療有益。為了減少肝外症狀(例如營養不良及生長遲緩)，兒童經常投與中鏈甘油三酸酯及脂溶性維生素。熊二醇在患有PFIC 1的個體中尚未證實為有

效。

PFIC 2

【0052】 PFIC 2 (亦稱作拜勒症候群或BSEP缺陷)與ABCB11基因(亦指定為BSEP)之突變相關。該ABCB11基因編碼人類肝臟之ATP依賴型小管膽鹽輸出泵(BSEP)且位於人類第2號染色體上。BSEP蛋白質(其在肝細胞小管膜處表現)係初級膽酸/鹽抵抗極端濃度梯度之主要輸出物。此蛋白質之突變造成受折磨的患者中所描述的膽道膽鹽分泌減少，導致膽汁流動減少及膽鹽在肝細胞內部之積聚，造成持續嚴重的肝細胞損壞。

【0053】 PFIC 2通常存在於嬰兒(例如年齡6至18個月)中。該等嬰兒可能顯示瘙癢之徵兆。在生化上，患有PFIC 2的個體具有升高之血清轉胺酶、升高之膽紅素、升高之血清膽酸含量及低含量之 γ GT。該個體亦可患有門靜脈發炎及巨細胞肝炎。此外，個體經常發展出肝細胞癌。沒有醫學治療證明對於PFIC 2之長期治療有益。為了減少肝外症狀(例如營養不良及生長遲緩)，兒童經常投與中鏈甘油三酸酯及脂溶性維生素。PFIC 2患者群體佔PFIC群體的約60%。

PFIC 3

【0054】 PFIC 3 (亦稱作MDR3缺陷)由位於第7號染色體上的ABCB4基因(亦指定為MDR3)中之基因缺陷引起。III類多藥抗性(MDR3)P-糖蛋白(P-gp)係參與肝細胞之小管膜中之膽道磷脂(磷脂醯膽鹼)分泌之磷脂轉位蛋白。PFIC 3由於膽汁之毒性引起，其中清潔劑膽鹽不被磷脂滅活，導致膽小管及膽道上皮損傷。

【0055】 PFIC 3亦存在於幼兒期中。與PFIC 1及PFIC 2相反，個體具有升高之 γ GT含量。個體亦患有門靜脈發炎、纖維化、肝硬化及大規模

膽管增殖。個體亦可發展出肝內膽結石病。熊二醇已有效治療或改善 PFIC 3。

良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)

BRIC 1

【0056】 BRIC1由肝細胞之小管膜中FIC1蛋白之基因缺陷引起。BRIC1通常與正常血清膽固醇及 γ -麩醯胺醯基轉肽酶含量但升高之血清膽鹽相關。殘餘FIC1表現及功能與BRIC1相關。儘管膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病復發性發作，但大多數患者中並未進展至慢性肝病。在發作期間，該等患者患有嚴重黃疸且具有搔癢、脂肪痢(steatorrhea)及體重損失。一些患者亦具有腎結石、胰臟炎及糖尿病。

BRIC 2

【0057】 BRIC2由ABCB11中之突變引起，導致肝細胞之小管膜中之缺陷性BSEP表現及/或功能。

BRIC 3

【0058】 BRIC3與肝細胞之小管膜中MDR3之缺陷性表現及/或功能有關。具有MDR3缺陷之患者在正常或稍微升高之膽酸含量之存在下通常展現升高之血清 γ -麩醯胺醯基轉肽酶含量。

杜賓-強森二氏症候群(DJS)

【0059】 DJS之特徵係由於MRP2之遺傳性功能障礙所致之結合型高膽紅素血症。在受折磨的患者中肝功能保留。幾種不同突變與此種病症相關，導致受折磨的患者中完全不存在免疫組織化學上可偵測之MRP2或蛋白質成熟及分類受損。

獲得性膽汁鬱積性疾病

原發性膽汁性肝硬化(PBC)

【0060】 PBC係在大多數受折磨的患者中緩慢進展至末期肝臟衰竭之慢性發炎肝臟病症。在PBC中，該發炎過程主要影響小膽管。

原發性硬化性膽管炎(PSC)

【0061】 PSC係在大多數受折磨的患者中緩慢進展至末期肝臟衰竭之慢性發炎肝臟病症。在PSC發炎中，大中型肝內外導管之纖維化及阻塞係主要的。

【0062】 PSC以進行性膽汁鬱積為特徵。膽汁鬱積可經常導致嚴重的瘙癢，此顯著損及生活品質。

妊娠肝內膽汁鬱積(ICP)

【0063】 ICP之特徵係當雌激素之循環含量很高時，妊娠女性中發生瞬時膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病通常發生在妊娠末期(third trimester)中。ICP與不同嚴重度之瘙癢及生化膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病相關且成為早產及子宮內胎兒死亡之風險因素。基於強大區域群集、ICP患者之女性家庭成員之較高患病率及ICP患者在其他酵素挑戰諸如口服避孕下發展出肝內膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之易感性，已懷疑遺傳傾向。MDR3基因缺陷之非均質狀態可代表遺傳傾向。

膽結石病

【0064】 膽結石病係所有消化道疾病中最常見且最昂貴的疾病之一且在高加索女性中流行率高達17%。含有膽固醇之膽結石係膽結石之主要形式且具有膽固醇之膽汁之過飽和因此係膽結石形成之先決條件。ABCB4突變可能參與膽固醇膽結石病之發病機理。

藥物誘導之膽汁鬱積

【0065】 藥物抑制BSEP功能係藥物誘導之膽汁鬱積之重要機制，導致膽鹽之肝臟積聚及後續肝細胞損壞。幾種藥物與BSEP抑制有關。大多數此等藥物(諸如利福平、環孢黴素、格列本脲或曲格列酮)以競爭方式直接順式抑制ATP依賴型牛磺膽酸酯輸送，而雌激素及黃體酮代謝產物在藉由Mrp2分泌至膽汁小管中之後間接反式抑制BSEP。或者，MRP2之藥物介導之刺激可藉由改變膽汁組合物來促進膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病。

全靜脈營養相關膽汁鬱積

【0066】 TPNAC係最嚴重的臨床情形之一，其中膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病迅速發生且與早期死亡高度相關。嬰兒(其通常為早產且其已經過腸道切除)之生長依賴於TPN且頻繁發展出膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病，其通常在出生6個月之前快速進展至纖維化、肝硬化及門靜脈高血壓。此等嬰兒中膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之程度及存活機會與可能由於跨越其腸黏膜之復發性細菌轉位而引發之敗血症發作之次數相關。儘管此等嬰兒中亦存在來自於靜脈內形成之膽汁鬱積性效應，但敗血症介導子很可能最大程度地造成肝功能改變。

全靜脈營養相關膽汁鬱積

【0067】 TPNAC係最嚴重的臨床情形之一，其中膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病迅速發生且與早期死亡高度相關。嬰兒(其通常為早產且其已經過腸道切除)之生長依賴於TPN且頻繁發展出膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病，其通常在出生6個月之前快速進展至纖維化、肝硬化及門靜脈高血壓。此等嬰兒中膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之程度及存活機會與可能由於跨越其腸黏膜之復發性細菌轉位而引發之敗血症發作之次數相關。儘管此等嬰兒中亦存在來自於靜脈內形成之膽汁鬱積性效應，但敗血症介導子很

可能最大程度地造成肝功能改變。

阿拉吉歐症候群(ALGS)

【0068】 阿拉吉歐症候群係一種影像肝臟及其他器官之遺傳病症。ALGS亦稱作症狀性肝內膽管缺乏或肝動脈發育不全。ALGS係一種罕見遺傳疾患，其中膽管異常狹窄、發育不良且數量減少，此導致肝臟中之膽汁積聚且最終導致進行性肝病。ALGS係體染色體顯性，其由JAG1 (>90%的病例)或NOTCH2中之突變引起。在美國及歐洲，ALGS之估計發生率係每30,000或50,000例出生中有一例。在患有ALGS之患者中，多個器官系統可受到突變影響，包括肝臟、心臟、腎臟及中樞神經系統。膽酸之積聚阻止肝臟恰當地工作以從血流消除廢棄物且導致進行性肝病，其最終需要在15%至47%的患者中進行肝臟移植。由於ALGS中之肝臟損壞引起之徵兆及症狀可包括黃疸、瘙癢及黃瘤、及生長減少。患有ALGS之患者所經歷的瘙癢在任何慢性肝病中位於最嚴重之列且在大多數受折磨的兒童中到出生後第三年出現。

【0069】 ALGS經常在嬰兒期(例如年齡6至18個月)至幼兒期(例如年齡3至5歲)出現且可在10歲後穩定。症狀可包括慢性進行性膽汁鬱積、導管減少(ductopenia)、黃疸、瘙癢、黃瘤、先天性心臟問題、肝內膽管缺乏、線性生長不良、激素抗性、後部胚胎毒素 (posterior embryotoxon)、艾克生費爾德(Axenfeld)異常、色素性視網膜炎、瞳孔異常、心臟雜音、心房分隔缺損、心室分隔缺損、開放性動脈導管(patent ductus arteriosus)及法洛氏四合症(Tetralogy of Fallot)。經診斷為患有阿拉吉歐症候群的個體已經熊二醇、羥嗪、鎔膽胺(cholestyramine)、利福平及苯巴比妥治療治療。由於吸收脂溶性維生素之能力降低，因此患有阿

拉吉歐症候群的個體經進一步投與高劑量綜合維生素(multivitamins)。

膽道閉鎖

【0070】 膽道閉鎖係嬰兒中之危及生命之病症，其中肝臟內部或外部之膽管不具有正常開口。就膽道閉鎖而言，膽汁被陷留，堆積，且損壞肝臟。該損壞導致疤痕化、肝臟組織損失及肝硬化。不進行治療，肝臟最終會衰竭，且嬰兒需要肝臟移植才能存活。兩種類型之膽道閉鎖係胎兒及週產兒。胎兒膽道閉鎖在嬰兒在子宮中時出現。週產兒膽道閉鎖更常見且直至出生後2至4週才顯現。

葛西術後膽道閉鎖

【0071】 用稱為葛西(Kasai)手術之手術或肝臟移植治療膽道閉鎖。葛西手術通常係針對於膽道閉鎖之第一治療。在葛西手術期間，兒童外科醫生移除嬰兒的損壞的膽管且帶出腸迴路以代替其。雖然葛西手術可恢復膽汁流動且校正由膽道閉鎖引起之許多問題，但手術並不能治癒膽道閉鎖。若葛西手術不成功，則嬰兒通常需要在1至2年內進行肝臟移植。甚至在成功的手術之後，大多數的患有膽道閉鎖的嬰兒在幾年內慢慢發展出肝硬化且需要在成年時進行肝臟移植。葛西手術後可能的併發症包括腹水、細菌性膽管炎、門靜脈高血壓及搔癢。

肝臟移植後膽道閉鎖

【0072】 若閉鎖完成，則肝臟移植係唯一的選項。雖然肝臟移植一般在治療膽道閉鎖上係成功的，但肝臟移植可具有併發症，諸如器官排斥。此外，供體肝臟可能不可用。此外，在一些患者中，肝臟移植在治癒膽道閉鎖上可能不成功。

黃瘤

【0073】黃瘤係與膽汁鬱積性肝病相關之皮膚病症，其中某些脂肪積聚於皮膚表面下方。膽汁鬱積導致脂質代謝之幾種干擾從而導致血液中形成稱作脂蛋白X之異常脂質顆粒。脂蛋白X係藉由使膽汁脂質從肝臟回流至血液中而形成且未結合至LDL受體以像正常LDL一樣將膽固醇遞送至全身的細胞。脂蛋白X使得肝臟膽固醇產生增加五倍且阻止脂蛋白顆粒由肝臟從血液正常移除。

一般定義

【0074】除非另有定義，否則本文所使用的所有技術及科學術語具有與本發明所屬技術的一般技術人員通常所理解相同的含義。

【0075】如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非上下文清楚地另作指明，否則單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，提及「一方法」時包括一或多種方法、及/或本文所描述及/或熟習此項技術者在閱讀本揭示內容後當明瞭之類型之步驟。

【0076】如本文所用，術語「基線」或「投與前基線」係指在研究開始時收集之資訊或用於與後續資料比較之初始已知值。基線係可測量條件之初始測量值，其在早期時間點採用且用於經時比較以尋找可測量條件之變化。例如，藥物投與前(基線)及藥物投與後患者中之血清膽酸濃度。基線係觀察結果或值，其代表可測量品質之正常或開始水準，用於與代表對干預或環境刺激之反應之值之比較。基線係研究中的參與者接受實驗試劑或干預或陰性對照前的時間「零」。例如，「基線」在一些情況下可指1)剛剛在臨床研究開始之前的可測量量之狀態或2)剛剛在將投與至患者的劑量或組合物從第一劑量或組合物改變為第二劑量或組合物之前之可測量量之狀態。

【0077】如本文所用，術語「含量」及「濃度」可互換使用。例如，「高血清膽紅素含量」可或者係片語「高血清膽紅素濃度」。

【0078】如本文所用，術語「標準化」或「正常範圍」指示在對應於健康個體之範圍內之年齡特定值(亦即正常或標準化值)。例如，片語「血清膽紅素濃度在三週內標準化」意指血清膽紅素濃度落入於此項技術中已知的範圍內以對應於三週內健康個體之範圍(亦即在正常範圍內而不是例如升高之範圍)。在各種實施例中，標準化血清膽紅素濃度為約0.1 mg/dL至約1.2 mg/dL。在各種實施例中，標準化血清膽酸濃度為約0 μmol/L至約25 μmol/L。

【0079】如本文所用，術語「ITCHRO(OBS)」及「ITCHRO」(或者「ItchRO(Pt)」)可互換使用，其中限定為ITCHRO(OBS)量表用於測量未滿18歲的兒童中搔癢之嚴重度且ITCHRO量表用於測量至少18歲成人中搔癢之嚴重度。因此，在關於成人患者提及ITCHRO(OBS)量表之情況下，ITCHRO量表係所指示的量表。類似地，每當關於兒童患者提及ITCHRO量表時，ITCHRO(OBS)量表通常係所指示的量表(允許一些年長兒童將其自身分數報告為ITCHRO分數。ITCHRO(OBS)量表在0至4之範圍內及ITCHRO量表在0至10之範圍內。

【0080】如本文所用，術語「膽酸(bile acid/bile acids)」包括在動物(例如人類)之膽汁中發現的類固醇(及/或其羧酸根陰離子)及其鹽，包括(以非限制性實例說明之)膽酸、膽酸鹽、去氧膽酸、去氧膽酸鹽、豬去氧膽酸、豬去氧膽酸鹽、甘膽酸、甘膽酸鹽、牛膽酸、牛膽酸鹽、鵝去氧膽酸(chenodeoxycholic acid)、熊去氧膽酸、熊二醇、牛磺熊去氧膽酸(tauroursodeoxycholic acid)、甘胺熊去氧膽酸(glycoursodeoxycholic

acid)、7-B- 甲基膽酸、甲基石膽酸、鵝去氧膽酸鹽(chenodeoxycholate)、石膽酸、石膽酸鹽及類似者。牛膽酸及/或牛膽酸鹽在本文中稱為TCA。對於本文所使用的膽酸之任何參考包括對於膽酸、一種及唯一一種膽酸、一或多種膽酸、或至少一種膽酸之參考。因此，除非另有指示，否則術語「膽酸」、「膽鹽」、「膽酸/鹽」、「膽酸」、「膽鹽」及「膽酸/鹽」在本文中可互換使用。對於本文所使用的膽酸之任何參考包括對於膽酸或其鹽之參考。此外，醫藥上可接受之膽酸酯視需要用作本文所述的「膽酸」，例如結合至胺基酸(例如甘胺酸或牛磺酸)之膽酸/鹽。其他膽酸酯包括(例如)經取代或未經取代之烷基酯、經取代或未經取代之雜烷基酯、經取代或未經取代之芳基酯、經取代或未經取代之雜芳基酯或類似者。例如，術語「膽酸」包括分別與甘胺酸或牛磺酸結合之膽酸：甘膽酸酯及牛磺膽酸酯(及其鹽)。對於本文所述的膽酸之任何參考包括對於天然或合成製備的相同化合物之參考。此外，應理解，對於本文所使用的組分(膽酸或其他方式)之任何單數參考包括對於一種及唯一一種、一或多種、或至少一種此類組分之參考。相似地，除非另外註明，否則對於本文所使用的組分之任何複數參考包括對於一種及唯一一種、一或多種、或至少一種此類組分之參考。

【0081】 術語「受試者(subject)」、「患者(patient)」、「參與者(participant)」或「個體(individual)」在本文中可互換使用且係指例如罹患本文所述的病症之哺乳動物及非哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類別的任何成員：人類、非人類的靈長類動物(諸如黑猩猩)、及其他猿及猴物種；農場動物，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括啮齒動物，諸如大鼠、小鼠及天

竺鼠、及類似者。非哺乳動物之實例包括(但不限於)鳥類、魚類及類似者。在本文所提供的方法及組合物之一個實施例中，該哺乳動物係人類。

【0082】 如本文所用，術語「約」包括在所述值的10%以內的任何值。

【0083】 如本文所用，術語「組合物」包括組合物及如本文所述的方法中投與的組合物之揭示。此外，在一些實施例中，本發明之組合物係或包含「調配物」(即一種如本文所述的口服劑型或直腸劑型)。

【0084】 如本文所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」及其他語法等效物包括減輕、抑制或減少症狀、減少或抑制疾病或病症症狀之嚴重度、減少疾病或病症症狀之發病率、減少或抑制疾病或病症症狀之復發、延遲疾病或病症症狀之發作、延遲疾病或病症症狀之復發、緩和或改善疾病或病症症狀、改善症狀之根本病因、抑制疾病或病症，例如遏制疾病或病症之發展、緩解疾病或病症、引起疾病或病症之消退、緩解由疾病或病症引起之病症、或阻止疾病或病症之症狀。該等術語進一步包括達成治療益處。治療益處意指消除或改善所治療的基礎疾患、及/或消除或改善與基礎疾患相關之生理症狀中之一者或多者使得在患者中觀察到改良。

【0085】 如本文所用，術語「有效量」或「治療有效量」係指所投與的至少一種試劑(例如治療活性劑)之足夠量，其達成受試者或個體中期望結果，例如以在某種程度上緩解所治療疾病或病症之一或多種症狀。在某些情況下，結果係減少及/或緩解疾病之徵兆、症狀或病因、或生物系統之任何其他期望改變。在某些情況下，用於治療用途之「有效量」係包含如本文所述的試劑之組合物之提供疾病之臨床顯著減少所需之量。在任何個別情況下，使用任何適宜技術諸如劑量遞增研究來確定適宜「有效」

量。在一些實施例中，ASBTI之「治療有效量」或「有效量」係指ASBTI之治療受試者或個體中膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之足夠量。

【0086】 如本文所用，術語「投與 (administer/administering/administration)」及類似者係指可用於實現將試劑或組合物遞送至生物作用之所需部位之方法。此等方法包括(但不限於)經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內、血管內或輸注)、局部及直腸投與。視需要與本文所述的試劑及方法一起使用的投與技術參見來源例如 Goodman 及 Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 最新版; Pergamon; 及 Remington, *Pharmaceutical Sciences* (最新版), Mack Publishing Co., Easton, Pa, 其等均出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，本文所述的試劑及組合物經口投與。

【0087】 術語「ASBT抑制劑」係指抑制頂端鈉依賴型膽汁轉運或任何恢復性膽鹽轉運之化合物。術語頂端鈉依賴型膽汁轉運蛋白(ASBT)可與術語迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)互換使用。

【0088】 與本發明之組合物結合使用的片語「醫藥上可接受」係指生理上耐受且通常在投與至哺乳動物(例如人類)時不會產生不利反應之此類組合物之分子實體及其他成分。較佳地，如本文所用，術語「醫藥上可接受」意指由聯邦或州政府監管機構批准或列於美國藥典或用於哺乳動物，且更特別是人類中之其他公認藥典中。

【0089】 在各種實施例中，本文所述的醫藥上可接受之鹽包括(以非限制性實例說明之)硝酸鹽、氯化物、溴化物、磷酸鹽、硫酸鹽、乙酸鹽、六氟磷酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、苯甲酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、

次水楊酸鹽(subsalicylate)、馬來酸鹽、月桂酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、氨基磺酸鹽(amsonate)、雙羥萘酸鹽(pamoate)、對甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽及類似者。此外，醫藥上可接受之鹽包括(以非限制性實例說明之)鹼土金屬鹽(例如鈣或鎂)、鹼金屬鹽(例如鈉依賴型或鉀)、鉍鹽及類似者。

【0090】 如本文所用，術語「禁食狀態」定義為其中個體已完全消化且吸收最後一餐，且個體的胰島素含量處於低或基線水準之狀態。在一些實施例中，禁食狀態定義為18歲或以上的個體不消耗任何食物至少4小時之狀態。在一些實施例中，禁食狀態定義為兒童個體不消耗任何食物至少2小時之狀態。在一些實施例中，禁食狀態定義為餐前約30分鐘之狀態。

【0091】 如本文所用，禁食患者定義為尚未吃過任何食物的患者，亦即，在投與ASBTI前至少4小時(對於18歲或以上的個體)或在投與ASBTI前至少2小時(對於兒童個體)及在投與ASBTI後至少30分鐘已禁食。該ASBTI視需要在禁食期期間與水投與，且可隨意允許水。

【0092】 如本文所用，耐受性係指患者可耐受藥物之不良效應之程度。在某些實施例中，胃腸道(GI)耐受性係指患者可耐受GI不良效應之程度。在一些實施例中，GI耐受性之改良包括減少、最小化、預防、改善或消除一或多個GI不良效應。

膽酸

【0093】 膽汁含有水、電解質及許多有機分子，包括膽酸、膽固醇、磷脂及膽紅素。膽汁從肝臟分泌且儲存在膽囊中，且於膽囊收縮時，由於脂肪膳食之攝入，膽汁通過膽管進入腸中。膽酸/鹽對於小腸中脂肪

及脂溶性維生素之消化及吸收而言很關鍵。成年人類每天產生400至800 mL膽汁。膽汁之分泌可視為在兩個階段中產生。最初，肝細胞分泌膽汁進入小管中，其從該小管流入膽管中且此種肝膽汁含有大量之膽酸、膽固醇及其他有機分子。然後，隨著膽汁流過膽管，其藉由添加來自導管上皮細胞之水狀富含碳酸氫酯之分泌物來修飾。膽汁在膽囊中儲存期間經濃縮，通常係五倍。

【0094】 在空腹期間，膽汁之流量最低，且其大部分被轉入膽囊中以進行濃縮。當來自攝入膳食之食糜(chyme)進入小腸時，酸及部分消化的脂肪及蛋白質刺激膽囊收縮素及分泌素之分泌，其二者對於膽汁之分泌及流動而言均很重要。膽囊收縮素(膽囊 = 膽囊及激肽 = 移動)係刺激膽囊及總膽管之收縮，導致將膽汁遞送至腸中之激素。膽囊收縮素之釋放之最有效刺激係十二指腸中存在脂肪。分泌素係應對十二指腸中之酸而分泌之激素，且其模擬膽管細胞分泌碳酸氫酯及水，此擴增膽汁體積且增加其流出進入腸中。

【0095】 膽酸/鹽係膽固醇之衍生物。將作為膳食之一部分攝入或衍生自肝合成之膽固醇在肝細胞中轉化成膽酸/鹽。此類膽酸/鹽之實例包括膽酸及鵝去氧膽酸，其然後結合至胺基酸(諸如甘胺酸或牛磺酸)以產生活性地分泌至小管(cannaliculi)中之結合形式。人類中最豐富之膽鹽係膽酸鹽及去氧膽酸鹽，且其通常與甘胺酸或牛磺酸結合以分別產生甘膽酸酯或牛磺膽酸酯。

【0096】 游離膽固醇幾乎不溶於水性溶液中，然而，在膽汁中，其因膽酸/鹽及脂質之存在而變成可溶性。膽酸/鹽之肝合成佔人體膽固醇分解的大部分。在人類中，每天約500 mg膽固醇轉化為膽酸/鹽且在膽汁中

消除。因此，分泌進入膽汁中係用於消除膽固醇之主要途徑。每天大量之膽酸/鹽分泌進入腸中，但僅相對少量從人體損失。此係因為將遞送至十二指腸之約95%之膽酸/鹽藉由稱為「腸肝再循環」之過程被吸收回至迴腸內的血液中。

【0097】 來自迴腸之靜脈血直接進入門靜脈中，且因此穿過肝臟之竇。肝細胞極有效地從竇狀血液提取膽酸/鹽，且很少逸出健康肝臟進入全身性循環中。然後將膽酸/鹽輸送穿過肝細胞以再分泌至小管中。此種腸肝再循環之淨效應係在單個消化期期間將每個膽鹽分子再使用約20次(經常是兩次或三次)。膽汁生物合成代表膽固醇之主要代謝命運，佔平均成人在代謝過程中消耗的約800 mg/天之膽固醇的一半以上。相比之下，類固醇激素生物合成每天僅消耗約50 mg之膽固醇。每天需要遠超過400 mg之膽鹽且分泌至腸中，且此係藉由再循環膽鹽來達成。分泌至小腸之上部區域中之大部分膽鹽連同其在小腸之下端乳化之膳食脂質一起被吸收。將其從膳食脂質分離且返送至肝臟以進行再使用。因此，再循環使得每天分泌20至30 g膽鹽進入小腸中。

【0098】 膽酸/鹽係兩性，其中膽固醇衍生部分同時含有疏水性(脂溶性)及極性(親水性)部分而胺基酸結合物一般係極性且親水性。此種兩性性質使得膽酸/鹽進行兩種重要功能：脂質聚集體之乳化及脂質在水性環境中之溶解及輸送。膽酸/鹽對膳食脂肪之顆粒具有清潔劑作用，此導致脂肪球分解或被乳化。乳化很重要，因為其大大增加可藉由無法進入脂質液滴內部的脂酶消化的脂肪之表面積。此外，膽酸/鹽係脂質載體且能夠藉由形成膠束來溶解許多脂質且對於脂溶性維生素之輸送及吸收而言至關重要。

【0099】 如本文所用，術語「非全身性」或「最低吸收」係指所投與化合物之低全身性生物利用度及/或吸收。在一些實施例中，非全身性化合物係實質上不被全身性地吸收之化合物。在一些實施例中，本文所述的ASBTI組合物遞送ASBTI至遠端迴腸、結腸及/或直腸且為非全身性(例如ASBTI之實質部分未被全身性地吸收)。在一些實施例中，非全身性化合物之全身性吸收係所投與劑量(重量%或莫耳%)之<0.1%、<0.3%、<0.5%、<0.6%、<0.7%、<0.8%、<0.9%、<1%、<1.5%、<2%、<3%或<5%。在一些實施例中，非全身性化合物之全身性吸收係所投與劑量之<10%。在一些實施例中，非全身性化合物之全身性吸收係所投與劑量之<15%。在一些實施例中，非全身性化合物之全身性吸收係所投與劑量之<25%。在一種替代方法中，非全身性ASBTI係具有相對於全身性ASBTI(例如化合物100A、100C)之全身性生物利用度更低之全身性生物利用度之化合物。在一些實施例中，本文所述的非全身性ASBTI之生物利用度係全身性ASBTI(例如化合物100A、100C)之生物利用度之<30%、<40%、<50%、<60%或<70%。

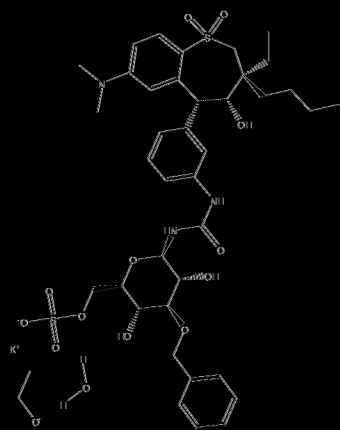
【0100】 在另一種替代方法中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<10%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<20%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<30%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<40%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<50%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<60%的所投與劑量之ASBTI。在一

些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<70%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，全身性吸收係以任何適宜方式測定，包括總循環量、投與後清除的量或類似者。

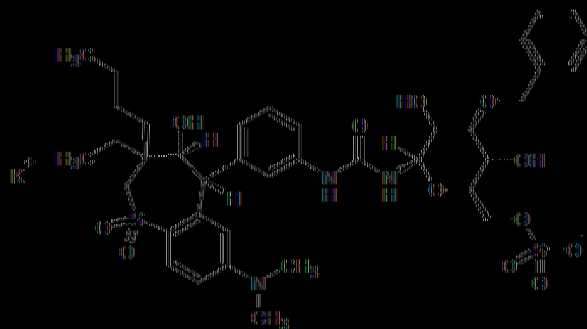
ASBT抑制劑

【0101】 在本發明方法之各種實施例中，向個體投與ASBT抑制劑。ASBT抑制劑(ASBTI)減少或抑制遠端胃腸(GI)道(包括遠端迴腸、結腸及/或直腸)中之膽酸循環。頂端鈉依賴型膽酸轉運之抑制中斷膽酸之腸肝循環且導致更多膽酸排泄於糞便中，從而導致全身性地降低膽酸含量，由此減少膽酸介導之肝損壞及相關效應及併發症。在某些實施例中，該等ASBTI係經全身性吸收。在某些實施例中，該等ASBTI係非經全身性吸收。在一些實施例中，本文所述的ASBTI經修飾或經取代為非全身性。

【0102】 在某些實施例中，本文所述的化合物具有一或多個對掌性中心。因此，本文設想所有立體異構體。在各種實施例中，本文所述的化合物係以光學活性或外消旋形式存在。應理解，本發明之化合物包括外消旋、光學活性、區域異構及立體異構形式或其組合，其具有治療上有用之本文所述的特性。以任何適宜方式來達成光學活性形式之製備，包括(以非限制性實例說明之)藉由通過再結晶技術來解析外消旋形式、藉由從光學活性起始材料合成、藉由對掌性合成、或藉由使用對掌性固定相之層析分離。在一些實施例中，一或多種異構體之混合物用作本文所述的治療化合物。在某些實施例中，本文所述的化合物具有一或多個對掌性中心。藉由任何手段來製備此等化合物，包括對映異構體及/或非對映異構體之混合物之對映立體選擇性合成及/或分離。化合物及其異構體之解析係藉由任何手段達成，包括(以非限制性實例說明之)化學製程、酵素製程、分級



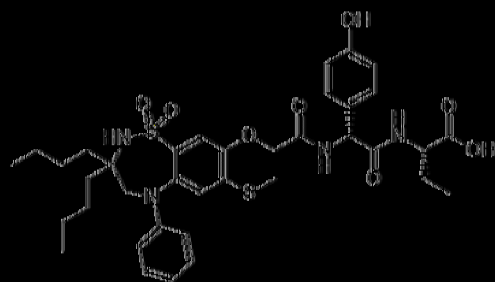
或



(LUMI-

002 ; SEP626 ; SAR548304 ; 伏裡西巴特鉀)或其替代性醫藥上可接受之鹽。

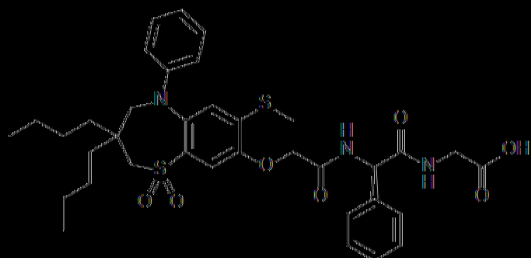
[0107] 在各種實施例中，該 ASBTI 係



(奧德西巴特 ; AZD8294 ; WCI010706 ;

AR-H064974 ; SCHEMBL946468 ; A4250 ; 1,1-二側氧基-3,3-二甲基-5-苯基-7-甲基硫代-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-羧基丙基)胺甲醯基]-4-經基苯基}胺甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氟-1,2,5-苯并噻二嗪(奎呼)或其醫藥上可接受之鹽。

[0108] 在各種實施例中，該 ASBTI 係

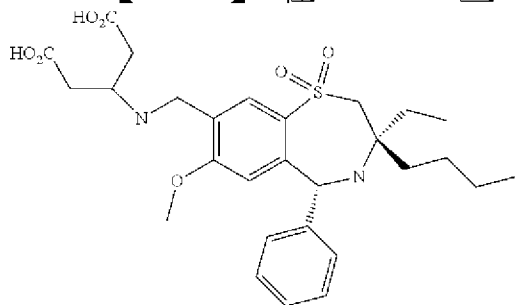


(依洛西巴特 ; 2-[[2(R)-2-[[2-[(3,3-

二甲基-7-甲基硫基-1,1-二側氧基-5-苯基-2,4-二氟-1,2,5-苯并噻二嗪(奎呼-8-基)氧基]乙醯基]胺基]-2-苯基乙醯基]胺基]乙酸)或其醫藥上可接受之鹽。

第 31 頁(發明說明書)

【0109】在一些實施例中，該 ASBTI 係



(GSK2330672；利奈西巴特(linerixibat)；

3-((((3R,5R)-3-丁基-3-乙基-7-(甲基氧基)-1,1-二氧基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噻氮呼-8-基)甲基)胺基)戊二酸)或其醫藥上可接受之鹽。

【0110】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之 ASBTI 係馬拉裡西巴特(例如以氫馬拉裡西巴特的形式)、伏裡西巴特(例如以伏裡西巴特鉀的形式)或奧德西巴特(A4250)或其醫藥上可接受之鹽。

【0111】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之 ASBTI 係馬拉裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0112】在一些實施例中，在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之 ASBTI 係伏裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0113】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之 ASBTI 係奧德西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0114】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之 ASBTI 係依洛西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0115】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之 ASBTI 係 GSK2330672 或其醫藥上可接受之鹽。

【0116】在一些實施例中，該 ASBTI 可包括不同 ASBTI 之混合物；例如，該 ASBTI 可為包含馬拉裡西巴特、伏裡西巴特、奧德西巴特、GSK2330672、依洛西巴特或其各種組合之組合物。

用於治療膽汁鬱積及最小化胃腸道不良效應之方法

【0117】 本文提供一種用於治療患有肝病的個體中之膽汁鬱積之方法。該方法包括對需要治療的個體投與頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑 (ASBTI)。該 ASBTI 係馬拉裡西巴特或伏裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。該 ASBTI 係以約 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約 1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 之量投與。

【0118】 本文提供一種用於治療有需要個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括在攝入食物之前向該個體投與治療有效量之 ASBTI，其中該個體經歷與 ASBTI 之投與相關之一或多種副作用之頻率及/或嚴重度之降低。該方法包括在攝入食物之前向需要治療的個體投與 ASBTI。在某些實施例中，該 ASBTI 係馬拉裡西巴特或伏裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。該 ASBTI 係以約 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約 1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 之量投與。

【0119】 本文提供一種於有需要個體中減少、最小化、預防、改善或消除與投與 ASBTI 相關之一或多種副作用之方法，該方法包括在攝入食物之前向該個體投與治療有效量之 ASBTI。在某些實施例中，與當 ASBTI 係在攝入食物之後、與食物同時或與食物混合投與時之副作用相比，與 ASBTI 之投與相關之該一或多種副作用經減少、最小化、預防、改善或消除。

【0120】 在某些實施例中，該一或多種副作用係腹瀉、稀便、噁心、胃腸疼痛、腹部疼痛、痙攣 (cramping)、肛門直腸不適或其組合。

【0121】 在某些實施例中，該 ASBTI 係在禁食狀態下向個體投與。在某些實施例中，該 ASBTI 係在攝入食物之前少於約 1 分鐘、少於約 5 分鐘、少於約 10 分鐘、少於約 15 分鐘、少於約 20 分鐘、少於約 30 分鐘或少於約 60 分鐘投與。在某些實施例中，該 ABSTI 係在攝入食物之前隨即投

與。

【0122】 在各種實施例中，該肝病係膽汁鬱積性肝病。在一些實施例中，該肝病係PFIC、ALGS、PSC、膽道閉鎖、妊娠肝內膽汁鬱積、PBC、上述任何膽汁鬱積性肝病或其各種組合。

【0123】 在某些實施例中，該膽汁鬱積性肝病係進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)、PFIC 1型、PFIC 2型、PFIC 3型、阿拉吉歐症候群、杜賓-強森二氏症候群、膽道閉鎖、葛西術後膽道閉鎖、肝臟移植後膽道閉鎖、肝臟移植後膽汁鬱積、肝臟移植後相關肝病、腸衰竭相關肝病、膽酸介導之肝損傷、兒童原發性硬化性膽管炎、MRP2缺陷症候群、新生兒硬化性膽管炎、兒童阻塞性膽汁鬱積、兒童非阻塞性膽汁鬱積、兒童肝外膽汁鬱積、兒童肝內膽汁鬱積、兒童原發性肝內膽汁鬱積、兒童繼發性肝內膽汁鬱積、良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)、BRIP 1型、BRIC 2型、BRIC 3型、全靜脈營養相關膽汁鬱積、副腫瘤性膽汁鬱積、斯托弗症候群、藥物相關膽汁鬱積、感染相關膽汁鬱積、或膽結石病。在一些實施例中，該膽汁鬱積性肝病係兒童形式之肝病。在一些實施例中，該個體患有娠膽肝內膽汁鬱積(ICP)。

【0124】 在某些實施例中，膽汁鬱積性肝病之特徵係一或多種選自以下之症狀：黃疸、瘙癢、肝硬化、高膽血症、新生兒呼吸性窘迫症候群、肺炎、膽酸之血清濃度增加、膽酸之肝臟濃度增加、膽紅素之血清濃度增加、肝細胞損傷、肝疤痕化、肝臟衰竭、肝腫大、黃瘤、吸收不良、脾腫大、腹瀉、胰臟炎、肝細胞壞死、巨細胞形成、肝細胞癌、胃腸出血、門靜脈高血壓、聽力損失、疲勞、食慾減退、厭食、異常氣味、小便黃赤、糞便變淺色、脂肪痢、成長不良及/或腎衰竭。

【0125】 在各種實施例中，該肝病係PFIC 2且該個體具有*ABCB11* 基因之非截短突變。在各種實施例中，*ABCB11* 基因之非截短突變係錯義突變。在各種實施例中，該錯義突變可選自列於Byrne等人，「Missense Mutations and Single Nucleotide Polymorphisms in *ABCB11* Impair Bile Salt Export Pump Processing and Function or Disrupt Pre-Messenger RNA Splicing」，*Hepatology*，49:553-567 (2009)中之其等突變之一，該案係出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。

【0126】 在各種實施例中，該個體患有與BSEP缺乏相關之病症、由BSEP缺乏引起之病症或部分由BSEP缺乏引起之病症。在某些實施例中，與BSEP缺乏相關之病症、由BSEP缺乏引起之病症或部分由BSEP缺乏引起之病症係新生兒肝炎、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、PFIC 2、良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)、妊娠肝內膽汁鬱積(ICP)、藥物誘導之膽汁鬱積、口服避孕藥誘導之膽汁鬱積、膽道閉鎖或其組合。

【0127】 在各種實施例中，該患者係年齡0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18歲以下的兒童患者。在某些實施例中，該兒童個體係新生兒、早產新生兒、嬰兒、幼兒、學齡前兒童(preschooler)、學齡期兒童(school-age child)、青春期前兒童(pre-pubescent child)、青春期後兒童(post-pubescent child)、青少年或18歲以下的青少年)。在一些實施例中，該兒童個體係新生兒、早產新生兒、嬰兒、幼兒、學齡前兒童或學齡期兒童。在一些實施例中，該兒童個體係新生兒、早產新生兒、嬰兒、幼兒或學齡前兒童。在一些實施例中，該兒童個體係新生兒、早產新生兒、嬰兒或幼兒。在一些實施例中，該兒童個體

係新生兒、早產新生兒或嬰兒。在一些實施例中，該兒童個體係新生兒。在一些實施例中，該兒童個體係嬰兒。在一些實施例中，該兒童個體係幼兒。在各種實施例中，該兒童患者患有PFIC 2、PFIC 1或ALGS。在一些實施例中，該患者係年滿18、20、30、40、50、60或70歲的成人。在一些患者中，該成人患者患有PSC。在一些實施例中，該兒童患者患有導致低於正常生長、身高或體重之任何兒童膽汁鬱積性病徵。

【0128】 在某些實施例中，本發明之方法包括治療有效量之ASBTI之非全身性投與。在某些實施例中，該等方法包括使有需要的個體之胃腸道(包括遠端迴腸及/或結腸及/或直腸)與ASBTI接觸。在各種實施例中，本發明之方法導致腸內膽酸之減少、或對由膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病引起的肝細胞或腸結構之損壞之減少。

【0129】 在各種實施例中，本發明之方法包括將治療有效量之本文所述的任何ASBTI遞送至個體的迴腸或結腸。

【0130】 在各種實施例中，本發明之方法包括減少膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病對肝細胞或腸道結構或細胞之損壞，包括投與治療有效量之ASBTI。在某些實施例中，本發明之方法包括透過向有需要個體投與治療有效量之ASBTI來減少腸內膽酸/膽鹽。

【0131】 在一些實施例中，本發明之方法可在向個體投與任何本文所述化合物後抑制膽鹽循環。在一些實施例中，本文所述的ASBTI係在投與後被全身性吸收。在一些實施例中，本文所述的ASBTI不被全身性吸收。在一些實施例中，本文中ASBTI係向個體經口投與。在一些實施例中，本文所述的ASBTI係遞送及/或釋放於個體的遠端迴腸中。

【0132】 在各種實施例中，使個體的遠端迴腸與ASBTI (例如任何

本文所述的ASBTI)接觸抑制膽酸再吸收且增加遠端迴腸及/或結腸及/或直腸中L細胞附近膽酸/鹽之濃度，由此減少腸內膽酸、降低血清及/或肝膽酸含量、減少整體血清膽酸負載、及/或減少由膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病引起的對迴腸結構之損壞。在不受限於任何特定理論下，降低血清及/或肝膽酸含量改善高膽血症及/或膽汁鬱積性疾病。

【0133】 本文所述的化合物之投與可以任何適宜方式來達成，包括(以非限制性實例說明之)藉由口腔、腸道、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、口頰、局部、直腸或經皮投與途徑。本文所述的任何化合物或組合物可以適合於治療新生兒或嬰兒之方法或調配物之方法來投與。本文所述的任何化合物或組合物可以口服調配物(例如固體或液體)投與以治療新生兒或嬰兒。本文所述的任何化合物或組合物可在攝入食物之前與食物一起或在攝入食物之後投與。

【0134】 在某些實施例中，投與本文所述的化合物或包含本文所述的化合物之組合物以用於預防性及/或治療性治療。在治療應用中，將組合物以足以治癒或至少部分阻止疾病或病症之症狀之量向已經罹患疾病或病症的個體投與。在各種情況下，有效用於此用途之量取決於疾病或病症之嚴重度及病程、既往療法、個體的健康狀態、體重、及對藥物之反應、及主治醫師的判斷。

【0135】 在預防應用中，可向易罹患特定疾病、疾患或病症或另外處於特定疾病、疾患或病症風險中之個體投與本文所述的化合物或含有本文所述的化合物之組合物。在此用途之某些實施例中，所投與的化合物之精確量取決於個體的健康狀態、體重及類似者。此外，在一些情況下，當本文所述的化合物或組合物係向個體投與時，用於此用途之有效量取決於

疾病、疾患或病症之嚴重度及病程、既往療法、個體的健康狀態及對藥物之反應、及主治醫師的判斷。

【0136】 在本發明方法之某些實施例中，其中在投與所選劑量之本文所述的化合物或組合物後，個體的病症在醫生判斷下沒有改良，本文所述的化合物或組合物之投與視需要經常性地投與，亦即一段較長時間(包括整個個體壽命)以便改善或另外控制或限制個體的疾患、疾病或病症之症狀。

【0137】 在本發明方法之某些實施例中，所給藥劑之有效量根據許多因素中的一種或多種諸如特定化合物、疾病或病症及其嚴重度、需要治療的個體或宿主之一致性(例如體重)而改變，且根據圍繞於該病例之特定情況(包括(例如)所投與的特定試劑、投與途徑、所治療的病症及所治療的個體或宿主)來確定。在一些實施例中，所投與的劑量包括彼等高至最大可耐受劑量者。在一些實施例中，所投與的劑量包括彼等高至新生兒或嬰兒之最大可耐受劑量者。

【0138】 在本發明方法之各種實施例中，以單次劑量或同時(或在一段短時間內)或以適宜間隔(例如以每天兩個、三個、四個或更多個子劑量)投與的多次劑量方便地呈現期望劑量。在各種實施例中，ASBTI之單次劑量係每6小時、每12小時、每24小時、每48小時、每72小時、每96小時、每5天、每6天或每週投與一次。在一些實施例中，ASBTI之總單次劑量在下文所述的範圍內。

【0139】 在本發明方法之各種實施例中，在其中患者的狀態確實改良之情況下，根據醫生的判斷，視需要連續給藥ASBTI；或者，所投與藥物之劑量暫時減少或暫時暫停一段特定時間(亦即「藥物假期」)。藥物假

期之長度視需要在2天至1年之間變化，包括(僅舉例而言) 2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。藥物假期期間的劑量減少包括原劑量的10%至100%，包括(僅舉例而言)原劑量的10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些實施例中，ASBTI之總單次劑量在下文所述的範圍內。

【0140】 一旦發生患者的病症之改良，必要時投與維持劑量。隨後，投與之劑量或頻率或二者依症狀降低至保留改良之疾病、疾患或病症之程度。在一些實施例中，患者在症狀之任何復發時需要長期間歇性治療。

【0141】 在某些情況下，存在許多關於個別治療方案之變數，且與此等推薦值之大量偏移被視為在本文所述的範疇內。本文所述的劑量視需要根據許多變數(諸如(以非限制性實例說明之)所使用的化合物之活性、待治療的疾病或病症、投與模式、個別個體之需求、所治療的疾病或病症之嚴重度及從業人員的判斷)而改變。

【0142】 此類治療方案之毒性及治療功效視需要藉由在細胞培養物或實驗動物中之醫藥程序來測定，包括(但不限於)測定LD₅₀ (使群體的50%致死之劑量)及ED₅₀ (在群體的50%中治療有效之劑量)。毒性及治療效應之間的劑量比率係治療指數且其可表示為LD₅₀與ED₅₀間之比率。以展現高治療指數之化合物為較佳。在某些實施例中，將從細胞培養檢定及動物研究獲得之資料用於調配用於人類中之劑量範圍。在特定實施例中，

本文所述的化合物之劑量位於包括ED₅₀且毒性最小之循環濃度範圍內。該劑量視需要在此範圍內改變，取決於所使用的劑型及所使用的投與途徑。

【0143】 在某些實施例中，所使用或所投與的組合物包含吸收抑制劑、載劑、及膽固醇吸收抑制劑、腸內分泌肽、肽酶抑制劑、擴散劑 (spreading agent) 及潤濕劑中之一者或多者。

【0144】 在本發明方法之一些實施例中，用於製備口服劑型或經口投與之組合物包含吸收抑制劑、口服適宜載劑、可選膽固醇吸收抑制劑、可選腸內分泌肽、可選肽酶抑制劑、可選擴散劑及可選潤濕劑。在某些實施例中，經口投與之組合物喚起肛門直腸反應。在特定實施例中，肛門直腸反應係結腸及/或直腸(例如，在L細胞中，結腸、迴腸、直腸或其組合之上皮層)中之細胞分泌一或多種腸內分泌肽之增加。在一些實施例中，該肛門直腸反應持續至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時。在其他實施例中，該肛門直腸反應持續一段介於24小時與48小時之時間，而在其他實施例中，該肛門直腸反應持續一段長於48小時之時間。

劑量

【0145】 在各種實施例中，該ASBTI係馬拉裡西巴特或伏裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0146】 在各種實施例中，該ASBTI係在攝入食物之前向個體投與。

【0147】 在各種實施例中，ASBTI投與至患者之功效及安全性係藉由測定7 α -羥基-4-膽甾烯-3-酮(7 α C4)之血清含量、sBA濃度、7 α C4與sBA之比率(7 α C4:sBA)、血清結合膽紅素濃度、血清自分泌運動因子

(autotaxin)濃度、血清膽紅素濃度、血清總膽固醇濃度、血清LDL-C濃度、血清ALT濃度、血清AST濃度或其組合來監測。在各種實施例中，ASBTI投與之功效係藉由監測觀察者報告的癢報告結果(ITCHRO(OBS))分數、HRQoL (例如PedsQL)分數、CSS分數、黃瘤分數、身高Z分數、體重Z分數或其各種組合來測定。在各種實施例中，該方法包括監測7 α -羥基-4-膽甾烯-3-酮(7 α C4)之血清含量、sBA濃度、7 α C4與sBA之比率(7 α C4:sBA)、血清結合膽紅素濃度、血清總膽固醇濃度、血清LDL-C濃度、血清自分泌運動因子濃度、血清膽紅素濃度、血清ALT濃度、血清AST濃度或其組合。在各種實施例中，該方法包括監測觀察者報告的癢報告結果(ITCHRO(OBS))分數、體重Z分數、HRQoL (例如PedsQL)分數、黃瘤分數、CSS分數、身高Z分數或其各種組合。

【0148】 在一些實施例中，該ASBTI係以約或至少約0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、85 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、360 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、380 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、560 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、880 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或2,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之劑量投與。在各種實施例中，該ASBTI係以不超過約1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、6

$\mu\text{g}/\text{kg}$ 、7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、85 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、360 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、380 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、560 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、880 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2,000、或2,100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之劑量投與。在各種實施例中，該ASBTI係以約或至少約0.5 mg/天、1 mg/天、2 mg/天、3 mg/天、4 mg/天、5 mg/天、6 mg/天、7 mg/天、8 mg/天、9 mg/天、10 mg/天、11 mg/天、12 mg/天、13 mg/天、14 mg/天、15 mg/天、16 mg/天、17 mg/天、18 mg/天、19 mg/天、20 mg/天、30 mg/天、40 mg/天、50 mg/天、60 mg/天、70 mg/天、80 mg/天、90 mg/天、100 mg/天、150 mg/天、200 mg/天、300 mg/天、500 mg/天、600 mg/天、700 mg/天、800 mg/天、900 mg/天、1000 mg/天之劑量投與。在各種實施例中，該ASBTI係以不大於約1 mg/天、2 mg/天、3 mg/天、4 mg/天、5 mg/天、6 mg/天、7 mg/天、8 mg/天、9 mg/天、10 mg/天、11 mg/天、12 mg/天、13 mg/天、14 mg/天、15 mg/天、16 mg/天、17 mg/天、18 mg/天、19 mg/天、20 mg/天、30 mg/天、40 mg/天、50 mg/天、60 mg/天、70 mg/天、80 mg/天、90 mg/天、100 mg/天、150 mg/天、200 mg/天、300 mg/天、500 mg/天、600 mg/天、700 mg/天、800 mg/天、900 mg/天、1,000 mg/天、1,100 mg/天之劑量投與。

【0149】 在一些實施例中，該ASBTI係以約140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 之劑量投與。在各種實施例中，該ASBTI係以約或至少約0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、360 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、380 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、880 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、900 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、1,100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、1,200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、或1,300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 之劑量投與。在各種實施例中，該ASBTI係以不超過約1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、360 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、380 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、880 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、900 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、1,100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、1,200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、1,300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、或1,400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 之劑量投與。在各種實施例中，該ASBTI係以約0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約10

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約420 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約250至約550 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約900 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約900 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約900 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約900 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、約300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約2,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、或從約400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 。

【0150】在各種實施例中，該ASBTI係以約30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 之劑量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、約0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約1500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、約100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、約5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、約10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、約50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、約300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約2,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、約60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約1200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、約70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、約70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{劑}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約

400 µg/kg/劑、200 µg/kg至約300 µg/kg/劑、或300 µg/kg至約400 µg/kg/劑之劑量投與。

【0151】 在一些實施例中，該SBTI係以約0.5 mg/天至約550 mg/天之劑量投與。在各種實施例中，該ASBTI係以約1 mg/天至約500 mg/天、約1 mg/天至約300 mg/天、約1 mg/天至約200 mg/天、約2 mg/天至約300 mg/天、約2 mg/天至約200 mg/天、約4 mg/天至約300 mg/天、約4 mg/天至約200 mg/天、約4 mg/天至約150 mg/天、約5 mg/天至約150 mg/天、約5 mg/天至約100 mg/天、約5 mg/天至約80 mg/天、約5 mg/天至約50 mg/天、約5 mg/天至約40 mg/天、約5 mg/天至約30 mg/天、約5 mg/天至約20 mg/天、約5 mg/天至約15 mg/天、約10 mg/天至約100 mg/天、約10 mg/天至約80 mg/天、約10 mg/天至約50 mg/天、約10 mg/天至約40 mg/天、約10 mg/天至約20 mg/天、約20 mg/天至約100 mg/天、約20 mg/天至約80 mg/天、約20 mg/天至約50 mg/天、或約20 mg/天至約40 mg/天、或約20 mg/天至約30 mg/天之劑量投與。

【0152】 在一些實施例中，該ASBTI係每天兩次(BID)以約200 µg/kg至約400 µg/kg/劑之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約280 µg/kg/天至約1400 µg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約400 µg/kg/天至約800 µg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約20 mg/天至約50 mg/天之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約5 mg/天至約15 mg/天之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約560 µg/kg/天至約1,400 µg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約700 µg/kg/天至約1,400 µg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約400 µg/kg/天至約800 µg/kg/天之量投與。在一些實施例

中，該ASBTI係以約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約900 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至約600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 之量投與。

【0153】 在各種實施例中，該ASBTI之劑量係第一劑量。在各種實施例中，該ASBTI之劑量係第二劑量。在一些實施例中，該第二劑量大於該第一劑量。在一些實施例中，該第二劑量係比該第一劑量大約或至少約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍(times/fold)。在一些實施例中，該第二劑量係比該第一劑量大不超過約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100或150倍(times/fold)。

【0154】 在各種實施例中，該ASBTI係以上述劑量中的一種或在上文劑量範圍中之一種劑量範圍內每天一次(QD)投與。在各種實施例中，該ASBTI係以上述劑量中的一種或在上文劑量範圍中之一種劑量範圍內每天兩次(BID)投與。在各種實施例中，ASBTI劑量係每天、每隔一天、每週兩次或每週一次投與。

【0155】 在各種實施例中，該ASBTI係定期投與一段約或至少約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或800週之時間。在各種實施例中，該ASBTI係投與不超過約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或1000週。在各種實施例中，該ASBTI係定期投與一段約或至少約0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9或10年之時間。在各種實施例中，該ASBTI係定期投與一段不超過約0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10或15年之時間。

膽汁鬱積性肝病之症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化

【0156】 在上述本發明方法之各種實施例中，ASBTI之投與導致膽汁鬱積性肝病之症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化(亦即患者的病症改良)維持約或至少約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、6個月、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、23個月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、8年、9年或10年。在各種實施例中，症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化包括sBA濃度降低、血清7 α C4濃度增加、7 α C4:sBA比率增加、fBA排泄增加、搔癢減少、血清總膽固醇濃度減少、血清LDL-C膽固醇濃度減少、ALT含量降低、生命品質量表分數增加、與疲勞有關的生命品質量表分數增加、黃瘤分數減少、血清自分泌運動因子濃度降低、生長增加或其組合。在各種實施例中，症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化係相對於基線水準測定。亦即，症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化係在以下之前，相對於該症狀或疾

病相關實驗室量度之變化之測量值來測定：1)改變向個體投與的ASBTI之劑量，2)改變患者所遵循的給藥方案，3)開始ASBTI之投與，或4)為了減少患者中症狀或疾病相關實驗室量度之變化而做出的任何其他各種變動。在各種實施例中，症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化係統計學顯著減少。

【0157】 在各種實施例中，膽汁鬱積性肝病之症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化經測定為症狀之進行性減少或疾病相關實驗室量度之變化持續約或至少約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、6個月、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、23個月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、8年、9年或10年。

【0158】 在一些實施例中，該患者係兒童患者且症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化包括生長之增加或改良。在一些實施例中，生長之增加係相對於基線測定。在各種實施例中，生長之增加經測定為身高Z分數或體重Z分數之增加。在各種實施例中，身高Z分數或體重Z分數之增加係統計學上顯著的。在各種實施例中，身高Z分數、體重Z分數或二者相對於基線增加至少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或0.9。在一些實施例中，身高Z分數、體重Z分數或二者在ASBTI之投與期間進行性增加一段約或至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、48、50、60、70、或72週之時間。

【0159】 在各種實施例中，該ASBTI之投與導致血清 $7\alpha C4$ 濃度增加。在各種實施例中，血清 $7\alpha C4$ 濃度相對於基線增加約或至少約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400或500倍(times/fold)。在各種實施例中，血清 $7\alpha C4$ 濃度相對於基線增加約或至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%或10,000%。

【0160】 在各種實施例中，該ASBTI之投與導致 $7\alpha C4:sBA$ 比率相對於基線增加約或至少約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或10,000倍。

【0161】 在各種實施例中，該ASBTI之投與導致fBA排泄增加。在一些實施例中，該ASBTI之投與導致fBA排泄相對於基線增加約或至少約100%、110%、115%、120%、130%、150%、200%、250%、275%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、1,000%、5,000%、10,000%或15,000%。在各種實施例中，fBA排泄相對於基線增加約或至少約1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、

70、80、90或100倍(fold/times)。在一些實施例中，fBA排泄相對於基線增加約或至少約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 或1,500 μmol 。在各種實施例中，該ASBTI之投與導致fBA排泄之劑量依賴型增加使得較高劑量之ASBTI之投與導致相應更高程度之fBA排泄。在各種實施例中，該ASBTI係以足以導致膽酸分泌相對於基線增加至少約或約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍(fold/times)之劑量投與。

【0162】 在各種實施例中，該ASBTI之投與導致sBA濃度相對於基線降低約或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、31%、35%、40%、45%、50%、55%、57%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

【0163】 在一些實施例中，該ASBTI之投與導致搔癢嚴重度降低。在各種實施例中，搔癢之嚴重度係使用ITCHRO(OBS)分數、ITCHRO分數、CSS分數或其組合來測定。在各種實施例中，該ASBTI之投與導致ITCHRO(OBS)分數相對於基線減少基於1至4之標度計約或至少約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或3。在各種實施例中，該ASBTI之投與導致ITCHRO分數減少基於1至10之標度計約或至少約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或10。在各種實施例中，該ASBTI之投與導致ITCHRO(OBS)分數、ITCHRO分數或二者減少至零。在各種實施例中，該ASBTI之投與導致ITCHRO(OBS)分數或ITCHRO分數減少至1.0或

更小。在各種實施例中，該ASBTI之投與導致CSS分數相對於基線減少約或至少約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或3。在各種實施例中，該ASBTI之投與導致CSS分數減少至零。在各種實施例中，該ASBTI之投與導致CSS分數、ITCHRO(OBS)分數、ITCHRO分數或其組合相對於基線減少約或至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在各種實施例中，在10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的天數觀測到CSS分數、ITCHRO(OBS)分數、ITCHRO分數或其組合相對於基線減小之值。

【0164】 在一些實施例中，與具有較低基線ITCHRO(OBS)分數之患者相比，具有較高基線ITCHRO(OBS)分數之患者證實症狀之更大減少或疾病相關實驗室量度之變化。在一些實施例中，與具有較低基線瘙癢嚴重度分數之患者中之較低減少相比，具有至少2、3或4之基線ITCHRO(OBS)分數或至少4、5、6、7、8、9或10之ITCHRO分數之患者具有症狀之更大減少或疾病相關實驗室量度相對於基線之變化。在各種實施例中，與具有小於4之基線ITCHRO分數之患者相比，具有PSC及至少4之基線ITCHRO分數之患者證實症狀之更大減少或疾病相關實驗室量度之變化。在各種實施例中，該方法包括預測，若患者之基線ITCHRO分數為至少4，則與具有小於4之基線ITCHRO分數之患者相比，患者將具有症狀之更大減少或疾病相關實驗室量度之變化。在各種實施例中，該較低減少係約或小於更大減少的約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、

40%、45%、50%、55%或60%之更大減少。在各種實施例中，在以第一劑量或以第二劑量首次投與ASBTI後，具有在基線時至少4之ITCHRO分數之患者與具有在基線時小於4之ITCHRO分數之患者間之症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化之差異(亦即更大減少與更低減少間)經測定為約或至少約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、6個月、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、23個月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、8年、9年或10年。

【0165】 在各種實施例中，藉由向患者投與ASBTI引起之瘙癢之嚴重度之降低與患者中sBA濃度之降低正相關。在各種實施例中，患者中sBA濃度之更大降低與瘙癢嚴重度之相應更大降低相關。

【0166】 在各種實施例中，該ASBTI之投與導致血清LDL-C濃度相對於基線降低。在一些實施例中，該血清LDL-C濃度相對於基線降低約或至少約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。

【0167】 在一些實施例中，該ASBTI之投與導致血清總膽固醇濃度相對於基線減少。在一些實施例中，該ASBTI之投與導致血清LDL-C含量相對於基線降低。在一些實施例中，血清總膽固醇濃度、血清LDL-C含量

或二者相對於基線降低約或至少約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。在各種實施例中，該ASBTI之投與導致血清總膽固醇濃度、血清LDL-C含量或二者相對於基線降低約或至少約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或50 mg/dL。

【0168】 在各種實施例中，該ASBTI之投與導致血清自分泌運動因子濃度降低。在一些實施例中，該ASBTI之投與導致自分泌運動因子濃度相對於基線降低約或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。

【0169】 在各種實施例中，該ASBTI之投與導致生命品質量表分數或與疲勞有關的生命品質量表分數減少。生命品質量表分數可為與健康有關的生命品質(HRQoL)分數。在一些實施例中，該HRQoL分數係PedsQL分數。在各種實施例中，該ASBTI之投與導致PedsQL分數或與疲勞有關的PedsQL分數相對於基線增加約或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、45%或50%。

【0170】 在各種實施例中，該ASBTI之投與導致黃瘤分數相對於基線減少。在一些實施例中，該黃瘤分數相對於基線減少約或至少約2.5%、5%、10%、15%、20%、35%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

【0171】 在各種實施例中，該ASBTI之投與導致症狀減少或疾病相關實驗室量度之變化約1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8

週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週或1年。

【0172】 在各種實施例中，血清膽紅素濃度在約或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、1個月、5週、6週、7週、8週、2個月、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4個月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週或1年時處於投與前基線水準或正常水準。

【0173】 在各種實施例中，血清ALT濃度在約或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4個月、17週、18個月、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週或1年時處於投與前基線水準或正常水準。在一些實施例中，該ASBTI之投與導致ALT含量相對於基線降低約或至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%。

【0174】 在各種實施例中，血清ALT濃度、血清AST濃度、血清膽紅素濃度、血清結合膽紅素濃度或其各種組合在約或到約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4個月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週或1年時在正常範圍以內或處於投與前基線水準。在各種實施例中，該ASBTI之投與沒有導致血清膽紅素濃度、血清AST濃度、血清ALT濃度、血清鹼性磷酸酶濃度或其一些組合從基線統計學顯著變化一段至少約或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4個月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週或1年之時間。在各種實施例中，對於在基線時具有至少4之ITCHRO分數之成人患者，該ASBTI之投與沒有導致血清結合膽紅素濃度從基線顯著變化一段至少約或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4個月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45

週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週或1年之時間。

【0175】 在本發明上述方法之各種實施例中，該ASBTI之投與導致減少、預防、改善或消除有需要個體中與ASBTI之投與相關之一或多種副作用。在各種實施例中，與當ASBTI係在攝入食物之後、與食物同時或與食物混合投與時之副作用相比，副作用之頻率及/或嚴重度降低。在各種實施例中，該一或多種副作用係腹瀉、稀便、噁心、胃腸疼痛、腹部疼痛、痙攣、肛門直腸不適或其組合。

【0176】 在本發明上述方法之各種實施例中，該ASBTI之投與導致ASBTI之GI耐受性改良。在一些實施例中，與當ASBTI係在進餐時間或在食物攝入後隨即投與時之GI耐受性相比改良。

【0177】 在一些實施例中，與當ASBTI係在進餐時間或在食物攝入後隨即投與時之GI耐受性相比，該GI耐受性改良至少10%、或至少15%、或至少20%、或至少25%、或至少30%、或至少35%、或至少40%、或至少45%、或至少50%、或至少60%、或至少70%。

劑量調節

【0178】 在各種實施例中，該方法包括調節向個體投與的ASBTI之劑量。該調節包括確定在基線時患者之 $7\alpha C4:sBA$ 比率(例如在投與ASBTI之前或在調節(例如增加)ASBTI之劑量之前)，且在以第一劑量投與ASBTI或調節(例如增加)ASBTI之劑量至第二劑量之後進一步確定 $7\alpha C4:sBA$ 比率。若 $7\alpha C4:sBA$ 比率與基線相比沒有增加至少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或10,000倍，則增加該ASBTI之劑量直至該比率相對於基線

增加至少約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或10,000倍。在各種實施例中，增加或減少該ASBTI之劑量以達成且維持特定 $7\alpha C4:sBA$ 比率。

【0179】 在各種實施例中，該調節包括在 $7\alpha C4:sBA$ 比率最初從基線增加至少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或10,000倍且然後開始減小或減小至比基線高小於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或10,000倍或更高倍之情況下，將ASBTI之劑量從第一劑量增加至大於第一劑量之第二劑量。增加該劑量直至與基線相比 $7\alpha C4:sBA$ 比率增加至至少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或10,000倍。

【0180】 在一些實施例中，該調節包括向患者投與第一劑量之ASBTI。若 $7\alpha C4:sBA$ 比率相較於基線沒有增加或增加至少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或10,000倍，則對患者投與高於第一劑量之第二劑量之ASBTI。繼續增加向患者投與之劑量直至 $7\alpha C4:sBA$ 比率相較於基線增加至少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或10,000倍。

【0181】 在各種實施例中，約每日、每兩週、每週、每兩個月、每月、每兩個月、每三個月、每四個月、每五個月、每六個月或每年測定7 α C4:sBA比率，且必要時每次測定比率時調節ASBTI之劑量。

醫藥組合物

【0182】 在一些實施例中，該ASBTI係以包含ASBTI之醫藥組合物(組合物或醫藥組合物)投與。本文所述的任何組合物可經調配以用於迴腸、直腸及/或結腸遞送。在更特定實施例中，該組合物經調配以用於非全身或局部遞送至直腸及/或結腸。應理解，如本文所用，遞送至結腸包括遞送至S形結腸(sigmoid colon)、橫向結腸(transverse colon)及/或上行結腸(ascending colon)。在又更特定實施例中，該組合物經調配以用於直腸投與地非全身性或局部遞送至直腸及/或結腸。在其他特定實施例中，該組合物經調配以用於經口投與地非全身性或局部遞送至直腸及/或結腸。

【0183】 本文在某些實施例中提供一種包含治療有效量之本文所述的任何化合物之醫藥組合物。在某些情況下，該醫藥組合物包含ASBT抑制劑(例如本文所述的任何ASBTI)。

【0184】 在某些實施例中，醫藥組合物係使用促進將活性化合物加工成適合於醫藥使用的製劑之一或多種生理上可接受之載劑(包括(例如)賦形劑及助劑)以習知方式調配。在某些實施例中，適宜調配物係取決於所選擇的投藥途徑。本文所述的醫藥組合物之概述可見於例如 Remington : *The Science and Practice of Pharmacy*，第十九版(Easton， Pa. : Mack Publishing Company， 1995)； Hoover、John E.，

Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A.及Lachman, L.編, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Mareel Decker, New York, N.Y., 1980; 及 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第十七版 (Lippincott Williams & Wilkins1999), 其所有引用均出於所有目的以其全文方式併入本文中。

【0185】 如本文所用, 醫藥組合物係指本文所述的化合物與其他化學組分(諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑)之混合物。在某些情況下, 該醫藥組合物促進將化合物投與至個體或細胞。在實施本文所提供的治療方法或用途之某些實施例中, 治療有效量之本文所述化合物係以醫藥組合物投與至患有待治療的疾病、疾患或病症的個體。在特定實施例中, 該個體係人類。如本文所討論, 本文所述的化合物係單獨使用或與一或多種另外治療劑組合使用。

【0186】 在某些實施例中, 本文所述的醫藥組合物以任何方式(包括多種投與途徑(諸如(以非限制性實例說明之)口服、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、口頰、局部、直腸或經皮投與途徑)中之一者或多者)投與至個體。

【0187】 在某些實施例中, 本文所述的醫藥組合物包含一或多種本文所述的呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物作為活性成分。在一些實施例中, 本文所述的化合物係以N-氧化物或呈結晶或非晶形式(亦即多晶型物)使用。在一些情境下, 本文所述的化合物以互變異構體存在。所有互變異構體包括在本文呈現的化合物之範疇內。在某些實施例中, 本文所述的化合物以非溶劑化或溶劑化形式存在, 其中溶劑化

形式包含任何醫藥上可接受之溶劑，例如水、乙醇及類似者。本文呈現的化合物之溶劑化形式亦視為係本文中所述。

【0188】 在一些實施例中，「載劑」包括醫藥上可接受之賦形劑且係基於與本文所述的化合物(諸如式I至VI中任何者之化合物)之相容性及期望劑型之釋放概況特性之基礎上來選擇。示例性載劑材料包括例如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、表面活性劑、溶解劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑、稀釋劑及類似者。參見，例如，*Remington : The Science and Practice of Pharmacy*，第十九版(Easton，Pa.：Mack Publishing Company，1995)；Hoover、John E.，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，Mack Publishing Co.，Easton，Pennsylvania 1975；Lieberman, H. A. 及 Lachman, L. 編，*Pharmaceutical Dosage Forms*，Mareel Decker，New York，N.Y.，1980；及 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*，第十七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)，其所有引用均出於所有目的以其全文方式併入本文中。

【0189】 此外，在某些實施例中，本文所述的醫藥組合物經調配為劑型。因此，在一些實施例中，本文提供一種包含本文所述的化合物之劑型，其適合投與至個體。在某些實施例中，適宜劑型包括(以非限制性實例說明之)水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酞劑、漿液、懸浮液、固體口服劑型、氣霧劑、控制釋放型調配物、快速熔融調配物、泡騰調配物、凍乾調配物、錠劑、粉末、丸劑、糖錠、膠囊、延遲釋放型調配物、延長釋放型調配物、脈衝釋放型調配物、多顆粒調配物、及混合即時釋放型及控制釋放型調配物。

【0190】 在一些實施例中，本文提供一種包含腸內分泌肽分泌增強

劑及視需要之醫藥上可接受之載劑之組合物，其用於緩解個體中之膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之症狀。

【0191】 在某些實施例中，該組合物包含腸內分泌肽分泌增強劑及吸收抑制劑。在特定實施例中，該吸收抑制劑係抑制其所組合的特定腸內分泌肽分泌增強劑(或其中之至少一者)之吸收之抑制劑。在一些實施例中，該組合物包含腸內分泌肽分泌增強劑、吸收抑制劑及載劑(例如口服適宜載劑或直腸適宜載劑，端視所欲投與模式而定)。在某些實施例中，該組合物包含腸內分泌肽分泌增強劑、吸收抑制劑、載劑、及膽固醇吸收抑制劑、腸內分泌肽、肽酶抑制劑、擴散劑及潤濕劑中之一者或多者。

【0192】 在其他實施例中，本文所述的組合物經口投與以用於非全身性遞送ASBTI至直腸及/或結腸，包括S形結腸、橫向結腸及/或上行結腸。在特定實施例中，經調配以用於口服投與之組合物係(以非限制性實例說明之)腸溶包衣或調配之口服劑型，諸如錠劑及/或膠囊。

吸收抑制劑

【0193】 在某些實施例中，本文所述的經調配以用於全身性遞送ASBTI之組合物進一步包括吸收抑制劑。如本文所用，吸收抑制劑包括抑制膽酸/膽鹽之吸收之試劑或試劑之群。

【0194】 適宜膽酸吸收抑制劑(在本文中亦描述作吸收抑制劑)可包括(以非限制性實例說明之)陰離子交換基質、聚胺、含有四級胺之聚合物、四級銨鹽、聚烯丙基胺聚合物及共聚物、考來維侖(colesevelam)、考來維侖鹽酸鹽、CholestaGel (與(氯甲基)環氧乙烷、2-丙烯-1-胺及N-2-丙烯基-1-癸胺鹽酸鹽之氯化N,N,N-三甲基-6-(2-丙烯基胺基)-1-己烷銨聚合物)、環糊精、殼聚糖、殼聚糖衍生物、結合膽酸之碳水化合物、結合膽

酸之脂質、結合膽酸之蛋白質及蛋白質性材料、及結合膽酸之抗體及白蛋白。適宜環糊精包括彼等結合膽酸/膽鹽者，諸如(以非限制性實例說明之)β-環糊精及羥丙基-β-環糊精。適宜蛋白質包括彼等結合膽酸/膽鹽者，諸如(以非限制性實例說明之)牛血清白蛋白、蛋白蛋白、酪蛋白、α-酸糖蛋白、明膠、大豆蛋白、花生蛋白、杏仁蛋白及小麥植物蛋白。

【0195】 在某些實施例中，該吸收抑制劑係銷膽胺。在特定實施例中，銷膽胺係與膽酸組合。銷膽胺(一種離子交換樹脂)係含有經二乙基苯交聯之四級銨基之苯乙烯聚合物。在其他實施例中，該吸收抑制劑係考來替泊(colestipol)。在特定實施例中，考來替泊係與膽酸組合。考來替泊(一種離子交換樹脂)係二伸乙基三胺及1-氯-2,3-環氧丙烷之共聚物。

【0196】 在本文所述的組合物及方法之某些實施例中，該ASBTI係連接至吸收抑制劑，而在其他實施例中，該ASBTI及吸收抑制劑係獨立分子實體。

膽固醇吸收抑制劑

【0197】 在某些實施例中，本文所述的組合物視需要包含至少一種膽固醇吸收抑制劑。適宜膽固醇吸收抑制劑包括(以非限制性實例說明之)依澤替米貝(ezetimibe) (SCH 58235)/依澤替米貝類似物、ACT抑制劑、豆甾烷醇磷醯膽鹼(stigmastanyl phosphorylcholine)、豆甾烷醇磷醯膽鹼類似物、β-內醯胺膽固醇吸收抑制劑、硫酸酯多醣、新黴素、植物斯皮諾素(sponins)、植物固醇、植物固烷醇製劑FM-VP4、穀甾烷醇(Sitostanol)、β-穀甾烷醇、醯基-CoA:膽固醇-O-醯基轉移酶(ACAT)抑制劑、阿伐麥布(Avasimibe)、英普他派(Implitapide)、類固醇糖苷及類似者。適宜依澤替米貝類似物包括(以非限制性實例說明之) SCH 48461、

SCH 58053及類似者。適宜ACT抑制劑包括(以非限制性實例說明之)三甲氧基脂肪酸苯胺，諸如C1-976、3-[癸基二甲基矽基]-N-[2-(4-甲基苯基)-1-苯基乙基]-丙醯胺、甲亞油醯胺(melinamide)及類似者。β-內醯胺膽固醇吸收抑制劑包括(以非限制性實例說明之) βR-4S)-1,4-雙-(4-甲氧基苯基)-3-β-苯基丙基)-2-氮環丁酮(azetidinone)及類似者。

肽酶抑制劑

【0198】 在一些實施例中，本文所述的組合物視需要包含至少一種肽酶抑制劑。此類肽酶抑制劑包括(但不限於)二肽基肽酶-4抑制劑(DPP-4)、中性內肽酶抑制劑及轉化酵素抑制劑。適宜二肽基肽酶-4抑制劑(DPP-4)包括(以非限制性實例說明之)維格列汀(Vildaglipti)、2.S)-1-{2-[β-羥基-1-金剛烷基)胺基]乙醯基}吡咯啉-2-甲腈、西他列汀(Sitagliptin)、βR)-3-胺基-1-[9-(三氟甲基)-1,4,7,8-四氮雜雙環[4.3.0]壬-6,8-二烯-4-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮、沙西列汀(Saxagliptin)及(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-胺基-2-β-羥基-1-金剛烷基)乙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲腈。此類中性內肽酶抑制劑包括(但不限於)坎沙曲拉(Candoxatrilat)及依卡曲爾(Ecadotril)。

擴散劑/潤濕劑

【0199】 在某些實施例中，本文所述的組合物視需要包含擴散劑。在一些實施例中，擴散劑用於改良組合物在結腸及/或直腸中之擴散。適宜擴散劑包括(以非限制性實例說明之)羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、膠態二氧化矽、丙二醇、環糊精、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚氧乙基化甘油酯、聚卡波菲(polycarbophil)、二-正辛基醚、Cetiol™OE、脂肪醇聚烷二醇醚、Aethoxal™B)、棕櫚酸2-乙基己酯、

Cegesoft™C 24)及異丙基脂肪酸酯。

【0200】 在一些實施例中，本文所述的組合物視需要包含潤濕劑。在一些實施例中，潤濕劑用於改良組合物在結腸及直腸中之潤濕性。適宜潤濕劑包括(以非限制性實例說明之)表面活性劑。在一些實施例中，表面活性劑係選自(以非限制性實例說明之)聚山梨醇酯(例如20或80)、己酸硬脂酯、鏈長C₁₂-C₁₈之飽和脂肪醇之辛酸/癸酸脂肪酸酯、異硬脂基雙甘油異硬脂酸、十二基硫酸鈉、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、及肉豆蔻酸異丙酯/硬脂酸異丙酯/棕櫚酸異丙酯混合物。

維生素

【0201】 在一些實施例中，本文所提供的方法進一步包括投與一或多種維生素。

【0202】 在一些實施例中，該維生素係維生素A、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、葉酸、泛酸、菸鹼酸、核黃素、硫胺素、視黃醇、β胡蘿蔔素、吡哆素、抗壞血酸、膽鈣化醇、氰鈷胺、生育酚、葉醌、甲萘醌。

【0203】 在一些實施例中，維生素係脂溶性維生素，諸如維生素A、D、E、K、視黃醇、β胡蘿蔔素、膽鈣化醇、生育酚、葉醌。在一個較佳實施例中，該脂溶性維生素係生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。

膽酸螯隔劑/黏合劑

【0204】 在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係酵素依賴型膽酸螯隔劑。在某些實施例中，該酵素係細菌酵素。在一些實施例中，該酵素係相對於可見於小腸中之濃度以高濃度可見於人類結腸或直腸中之細菌酵素。菌叢活化系統之實例包括包含果膠、半乳甘露聚糖、及/或活性劑之

偶氮水凝膠及/或糖苷結合物(例如D-半乳糖苷、 β -D-吡喃木糖苷或類似者之結合物)之劑型。胃腸道菌叢酵素之實例包括細菌糖苷酶，諸如(例如)D-半乳糖苷酶、 β -D-葡糖苷酶、 α -L-阿拉伯呋喃糖苷酶、 β -D-吡喃木糖苷酶或類似者。

【0205】 在某些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係時間依賴型膽酸螯隔劑。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔1、2、3、4、5、6、7、8、9或10秒後釋放膽酸或被降解。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔15、20、25、30、35、40、45、50或55秒後釋放膽酸或被降解。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分鐘後釋放膽酸或被降解。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔約15、20、25、30、35、45、50或55秒後釋放膽酸或被降解。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時後釋放膽酸或被降解。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔1、2或3天後釋放膽酸或被降解。

【0206】 在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑對於膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑對一級膽酸具有高親和力及對二級膽酸具有低親和力。

【0207】 在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係pH依賴型膽酸螯隔劑。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在6或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於6之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在6.5或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於6.5之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔

劑在7或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.1或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.1之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.2或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.2之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.3或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.3之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.4或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.4之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.5或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.5之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.6或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.6之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.7或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.7之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.8或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.8之pH下對膽酸具有低親和力。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於6之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於6.5之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.1之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.2之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.3之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.4之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.5之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.6之pH下

降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.7之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.8之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.9之pH下降解。

【0208】 在某些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係木質素或經修飾之木質素。在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係聚陽離子聚合物或共聚物。在某些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係包含一或多個N-烯基-N-烷基胺基；一或多個N,N,N-三烷基-N-(N'-烯基胺基)烷基-銨鹽基；一或多個N,N,N-三烷基-N-烯基-銨鹽基；一或多個烯基-胺基；或其組合之聚合物或共聚物。在一些實施例中，該膽酸黏合劑係鎔膽胺、及包含鎔膽胺之各種組合物，其描述於例如美國專利第3,383,281號；第3,308,020號；第3,769,399號；第3,846,541號；第3,974,272號；第4,172,120號；第4,252,790號；第4,340,585號；第4,814,354號；第4,874,744號；第4,895,723號；第5,695,749號；及第6,066,336號中，其等均出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，該膽酸黏合劑係膽地泊(cholestipol)或克瑞威蘭(cholesevelam)。

投與途徑、劑型及給藥方案

【0209】 在一些實施例中，本文所述的組合物及在本文所述的方法中投與的組合物經調配以抑制膽酸再吸收或降低血清或肝膽酸含量。在某些實施例中，本文所述的組合物經調配以用於直腸或口服投與。在一些實施例中，此類調配物分別經直腸或經口投與。在一些實施例中，將本文所述的組合物與用於局部遞送組合物至直腸及/或結腸(S形結腸、橫向結腸或上行結腸)之裝置組合。在某些實施例中，對於直腸投與，將本文所述的組合物調配成灌腸劑、直腸凝膠、直腸泡沫劑、直腸氣霧劑、栓劑、果

凍栓劑或保留灌腸劑(retention enemas)。在一些實施例中，對於口服投與，本文所述的組合物經調配以用於口服投與及腸遞送至結腸。

【0210】 在某些實施例中，本文所述的組合物或方法係非全身性。在一些實施例中，本文所述的組合物遞送ASBTI至遠端迴腸、結腸及/或直腸且為非全身性(例如腸道內分泌肽分泌增強劑之實質部分未被全身性地吸收)。在一些實施例中，本文所述的口服組合物遞送ASBTI至遠端迴腸、結腸及/或直腸且為非全身性(例如腸道內分泌肽分泌增強劑之實質部分未被全身性地吸收)。在一些實施例中，本文所述的直腸組合物將ASBTI遞送至遠端迴腸、結腸及/或直腸且為非全身性(例如，腸內分泌肽分泌增強劑之實質部分並未被全身性地吸收)。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於90% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於80% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於70% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於60% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於50% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於40% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於30% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於25% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於20% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於15% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於10% w/w之ASBTI。在某些實施例中，本文所述的非全身性組

合物全身性地遞送少於5% w/w之ASBTI。在一些實施例中，全身性吸收係以任何適宜方式測定，包括總循環量、投與後清除的量或類似者。

【0211】 在某些實施例中，本文所述的組合物及/或調配物係每天投與至少一次。在某些實施例中，含有ASBTI之調配物係每天投與至少兩次，而在其他實施例中，含有ASBTI之調配物係每天投與至少三次。在某些實施例中，含有ASBTI之調配物係每天投與多至五次。應理解，在某些實施例中，含有本文所述的ASBTI之組合物之劑量方案係藉由考慮各種因素諸如患者的年齡、性別及膳食來確定。

【0212】 以本文所述的調配物投與的ASBTI之濃度在約1 mM至約1 M之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的ASBTI之濃度在約1 mM至約750 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的ASBTI之濃度在約1 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的ASBTI之濃度在約5 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的ASBTI之濃度在約10 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的ASBTI之濃度在約25 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的ASBTI之濃度在約50 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的ASBTI之濃度在約100 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的ASBTI之濃度在約200 mM至約500 mM之範圍內。

【0213】 在某些實施例中，藉由靶向遠端胃腸道(例如，遠端迴腸、結腸及/或直腸)，本文所述的組合物及方法以減少劑量之腸內分泌肽分泌增強劑(例如，與不靶向遠端胃腸道之口服劑量相比)提供功效(例如，在

減少微生物生長及/或緩解膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之症狀方面)。

用於結腸遞送之口服投與

【0214】 在某些態樣中，含有一或多種本文所述的化合物之組合物或調配物係經口投與以用於將ASBTI或本文所述的化合物局部遞送至結腸及/或直腸。此類組合物之單位劑型包括經調配以用於腸道遞送至結腸之丸劑、錠劑或膠囊。在某些實施例中，此類丸劑、錠劑或膠囊含有本文所述的包埋或嵌入於微球中之組合物。在一些實施例中，微球包括(以非限制性實例說明之)殼聚糖微核HPMC膠囊及乙酸丁酸纖維素(CAB)微球。在某些實施例中，使用熟習醫藥調配物領域者已知的習知方法來製備口服劑型。例如，在某些實施例中，使用標準錠劑加工程序及設備來製造錠劑。一種用於形成錠劑之示例性方法係藉由單獨地或以與一或多種載劑、添加劑或類似者組合方式直接壓縮含有活性劑之粉狀、結晶或顆粒組合物。在替代實施例中，使用濕式造粒或乾式造粒製程來製備錠劑。在一些實施例中，始於潮濕或其他易加工(tractable)材料模製(而不是壓縮)錠劑。

【0215】 在某些實施例中，經製備以用於口服投與之錠劑含有各種賦形劑，包括(以非限制性實例說明之)黏合劑、稀釋劑、潤滑劑、崩解劑、填充劑、穩定劑、表面活性劑、防腐劑、著色劑、矯味劑及類似者。在一些實施例中，黏合劑用於賦予錠劑內聚性(cohesive qualities)，確保該錠劑在壓縮之後保持完整。適宜黏合劑材料包括(以非限制性實例說明之)澱粉(包括玉米澱粉及預糊化澱粉)、明膠、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖及乳糖)、聚乙二醇、丙二醇、蠟、及天然及合成膠，例如阿拉伯膠海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素聚合物(包括羥丙基纖維素、羥丙基

甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素及類似者)、Veegum及其組合。在某些實施例中，稀釋劑用於增加整體錠劑以便提供實用尺寸的錠劑。適宜稀釋劑包括(以非限制性實例說明之)磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、乾澱粉、糖粉(powdered sugar)及其組合。在某些實施例中，潤滑劑用於促進錠劑製造；適宜潤滑劑之實例包括(以非限制性實例說明之)植物油，諸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油、及可可油、甘油、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸及其組合。在一些實施例中，崩解劑用於促進錠劑之崩解，且包括(以非限制性實例說明之)澱粉、黏土、纖維素、藻素、膠、交聯聚合物及其組合。填充劑包括(以非限制性實例說明之)材料，諸如二氧化矽、二氧化鈦、氧化鋁、滑石、高嶺土、粉狀纖維素及未經纖維素、以及可溶性材料，諸如甘露醇、尿素、蔗糖、乳糖、右旋糖、氯化鈉及山梨糖醇。在某些實施例中，穩定劑用於抑制或延遲藥物分解反應，其包括(以非限制性實例說明之)氧化反應。在某些實施例中，表面活性劑係陰離子、陽離子、兩性或非離子表面活性劑。

【0216】 在一些實施例中，本文所述的ASBTI或其他化合物與適合遞送至遠端胃腸道(例如遠端迴腸、結腸及/或直腸)之載劑結合經口投與。

【0217】 在某些實施例中，本文所述的組合物包含ASBTI、或本文所述的與允許控制釋放活性劑於迴腸及/或結腸之遠端部分中之基質(例如包含羥丙基甲基纖維素(hypermellose)之基質)結合之其他化合物。在一些實施例中，組合物包含為pH敏感之聚合物(例如MMX™基質，來自Cosmo Pharmaceuticals)且允許活性劑在迴腸之遠端部分中之控制釋放。適合於控制釋放之此類pH敏感聚合物之實例包括(但不限於)包含酸性基團

(例如—COOH、—SO₃H)且在腸之鹼性pH (例如約7至約8之pH)下膨潤之聚丙烯酸系聚合物(例如甲基丙烯酸及/或甲基丙烯酸酯之陰離子聚合物，例如Carbopol®聚合物)。在一些實施例中，適合於遠端迴腸中之控制釋放之組合物包含微粒活性劑(例如微米化活性劑)。在一些實施例中，非酵素降解聚(dl-乳交酯-共聚-乙交酯) (PLGA)核心適合於將腸道內分泌肽分泌增強劑遞送至遠端迴腸。在一些實施例中，包含腸道內分泌肽分泌增強劑之劑型經腸衣聚合物(例如Eudragit® S-100、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸聚乙酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯或類似者之陰離子聚合物)包覆以用於定點遞送至遠端迴腸及/或結腸。在一些實施例中，細菌活化系統適合於靶向遞送至回腸之遠端部分。菌叢活化系統之實例包括包含果膠、半乳甘露聚糖、及/或活性劑之偶氮水凝膠及/或糖苷結合物(例如D-半乳糖苷、β-D-吡喃木糖苷或類似者之結合物)之劑型。胃腸道菌叢酵素之實例包括細菌糖苷酶，諸如(例如) D-半乳糖苷酶、β-D-葡糖苷酶、α-L-阿拉伯呋喃糖苷酶、β-D-吡喃木糖苷酶或類似者。

【0218】 本文所述的醫藥組合物視需要包含本文所述的另外治療化合物及一或多種醫藥上可接受之添加劑，諸如相容性載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、溶解劑、保濕劑、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多種組合。在一些實施例中，使用標準包覆程序，諸如彼等描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences，第20版(2000)中者，在式I化合物之調配物周圍提供膜衣。在一個實施例中，本文所述的化合物呈顆粒之形式且該化合物之一些或全部

顆粒經包覆。在某些實施例中，本文所述的化合物之一些或全部顆粒經微囊化。在一些實施例中，本文所述的化合物之顆粒未經微囊化且未經包覆。

【0219】 在其他實施例中，包含本文所述的ASBTI或其他化合物之錠劑或膠囊經膜包覆以遞送至胃腸道內的標靶部位。腸溶膜衣之實例包括但不限於羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基纖維素、聚乙二醇3350、4500、8000、甲基纖維素、假乙基纖維素(pseudoethylcellulose)、支鏈澱粉及類似者。

兒童劑量調配物及組合物

【0220】 本文在某些實施例中提供一種包含治療有效量之本文所述的任何化合物之兒童劑量調配物或組合物。在某些情況下，該醫藥組合物包含ASBT抑制劑(例如本文所述的任何ASBTI)。

【0221】 在某些實施例中，兒童劑量調配物或組合物之適宜劑型包括(以非限制性實例說明之)水性或非水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液、溶液、控制釋放型調配物、快速熔融調配物、泡騰調配物、凍乾調配物、可嚼錠劑、橡皮糖(gummy candy)、口服崩解錠劑、用於以懸浮液或溶液復水之粉末、分散型口服粉末或顆粒、糖錠、延遲釋放型調配物、延長釋放型調配物、脈衝釋放型調配物、多顆粒調配物、及混合即時釋放型及控制釋放型調配物。在一些實施例，本文提供一種醫藥組合物，其中該兒童劑型係選自溶液、糖漿、懸浮液、酏劑、用於以懸浮液或溶液復水之粉末、可分散/泡騰錠劑、可嚼錠劑、橡皮糖、棒棒糖(lollipop)、冷凍汽水(freezer pops)、片劑、口服精細條劑、口服崩解錠劑、口服崩解條劑、小袋、及分散型口服粉末或顆粒。

【0222】 在另一個態樣中，本文提供一種醫藥組合物，其中至少一種賦形劑係矯味劑或甜味劑。在一些實施例中，本文提供一種塗層。在一些實施例中，本文提供一種掩味技術，其係選自藉由噴霧乾燥、濕式造粒、流化床及微膠囊化用味道中性聚合物塗覆藥物顆粒；用熔融蠟及其他醫藥佐劑之混合物之熔融蠟塗覆；藉由水性聚合物分散液之複合、絮凝或凝結包埋藥物顆粒；樹脂及無機擔體上藥物顆粒之吸附；及固體分散液，其中藥物及一或多種味道中性化合物藉由溶劑蒸發而熔融及冷卻或共沉澱。在一些實施例中，本文提供一種延遲或持續釋放型調配物，其包含含在速率控制聚合物或基質中之藥物顆粒(*particles/granules*)。

【0223】 適宜甜味劑包括蔗糖、葡萄糖、果糖或強甜味劑，亦即當與蔗糖相比時具有高增甜力(例如比蔗糖甜至少10倍)之試劑。適宜強甜味劑包括阿斯巴甜(*aspartame*)、醣精、鈉或鉀或鈣醣精、乙醯磺胺酸鉀、蔗糖素、阿力甜(*alitame*)、木糖醇、賽克拉美(*cyclamate*)、尼沒(*neomate*)、新橙皮苷二氫查耳酮(*neohesperidine dihydrochalcone*)或其混合物、索馬甜(*thaumatin*)、帕拉金糖醇(*palatinit*)、甜菊苷(*stevioside*)、萊鮑迪苷(*rebaudioside*)、Magnasweet®。於復水後，甜味劑之總濃度可在基於液體組合物計有效零至約300 mg/ml之範圍內。

【0224】 為了增加液體組合物在用水性介質復水時之可口性，可將一或多種掩味劑添加至組合物以便掩蔽ASBT抑制劑之味道。掩味劑可為甜味劑、矯味劑或其組合。該等掩味劑通常佔總醫藥組合物高至約0.1重量%或5重量%。在本發明之一個較佳實施例中，該組合物含有甜味劑及矯味劑。

【0225】 本文中的矯味劑係能夠增強組合物之味道或香氣之物質。

適宜天然或合成矯味劑可選自標準參考書，例如Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients，第3版(1995)。適用於本文所述的調配物中之矯味劑及/或甜味劑之非限制性實例包括例如阿拉伯膠糖漿(acacia syrup)、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame K)、阿力甜、茴香(anise)、蘋果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亞奶油(Bavarian cream)、莓果、黑醋栗、奶油糖、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘甜酒、柑橘奶油、棉花糖、可可、可樂、冷櫻桃、冷柑橘、賽克拉美、賽拉美(cylamate)、右旋糖、尤加利(eucalyptus)、丁香酚、果糖、水果酒、薑、甘草酸鹽、甘草(洋甘草)糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、異麥芽酮糖醇(isomalt)、檸檬、萊姆(lime)、檸檬奶油、甘草酸單鉍(MagnaSweet®)、麥芽酚、甘露醇、楓糖、棉花軟糖、薄荷醇、薄荷奶油、混合莓果、新橙皮苷二氫查耳酮(neohesperidine DC)、樂甜(neotame)、柳橙、梨、桃、辣薄荷(peppermint)、辣薄荷奶油、Prosweet®粉末、覆盆子、沙士根、蘭姆酒、糖精、黃樟素(safrole)、山梨糖醇、綠薄荷、綠薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素(sucralose)、蔗糖、糖精鈉、醣精、阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀、甘露醇、踝蛋白(talin)、木糖醇、蔗糖素、山梨糖醇、瑞士奶油(Swiss cream)、塔格糖(tagatose)、紅橘、索馬甜(thaumatin)、什錦水果(tutti frutti)、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青、木糖醇或此等矯味成分之任何組合，例如茴香-薄荷醇、櫻桃-茴香、肉桂-柳橙、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-檸檬、檸檬-萊姆、檸檬-薄荷、薄荷醇-尤加利、橘子-奶油、香草-薄荷及其混合物。矯味劑可單獨地或以兩者或更多者之組合方式使用。在一些實施例中，該水性液體分散液包含該水性分散液體積之約0.001%至約5.0%之範圍內之濃度之甜味劑

或矯味劑。在一個實施例中，該水性液體分散液包含該水性分散液體積之約0.001%至約1.0%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。在另一個實施例中，該水性液體分散液包含該水性分散液體積之約0.005%至約0.5%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。在又另一個實施例中，該水性液體分散液包含該水性分散液體積之約0.01%至約1.0%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。在又另一個實施例中，該水性液體分散液包含該水性分散液體積之約0.01%至約0.5%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。

【0226】 在某些實施例中，本文所述的兒童醫藥組合物包含一或多種本文所述的呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物作為活性成分。在一些實施例中，本文所述的化合物係以N-氧化物或呈結晶或非晶形式(亦即多晶型物)使用。在一些情境下，本文所述的化合物以互變異構體存在。所有互變異構體包括在本文呈現的化合物之範疇內。在某些實施例中，本文所述的化合物以非溶劑化或溶劑化形式存在，其中溶劑化形式包含任何醫藥上可接受之溶劑，例如水、乙醇及類似者。本文呈現的化合物之溶劑化形式亦視為本文中所述。

【0227】 在一些實施例中，用於兒童醫藥組合物之「載劑」包括醫藥上可接受之賦形劑且係基於與本文所述的化合物(諸如式I至VI中任何者之化合物)之相容性及期望劑型之釋放概況特性之基礎上來選擇。示例性載劑材料包括例如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、表面活性劑、溶解劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑、稀釋劑及類似者。參見，例如，*Remington : The Science and Practice of Pharmacy*，第十九版(Easton，Pa. : Mack Publishing Company，1995)；Hoover、John E.，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，Mack Publishing Co.，Easton，

Pa.1975 ; Liberman, H. A. 及 Lachman, L. 編 , *Pharmaceutical Dosage Forms* , Marcel Decker , New York , N.Y. , 1980 ; 及 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* , 第七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999) , 其所有引用均出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。

【0228】 此外，在某些實施例中，本文所述的兒童醫藥組合物經調配為劑型。因此，在一些實施例中，本文提供一種包含本文所述的化合物之劑型，其適合投與至個體。在某些實施例中，適宜劑型包括(以非限制性實例說明之)水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酞劑、漿液、懸浮液、固體口服劑型、氣霧劑、控制釋放型調配物、快速熔融調配物、泡騰調配物、凍乾調配物、錠劑、粉末、丸劑、糖錠、膠囊、延遲釋放型調配物、延長釋放型調配物、脈衝釋放型調配物、多顆粒調配物、及混合即時釋放型及控制釋放型調配物。

【0229】 在某些態樣中，含有一或多種本文所述的化合物之兒童組合物或調配物經口投與以用於將ASBTI或本文所述的化合物局部遞送至結腸及/或直腸。此類組合物之單位劑型包括丸劑、錠劑或膠囊，其經調配以用於腸道遞送至結腸。

【0230】 在一些實施例中，本文所述的ASBTI或其他化合物與適合遞送至遠端胃腸道(例如遠端回腸、結腸及/或直腸)之載劑結合經口投與。

【0231】 在某些實施例中，本文所述的兒童組合物包含ASBTI或本文所述的與允許活性劑在迴腸及/或結腸之遠端部分中控制釋放之基質(例如包含羥丙基甲基纖維素之基質)結合之其他化合物。在一些實施例中，組合物包含對pH敏感(例如MMX™基質，來自Cosmo Pharmaceuticals)且

允許活性劑在迴腸之遠端部分中控制釋放之聚合物。適合於控制釋放之此類pH敏感聚合物之實例包括(但不限於)包含酸性基團(例如—COOH、—SO₃H)且在腸之鹼性pH (例如約7至約8之pH)下膨潤之聚丙烯酸系聚合物(例如甲基丙烯酸及/或甲基丙烯酸酯之陰離子聚合物, 例如Carbopol®聚合物)。在一些實施例中, 適合於遠端迴腸中之控制釋放之組合物包含微粒活性劑(例如微米化活性劑)。在一些實施例中, 非酵素降解聚(dl-乳交酯-共聚-乙交酯) (PLGA)核心適合於將腸道內分泌肽分泌增強劑遞送至遠端迴腸。在一些實施例中, 包含腸內分泌肽分泌增強劑之劑型經腸衣聚合物(例如Eudragit® S-100、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸聚乙稀酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯或類似者之陰離子聚合物)包覆以用於定點遞送至遠端迴腸及/或結腸。在一些實施例中, 細菌活化系統適合於靶向遞送至回腸之遠端部分。菌叢活化系統之實例包括包含果膠、半乳甘露聚糖、及/或活性劑之偶氮水凝膠及/或糖苷結合物(例如D-半乳糖苷、β-D-吡喃木糖苷或類似者之結合物)之劑型。胃腸道菌叢酵素之實例包括細菌糖苷酶, 諸如(例如) D-半乳糖苷酶、β-D-葡萄糖苷酶、α-L-阿拉伯呋喃糖苷酶、β-D-吡喃木糖苷酶或類似者。

【0232】 本文所述的兒童醫藥組合物視需要包含本文所述的另外治療化合物及一或多種醫藥上可接受之添加劑, 諸如相容性載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、溶解劑、保濕劑(moistening agent)、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多種組合。在一些態樣中, 使用標準包覆程序, 諸如彼等描述於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第20版(2000)中者, 在式I化合物之調配物周

圍提供膜衣。在一個實施例中，本文所述的化合物呈顆粒之形式且該化合物之一些或全部顆粒經包覆。在某些實施例中，本文所述的化合物之一些或全部顆粒經微囊化。在一些實施例中，本文所述的化合物之顆粒未經微囊化且未經包覆。

液體劑型

【0233】 本發明之醫藥液體劑型可根據藥學技術中熟知的技術來製備。

【0234】 溶液係指其中活性成分溶解在液體中之液體醫藥調配物。本發明之醫藥溶液包括糖漿及酞劑。懸浮液係指其中活性成分呈含在液體中之沉澱之液體醫藥調配物。

【0235】 在液體劑型中，期望具有特定pH及/或維持在特定pH範圍內。為了控制pH，可使用適宜緩衝系統。此外，該緩衝系統應具有足以維持期望pH範圍之能力。適用於本發明中之緩衝系統之實例包括(但不限於)檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液或此項技術中已知的任何其他適宜緩衝液。較佳地，該緩衝系統包括檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、磷酸二氫鈉及磷酸二氫鉀等。最終懸浮液中緩衝系統之濃度根據因素(諸如緩衝系統之強度及液體劑型所需之pH/pH範圍)而變化。在一個實施例中，該濃度在於最終液體劑型中0.005至0.5 w/v%之範圍內。

【0236】 包含本發明液體劑型之醫藥組合物亦可包含懸浮劑/穩定劑以防止活性材料之沉降。隨著時間的推移，沉降可導致活性劑結塊至產品包裝的內壁，導致再分散液及準確分配之困難。適宜穩定劑包括(但不限於)多醣穩定劑，諸如黃原膠、瓜爾膠及黃蓍膠以及纖維素衍生物HPMC(羥丙基甲基纖維素)、甲基纖維素及Avicel RC-591(微晶纖維素/羧甲基

纖維素鈉)。在另一個實施例中，聚乙烯吡咯啉酮(PVP)亦可用作穩定劑。

【0237】除了前述組分之外，ASBTI口服懸浮液形式亦可視需要含有常見於醫藥組合物中之其他賦形劑，諸如替代溶劑、掩味劑、抗氧化劑、填充劑、酸化劑、酵素抑制劑及如Handbook of Pharmaceutical Excipients，Rowe等人編，第4版，Pharmaceutical Press (2003)中所述的其他組分，其出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。

【0238】添加替代溶劑可幫助增加活性成分在液體劑型中之溶解度，且因此增加個體體內之吸收及生物利用度。較佳地，該等替代溶劑包括甲醇、乙醇或丙二醇及類似者。

【0239】在另一個態樣中，本發明提供一種用於製備液體劑型之製程。該製程包括將ASBTI或其醫藥上可接受之鹽與組分(包括甘油或糖漿或其混合物、防腐劑、緩衝系統及懸浮/穩定劑等)在液體介質中變成為混合物之步驟。一般而言，該液體劑型係藉由將此等各種組分在液體介質中均勻且密切地混合來製備。例如，可將該等組分(諸如甘油或糖漿或其混合物、防腐劑、緩衝系統及懸浮劑/穩定劑等)溶解於水中以形成水性溶液，然後可將活性成分接著分散於水性溶液中以形成懸浮液。

【0240】在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約0.1 ml至約50 ml之體積。在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約0.2 ml至約40 ml之體積。在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約0.5 ml至約30 ml之體積。在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約1 ml至約20 ml之體積。在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約0.1 ml至約20 ml之體積。在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約0.1 ml至約20 ml之體積。在一些實施例中，

該ASBTI可為介於總體積之約0.001%至約90%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約0.01%至約80%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約0.1%至約70%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約1%至約60%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約1%至約50%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約1%至約40%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約1%至約30%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約1%至約20%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約1%至約10%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約5%至約70%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約5%至約60%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約5%至約50%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約5%至約40%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約5%至約30%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約5%至約20%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約5%至約10%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約10%至約50%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約10%至約40%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約10%至約30%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約10%至約20%之範圍內之量。在一個實施例中，所得液體劑型可為0. ml至30 ml，較佳0.1 ml至20 ml之液體體積，及該活性成分可為介於約0.001 mg/ml至

約 16 mg/ml、或約 0.025 mg/ml 至約 8 mg/ml、或約 0.1 mg/ml 至約 4 mg/ml、或約 0.25 mg/ml、或約 0.5 mg/ml、或約 1 mg/ml、或約 2 mg/ml、或約 4 mg/ml、或約 5 mg/ml、或約 8 mg/ml、或約 9 mg/ml、或約 10 mg/ml、或約 12 mg/ml、或約 14 mg/ml 或約 16 mg/ml 之範圍內之量。

膽酸螯隔劑

【0241】 在某些實施例中，用於本文所述的任何方法中之口服調配物係例如 ASBTI 與不穩定膽酸螯隔劑之結合。不穩定膽酸螯隔劑係對於膽酸具有不穩定親和力之膽酸螯隔劑。在某些實施例中，本文所述的膽酸螯隔劑係螯隔(例如吸收或加入)膽酸及/或其鹽之試劑。

【0242】 在特定實施例中，不穩定膽酸螯隔劑係螯隔(例如吸收或加入)膽酸及/或其鹽，且釋放所吸收或所加入膽酸及/或其鹽之至少一部分於遠端胃腸道(例如結腸、上行結腸(ascending colon)、S形結腸(sigmoid colon)、遠端結腸、直腸或其任何組合)中之試劑。在某些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係酵素依賴型膽酸螯隔劑。在特定實施例中，該酵素係細菌酵素。在一些實施例中，該酵素係相對於可見於小腸中之濃度以高濃度可見於人類結腸或直腸中之細菌酵素。菌叢活化系統之實例包括包含果膠、半乳甘露聚糖、及/或活性劑之偶氮水凝膠及/或糖苷結合物(例如 D-半乳糖苷、 β -D-吡喃木糖苷或類似者之結合物)之劑型。胃腸道菌叢酵素之實例包括細菌糖苷酶，諸如(例如) D-半乳糖苷酶、 β -D-葡糖苷酶、 α -L-阿拉伯呋喃糖苷酶、 β -D-吡喃木糖苷酶或類似者。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑係時間依賴型膽酸螯隔劑(亦即該膽酸螯隔膽酸及/或其鹽且在一段時間後釋放膽酸及/或其鹽之至少一部分)。在一些實施例中，時

間依賴型膽酸螯隔劑係在水性環境中經時降解之試劑。在某些實施例中，本文所述的不穩定膽酸螯隔劑係對於膽酸及/或其鹽具有低親和力之膽酸螯隔劑，由此允許膽酸螯隔劑在其中膽酸/鹽及/或其鹽以高濃度存在之環境中繼續螯隔膽酸及/或其鹽且將其釋放於其中膽酸/鹽及/或其鹽以較低相對難度存在之環境中。在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑對於一級膽酸具有高親和力及對於二級膽酸具有低親和力，允許膽酸螯隔劑螯隔一級膽酸或其鹽且於隨後在一級膽酸或其鹽轉化(例如代謝)成二級膽酸或其鹽時釋放二級膽酸或其鹽。在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係pH依賴型膽酸螯隔劑。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在6或以下之pH下對於膽酸具有高親和力及在高於6之pH下對於膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於6之pH下降解。

【0243】 在一些實施例中，本文所述的不穩定膽酸螯隔劑包括可透過任何適宜機制螯隔膽酸/鹽及/或其鹽之任何化合物，例如大結構化化合物。例如，在某些實施例中，膽酸螯隔劑透過離子相互作用、極性相互作用、靜態相互作用、疏水相互作用、親脂性相互作用、親水相互作用、空間相互作用或類似者螯隔膽酸/鹽及/或其鹽。在某些實施例中，大結構化化合物藉由將膽酸/鹽及/或其鹽捕捉於大結構化化合物之袋中且視需要其他相互作用(諸如本文上述者)來螯隔膽酸/鹽及/或螯隔劑。在一些實施例中，膽酸螯隔劑(例如不穩定膽酸螯隔劑)包括(以非限制性實例說明之)木质素、經修飾之木质素、聚合物、聚陽離子聚合物及共聚物、聚合物及/或共聚物，其包含N-烯基-N-烷基胺基；一或多種N,N,N-三烷基-N-(N'-烯基胺基)烷基-銨鹽(azanium)基；一或多種N,N,N-三烷基-N-烯基-銨鹽基；一或多種烯基-胺基；或其組合或其任何組合中之任何一者或多

者。

藥物與載劑之共價鍵聯

【0244】 在一些實施例中，用於結腸靶向遞送之策略包括(以非限制性實例說明之)將ASBTI或本文所述的其他化合物共價鍵聯至載劑，用pH敏感聚合物包覆劑型以在達到結腸之pH環境時進行遞送，使用氧化還原敏感性聚合物，使用延時釋放型調配物，使用由結腸細菌特異性降解之塗層，使用生物黏著性系統及使用滲透控制藥物遞送系統。

【0245】 在含有ASBTI或本文所述的其他化合物之組合物之此種口服投與之某些實施例中，涉及對載劑之共價鍵聯，其中於口服投與時，經鍵聯之部分在胃及小腸中保持完整。在進入結腸後，藉由pH之改變、酵素及/或由腸菌叢降解破壞共價鍵聯。在某些實施例中，ASBTI與載劑之間的共價鍵聯包括(以非限制性實例說明之)偶氮鍵聯、糖苷結合物、葡萄糖醛酸苷結合物、環糊精結合物、聚葡萄糖結合物及胺基酸結合物(載體胺基酸之高親水性及長鏈長度)。

用聚合物：pH敏感性聚合物包覆

【0246】 在一些實施例中，本文所述的口服劑型經腸包衣包覆以促進將ASBTI或本文所述的其他化合物遞送至結腸及/或直腸。在某些實施例中，腸包衣係在胃的低pH環境下保持完整，但當達到特定包衣之最佳溶解pH時容易溶解之腸包衣，此取決於腸包衣之化學組成。包衣之厚度將取決於包衣材料之溶解度特性。在某些實施例中，用於本文所述的此類調配物中之包衣厚度在約25 μm 至約200 μm 之範圍內。

【0247】 在某些實施例中，本文所述的組合物或調配物經包覆成使得該組合物或調配物之ASBTI或本文所述的其他化合物被遞送至結腸及/

或直腸而不會在腸之上部處吸收。在一個特定實施例中，藉由用僅在結腸之pH環境中降解的聚合物包覆劑型來達成至結腸及/或直腸之特定遞送。在替代性實施例中，該組合物經在腸之pH下溶解之腸包衣及在腸中慢慢侵蝕之外層基質包覆。在一些此類實施例中，該基質緩慢侵蝕直至僅留下包含腸內分泌肽分泌增強劑(且在一些實施例中，該試劑之吸收抑制劑)之核心組合物且將該核心遞送至結腸及/或直腸。

【0248】 在某些實施例中，pH依賴型系統利用沿著人類胃腸道(GIT)從胃(pH 1至2，其在消化期間增加至4)、小腸(pH 6至7)在消化部位之逐漸增加之pH且其在遠端迴腸中增加至7至8。在某些實施例中，用於本文所述的組合物之口服投與之劑型經pH敏感性聚合物包覆以提供延遲釋放且防止腸內分泌肽分泌增強劑免於胃液影響。在某些實施例中，此類聚合物能夠耐受胃及小腸近端部分之較低pH值但在末端迴腸及/或迴盲腸接合之中性或微鹼性pH下崩解。因此，在某些實施例中，本文提供一種包含包衣之口服劑型，該包衣包含pH敏感性聚合物。在一些實施例中，用於結腸及/或直腸靶向之聚合物包括(以非限制性實例說明之)甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯共聚物、Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit L-30D、Eudragit FS-30D、Eudragit L100-55、乙酸鄰苯二甲酸聚乙酯、鄰苯二甲酸羥丙基乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素50、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素55、乙酸偏苯三甲酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素及其組合。

【0249】 在某些實施例中，適合於遞送至結腸及/或直腸之口服劑型包括具有由結腸中之菌叢(細菌)降解的生物可降解及/或細菌可降解聚合物之包衣。在此類生物可降解系統中，適宜聚合物包括(以非限制性實例說

明之)偶氮聚合物、含有偶氮基之線型鏈段型聚胺甲酸酯、聚半乳甘露聚糖、果膠、戊二醛交聯聚葡萄糖、多醣、直鏈澱粉、瓜爾膠、果膠、殼聚糖、菊糖、環糊精、硫酸軟骨素、聚葡萄糖、刺槐豆膠、硫酸軟骨素、殼聚糖、聚(-己內酯)、聚乳酸及聚(乳酸-共聚-乙醇酸)。

【0250】 在含有一或多種ASBTI或本文所述的其他化合物之組合物之此種口服投與之某些實施例中，該等組合物係藉由用藉由結腸中之菌叢(細菌)降解的氧化還原敏感性聚合物包覆劑型被遞送至結腸而不會在腸之上部處吸收。在此類生物可降解系統中，此類聚合物包括(以非限制性實例說明之)主鏈中含有偶氮及/或二硫化物鍵聯之氧化還原敏感性聚合物。

【0251】 在一些實施例中，經調配以用於遞送至結腸及/或直腸之組合物經調配以用於延時釋放。在一些實施例中，延時釋放型調配物抵抗胃的酸性環境，由此延遲腸內分泌肽分泌增強劑之釋放直至劑型進入結腸及/或直腸。

【0252】 在某些實施例中，本文所述的延時釋放型調配物包含具有水凝膠插塞之膠囊(包含腸內分泌肽分泌增強劑及可選吸收抑制劑)。在某些實施例中，該膠囊及水凝膠插塞經水溶性帽體覆蓋且整個單元經腸衣聚合物包覆。當膠囊進入小腸時，腸包衣溶解且在一段時間之後水凝膠插塞溶脹且從膠囊移出繼而組合物從膠囊釋放。水凝膠之量用於調整時間段以釋放內容物。

【0253】 在一些實施例中，本文提供一種包含多層包衣之口服劑型，其中該包衣包含不同層之具有不同pH敏感性之聚合物。隨著經包覆之劑型順著GIT移動，不同層會根據所遇到的pH溶解。用於此類調配物中之聚合物包括(以非限制性實例說明之)具有適宜pH溶解特性之聚甲基丙烯酸

酸甲酯、Eudragit® RL及Eudragit®RS (內層)及Eudragit® FS (外層)。在其他實施例中，該劑型係具有羥丙基纖維素或乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)之外殼之腸衣包覆錠劑。

【0254】 在一些實施例中，本文提供一種口服劑型，其包含具有丁酸鄰苯二甲酸纖維素、鄰苯二甲酸氫纖維素、丙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚乙酸鄰苯二甲酸乙烯酯、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸偏苯三酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸羥丙基甲基纖維素、琥珀酸二氧基丙基甲基纖維素、羧甲基乙基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、由丙烯酸、甲基丙烯酸及其組合形成之聚合物及共聚物之包衣。

組合療法

【0255】 在一些實施例中，本文所提供的方法包括將本文所述的化合物(例如ASBTI)或組合物與一或多種另外試劑組合投與。在一些實施例中，本發明亦提供一種包含化合物(例如ASBTI)與一或多種另外試劑之組合物。

脂溶性維生素

【0256】 在一些實施例中，本文所提供的方法進一步包括投與一或多種維生素。在一些實施例中，該維生素係維生素A、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、葉酸、泛酸、菸鹼酸、核黃素、硫胺素、視黃醇、β胡蘿蔔素、吡哆素、抗壞血酸、膽鈣化醇、氰鈷胺、生育酚、葉醌、甲萘醌。

【0257】 在一些實施例中，維生素係脂溶性維生素，諸如維生素A、D、E、K、視黃醇、β胡蘿蔔素、膽鈣化醇、生育酚、葉醌。在一個較佳實施例中，該脂溶性維生素係生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。

ASBTI及PPAR促效劑

【0258】 在各種實施例中，本發明提供ASBTI與PPAR (過氧化物酶體增殖子活化受體)促效劑之組合之使用方法。在各種實施例中，該PPAR促效劑係貝特藥物。在一些實施例中，該貝特藥物係氯貝特(clofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、環丙貝特(ciprofibrate)、苯扎貝特(benzafibrate)、非諾貝特(fenofibrate)或其各種組合。在各種實施例中，該PPAR促效劑係阿格列扎(aleglitazar)、莫格列扎(muraglitazar)、替格列扎(tesaglitazar)、沙格列紮(saroglitazar)、GW501516、GW-9662、噻唑烷二酮(TZD)、NSAID (例如IBUPROFEN)、吲哚或其各種組合。

ASBTI及FXR藥物

【0259】 在各種實施例中，本發明提供ASBTI與類法尼醇(farnesoid) X受體(FXR)靶向藥物之組合之使用方法。在各種實施例中，該FXR靶向藥物係阿維菌素(ivermectin) B1a、苜普地爾(bepiridil)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、GW4064、格列喹酮(gliquidone)、尼卡地平(nicardipine)、三氯生(triclosan)、CDCA、伊佛黴素(ivermectin)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、三苜糖苷(tribenoside)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、咪康唑(miconazole)、胺碘酮(amiodarone)、布托康唑(butoconazole)、甲磺酸溴麥角克普汀(bromocryptine mesylate)、蘋果酸苯噻啶(pizotifen malate)或其各種組合。

部分膽汁外分流術(PEBD)

【0260】 在一些實施例中，本文所提供的方法進一步包括使用部分膽汁外分流術作為尚未發展為肝硬化的患者之治療。此治療有助於減少肝

臟中膽酸/鹽之循環以便減少併發症且防止許多患者中早期移植的需求。

【0261】 此種手術技術涉及從腸之其餘部分分離一段10 cm長的腸以用作膽道導管(膽汁通路通道)。導管的一端經附接至膽囊且另一端帶出至皮膚以形成造口(stoma) (手術建構開口以允許廢棄物通過)。部分膽汁外分流術可用於對於所有醫學療法無效的患者(尤其是年老、大型患者)。此程序可能對年輕患者(諸如嬰兒)沒有幫助。部分膽汁外分流術可降低癢之強度及血液中異常低含量之膽固醇。

ASBTI及熊二醇

【0262】 在一些實施例中，ASBTI係與熊二醇或熊去氧膽酸、鵝去氧膽酸、膽酸、牛膽酸、熊膽酸(ursocholic acid)、甘膽酸、甘胺去氧膽酸(glycodeoxycholic acid)、牛磺去氧膽酸(taurodeoxycholic acid)、牛磺膽酸酯、甘胺鵝去氧膽酸(glycochenodeoxycholic acid)、牛磺熊去氧膽酸組合投與。在一些情況下，遠端腸中膽酸/鹽之濃度之增加誘導腸再生、減弱腸損傷、減少細菌移位、抑制自由基氧之釋放、抑制促發炎細胞介素之產生、或其任何組合。

【0263】 在某些實施例中，該患者係以約或至少約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或3,000 mg之每日劑量投與熊二醇。在某些實施例中，該患者係以約或不大於約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 或 3,500 mg 之每日劑量投與熊二醇。在各種實施例中，該患者係以約或至少約3 mg 至約300 mg、約30 mg 至約250 mg、約36 mg 至約200 mg、約10 mg 至約3000 mg、約1000 mg 至約2000 mg、或約1500 至約1900 mg 之每日劑量投與熊二醇。

【0264】 在各種實施例中，該熊二醇係以錠劑投與。在各種實施例中，該熊二醇係以懸浮液投與。在各種實施例中，懸浮液中熊二醇之濃度為約10 mg/mL 至約200 mg/mL、約50 mg/mL 至約150 mg/mL、約10 mg/mL 至約500 mg/mL、或約40 mg/mL 至約60 mg/mL。在各種實施例中，懸浮液中熊二醇之濃度為約或至少約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 或 80 mg/mL。在各種實施例中，懸浮液中熊二醇之濃度為不大於約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 或 85 mg/mL。

【0265】 使用 ASBTI 及第二活性成分使得該組合以治療有效量存在。該治療有效量源自於 ASBTI 及其他活性成分(例如熊二醇)之組合之使用，其中每種成分均以治療有效量或根據由於組合使用引起之添加劑或協

同效應使用，每種成分亦可以亞臨床治療有效量(亦即若單獨使用則出於本文所述的治療目的提供降低之有效性之量)使用，限制條件為該組合使用係治療有效。在一些實施例中，ASBTI及如本文所述的任何其他活性成分之組合之使用涵蓋其中ASBTI或其他活性成分以治療有效量存在，及另一者以亞臨床治療有效量存在之組合，限制條件為該組合使用因其加和或協同效應而係治療有效。如本文所用，術語「加和效應」描述兩種(或更多種)醫藥活性劑之組合效應，其等於單獨給予的每種試劑之效應之總和。協同效應係其中兩種(或更多種)醫藥活性劑之組合效應大於單獨給予的每種試劑之效應之總和之效應。ASBTI與一或多種前述其他活性成分且視需要與一或多種其他醫藥活性物質之任何適宜組合經設想為係在本文所述的方法之範疇內。

【0266】 在一些實施例中，化合物之特定選擇取決於主治醫生之診斷及其對個體病症及適宜治療方案之判斷。根據疾病、疾患或病症之性質、個體之病症、及所使用的化合物之實際選擇，視需要合併(例如同時、基本上同時或在相同治療方案內)或依序投與該等化合物。在某些情況下，治療方案期間每種治療劑之投與順序及投與重複次數之決定係基於對所治療的疾病及個體病症之評估。

【0267】 在一些實施例中，治療有效劑量在藥物以治療組合使用時改變。實驗性地決定用於組合治療方案中的藥物及其他試劑之治療有效劑量之方法描述於文獻中。

【0268】 在本文所述的組合療法之一些實施例中，共投與的化合物之劑量根據所採用的共藥物之類型、所採用的特定藥物、所治療的疾病或病症等而改變。此外，當與一或多種生物活性劑共同投與時，本文所提供

的化合物視需要與生物活性劑同時或依序投與。在某些情況下，若依序投與，則主治醫生將決定本文所述的治療性化合物與另外治療劑之組合之適宜順序。

【0269】 多種治療劑(其中的至少一者係本文所述的治療性化合物)視需要以任何順序或甚至同時投與。若同時地，則多種治療劑視需要以單一、統一形式或以多種形式(僅舉例而言，呈單一丸劑或呈兩種分開丸劑)提供。在某些情況下，該等治療劑中之一者係視需要以多種劑量給予。在其他情況下，二者均視需要以多次劑量給予。若不是同時的，則多次劑量之間的時間係任何適宜時間；例如，多於零週至少於四週。此外，組合方法、組合物及調配物不限於僅使用兩種試劑；亦設想使用多種治療性組合(包括兩種或更多種本文所述的化合物)。

【0270】 在某些實施例中，根據各種因素修改治療、預防或改善尋求緩解的病症之劑量方案。此等因素包括個體罹患的疾患、以及個體的年齡、體重、性別、飲食及醫學病症。因此，在各種實施例中，實際採用的劑量方案改變且偏離本文所述的劑量方案。

【0271】 在一些實施例中，組成本文所述的組合療法之醫藥試劑係以組合劑型或以旨在實質上同時投與之獨立劑型提供。在某些實施例中，組成組合療法之醫藥試劑係依序投與，其中任一治療性化合物係藉由需要兩步驟投與之方案投與。在一些實施例中，兩步驟投與方案需要依序投與活性劑或隔開投與單獨活性劑。在某些實施例中，多個投與步驟間的時間期(以非限制性實例說明之)從幾分鐘至幾小時改變，取決於每種藥劑之性質，諸如藥劑之效價、溶解度、生物利用度、血漿半衰期及動力學概況。

【0272】 在某些實施例中，本文提供組合療法。在某些實施例中，

本文所述的組合物包含另外治療劑。在一些實施例中，本文所述的方法包括投與包含另外治療劑之第二劑型。在某些實施例中，組合療法(本文所述的組合物)以方案之部分投與。因此，另外治療劑及/或另外醫藥劑型可直接或間接且與本文所述的組合物及調配物相伴或依序施用至患者。

套組

【0273】 在另一個態樣中，本文提供裝納用於口服投與之裝置及如本文所述的醫藥組合物之套組。在某些實施例中，該等套組包括用於口服投與之預填充之小袋或瓶。在某些實施例中，該等套組包括用於口服灌腸劑之投與之預填充之注射器。

遠端迴腸及/或結腸中之釋放

【0274】 在某些實施例中，劑型包含允許活性劑在遠端空腸、近端迴腸、遠端迴腸及/或結腸中之控制釋放之基質(例如包含羥基丙基甲基纖維素之基質)。在一些實施例中，劑型包含為pH敏感(例如MMX™基質，來自Cosmo Pharmaceuticals)且允許活性劑在迴腸及/或結腸中之控制釋放之聚合物。適合於控制釋放之此類pH敏感聚合物之實例包括(但不限於)包含酸性基團(例如—COOH、—SO₃H)且在腸之鹼性pH(例如約7至約8之pH)下膨潤之聚丙烯酸系聚合物(例如甲基丙烯酸及/或甲基丙烯酸酯之陰離子聚合物，例如Carbopol®聚合物)。在一些實施例中，適合於遠端迴腸中之控制釋放之劑型包含微粒活性劑(例如微米化活性劑)。在一些實施例中，非酵素降解聚(dl-乳交酯-共聚-乙交酯)(PLGA)核心適合於將ASBTI遞送至遠端迴腸。在一些實施例中，包含ASBTI之劑型經腸衣聚合物(例如Eudragit® S-100、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸聚乙稀酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯或類似

者之陰離子聚合物)包覆以用於定點遞送至迴腸及/或結腸。在一些實施例中，細菌活化系統適合於靶向遞送至回腸。菌叢活化系統之實例包括包含果膠、半乳甘露聚糖、及/或活性劑之偶氮水凝膠及/或糖苷結合物(例如D-半乳糖苷、 β -D-吡喃木糖苷或類似者之結合物)之劑型。胃腸道菌叢酵素之實例包括細菌糖苷酶，諸如(例如) D-半乳糖苷酶、 β -D-葡糖苷酶、 α -L-阿拉伯呔喃糖苷酶、 β -D-吡喃木糖苷酶或類似者。

【0275】 本文所述的醫藥固體劑型視需要包含本文所述的另外治療性化合物及一或多種醫藥上可接受之添加劑，諸如相容性載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、溶解劑、保濕劑、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多種組合。在一些態樣中，使用標準包覆程序，諸如彼等描述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第20版(2000)中者，在ASBTI之調配物周圍提供膜衣。在一個實施例中，本文所述的化合物呈顆粒之形式且該化合物之一些或全部顆粒經包覆。在某些實施例中，本文所述的化合物之一些或全部顆粒經微囊化。在一些實施例中，本文所述的化合物之顆粒未經微囊化且未經包覆。

【0276】 ASBT抑制劑可用於製備用於膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之預防性及/或治療性治療之藥物。用於治療需要此種治療的個體中任何本文所述的疾病或病症之方法可涉及以治療有效量投與含有至少一種本文所述的ASBT抑制劑或醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之N-氧化物、醫藥活性代謝產物、醫藥上可接受之前藥、或其醫藥上可接受之溶劑合物之醫藥組合物至該個體。

實例

【0277】 提供以下實例以進一步描述本文所揭示的一些實施例。該等實例旨在說明而不是限制所揭示的實施例。

實例1. 在禁食狀態下給藥頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI)最小化胃腸道不良效應同時維持藥效動力學效應

【0278】 頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI) (亦稱作迴腸膽酸轉運蛋白抑制劑(IBATi))藉由減少其再吸收及增加糞便BA (fBA)排泄來減少膽酸(BAs)之腸肝循環。ASBTI (包括馬拉裡西巴特(MRX; 最近已獲批准用於治療患有阿拉吉歐症候群[ALGS]的>1歲患者中之膽汁鬱積性搔癢)及伏裡西巴特(VLX))減少BA在肝臟中之毒性積聚且減輕膽汁鬱積。GI不良效應(AE; 腹瀉、腹部疼痛)係ASBTI之潛在副作用, 但MRX及VLX可在禁食狀態下在餐前30分鐘服用, 此可最小化GI AE。該分析之目標係理解相對於進餐時間ASBTI給藥之時間對藥效動力學(PD)效應及GI AE之影響。

【0279】 來自健康參與者中基於MRX及VLX之3項獨立1期臨床研究之AE資料經彙整以評定ASBTI給藥與進餐時間對GI AE之影響(表1, 圖1)。在每項臨床研究中, ASBTI係在進食及禁食狀態下投與, 且比較GI AE之比率。單獨地, 來自患有ALGS之患者中安慰劑(PBO)對照試驗之AE資料(其中MRX係在餐前30分鐘給予)允許MRX與PBO之GI AE比率之比較。

【0280】 在3項1期臨床研究中, 與進食狀態或在進餐時(在研究1、2及3中分別為75%、33%及100%)相比, 當在禁食狀態下給藥ASBTI時(在研究1、2及3中, 分別為0%、0%及50%報告GI AE), GI不良事件(AE)之比率較低, 圖2。在患有ALGS之患者中之PBO對照試驗中, 其中MRX係

在餐前30分鐘在禁食狀態下給予，在基於藥物及PBO之患者中以相似頻率報告腹瀉(MRX之43.6%相對PBO之44.4%)。

【0281】 在健康狗中研究ASBTI給藥時間至進餐時間之PD影響(圖3)。在健康狗中，不論相對於每日進餐之給藥時間，MRX顯著增加fBA排泄(與預處理基線相比， $p < 0.01$ ，藉由配對t檢驗)。當在餐前30分鐘(增加231%)至餐後4小時(增加229%)給藥時看到fBA排泄之最大增加，指示在ASBTI給藥相對進餐時間之時序上具有彈性以維持最大PD效應(圖4)。與預處理相比， $P < 0.01$ ，藉由單尾配對t檢驗。資料呈現為 \pm SEM ($n = 7$ 至8)。% = 與預處理值相比之變化。群組在指定時間進行給藥。在治療開始前48小時及7天治療期的最後72小時採集糞便樣本且分析膽酸含量。

【0282】 在本文中證實的動物PD資料顯示：進餐在相對於進餐給予ASBTI上具有彈性以增加fBA排泄。健康個體中ASBTI投與之最佳GI耐受性係藉由在空腹狀態下給藥來達成。在禁食狀態下給藥MRX的患有ALGS之患者中GI AE之比率與PBO相似。未來的研究可允許更詳細地說明食物、ASBTI給藥、GI AE及功效之間的關係。

【0283】 此等資料證實，與在進餐時間或在食物攝入後隨即給藥相比，當在禁食狀態下給藥ASBTI時，GI耐受性改良。動物資料顯示不論相對於進餐時間之給藥時間，維持PD效應，表明可維持功效同時最小化GI效應。

表1：在進食相對禁食狀態下於ASBTI投與後GI TEAE之發病率之比較

	伏裡西巴特75 mg		馬拉裡西巴特10 mg		馬拉裡西巴特30 mg	
	禁食(n=8)	進食(n=8)	禁食(n=6)	進食(n=6)	禁食(n=12)	進食(n=12)
任何GI TEAE	0 (0%)	6 (75%)	0 (0%)	2 (33%)	6 (50%)	12 (100%)
腹瀉	-	4 (50%)	-	1 (17%)	6 (50%)	11 (92%)
稀便	-	2 (25%)	-	-	-	-

噁心	-	-	-	1 (17%)	-	3 (25%)
腹部疼痛	-	-	-	-	1 (8%)	5 (42%)
肛門直腸不適	-	-	-	-	-	1 (8%)

* * *

【0284】 出於所有目的，本說明書中任何處引用的所有參考文獻均以其全文引用之方式併入本文中。

【0285】 雖然已在本文中顯示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者明白此類實施例僅以舉例方式提供。

【0286】 除非文中另有說明，否則文中敘述之數值範圍僅係意欲作為個別提及介於該範圍內之各個別數值及各終點的快捷方法，及將各個別數值及終點併入本說明書中如同其經個別引述於文中。

【0287】 在不脫離本發明下，熟習此項技術者現將進行許多改變、變化及替換。應理解述於本文中之本發明實施例之各種替代例可用於實施本發明。希望由此涵蓋以下技術方案限定本發明之範疇及此等技術方案及其等效物之範疇內的方法及結構。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種減少、最小化、預防、改善或消除有需要個體中與頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之投與相關之一或多種副作用之方法，該方法包括在攝入食物之前向該個體投與治療有效量之該ASBTI。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中與當該ASBTI係在攝入食物之後、與食物同時或與食物混合投與時之副作用相比，與該ASBTI之投與相關之該一或多種副作用經減少、最小化、預防、改善或消除。

【請求項3】

一種改良有需要個體中ASBTI之胃腸道(GI)耐受性之方法，該方法包括在攝入食物之前向該個體投與治療有效量之該ASBTI。

【請求項4】

如請求項3之方法，其中該GI耐受性之改良包括減少、最小化、預防、改善或消除一或多個GI不良事件。

【請求項5】

如請求項3或4之方法，其中該GI耐受性之改良包括減少、最小化、預防、改善或消除腹瀉、稀便(loose stools)、噁心、腹部疼痛及肛門直腸不適中之一者或多者。

【請求項6】

如請求項3至5中任一項之方法，其中與當該ASBTI係在進餐時間或在食物攝入後隨即投與時之GI耐受性相比，該GI耐受性經改良。

【請求項7】

如請求項3至6中任一項之方法，其中與當該ASBTI係在進餐時間或在食物攝入後隨即投與時之GI耐受性相比，該GI耐受性改良至少10%。

【請求項8】

如請求項3至7中任一項之方法，其中與當該ASBTI係在進餐時間或在食物攝入後隨即投與時之GI耐受性相比，該GI耐受性改良至少20%。

【請求項9】

如請求項3至8中任一項之方法，其中與當該ASBTI係在進餐時間或在食物攝入後隨即投與時之GI耐受性相比，該GI耐受性改良至少50%。

【請求項10】

一種治療有需要個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括在攝入食物之前向該個體投與治療有效量之ASBTI，其中該個體經歷與該ASBTI之投與相關之一或多種副作用之頻率及/或嚴重度之降低。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中與當該ASBTI係在攝入食物之後、與食物同時或與食物混合投與時之副作用相比，副作用之頻率及/或嚴重度降低。

【請求項12】

如請求項10或11之方法，其中該膽汁鬱積性肝病係兒童膽汁鬱積性肝病。

【請求項13】

如請求項10或11之方法，其中該膽汁鬱積性肝病係成人膽汁鬱積性肝病。

【請求項14】

如請求項10至13中任一項之方法，其中該膽汁鬱積性肝病係非阻塞性膽汁鬱積、肝外膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、原發性肝內膽汁鬱積、繼發性肝內膽汁鬱積、進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)、PFIC 1型、PFIC 2型、PFIC 3型、良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)、BRIC 1型、BRIC 2型、BRIC 3型、全靜脈營養相關膽汁鬱積、副腫瘤性膽汁鬱積、斯托弗症候群(Stauffer syndrome)、妊娠肝內膽汁鬱積、避孕藥相關膽汁鬱積、藥物相關膽汁鬱積、感染相關膽汁鬱積、杜賓-強森二氏症候群(Dubin-Johnson Syndrome)、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、膽結石病、阿拉吉歐症候群(Alagille syndrome)、膽道閉鎖、葛西術後膽道閉鎖(post-Kasai biliary atresia)、肝臟移植後膽道閉鎖、肝臟移植後膽汁鬱積、肝臟移植後相關肝病、腸衰竭相關肝病、膽酸介導之肝損傷、MRP2缺陷症候群或新生兒硬化性膽管炎。

【請求項15】

如請求項10至14中任一項之方法，其中該膽汁鬱積性肝病係阿拉吉歐症候群、PFIC、BRIC、PSC、PBC或膽道閉鎖。

【請求項16】

如請求項1、2、及10至15中任一項之方法，其中該一或多種副作用係腹瀉、稀便(loose stools)、噁心、胃腸疼痛、腹部疼痛、痙攣(cramping)、肛門直腸不適或其組合。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該ASBTI係在禁食狀態下向該個體投與。

【請求項18】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該ASBTI係在攝入食物之前少於約60分鐘投與。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之方法，其中該ASBTI係在攝入食物之前少於約30分鐘投與。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該ASBTI係於攝入食物之前隨即投與。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該ASBTI係在最後一餐後至少4小時投與。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該ASBTI係每天投與一次。

【請求項23】

如請求項1至23中任一項之方法，其中該ASBTI係每天投與兩次。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之方法，其中該ASBTI係以約0.1 mg至約100 mg/劑之量投與。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中該ASBTI係以約10 mg至約100 mg/劑之量投與。

【請求項26】

如請求項24或25之方法，其中該ASBTI係以約20 mg至約80 mg/劑

如請求項29之方法，其中該ASBTI係伏裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之方法，其中該個體在投與該ASBTI前約0.5至約16小時尚未攝入食物。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之方法，其中該個體係兒童個體。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該兒童個體係0至18歲。

【請求項35】

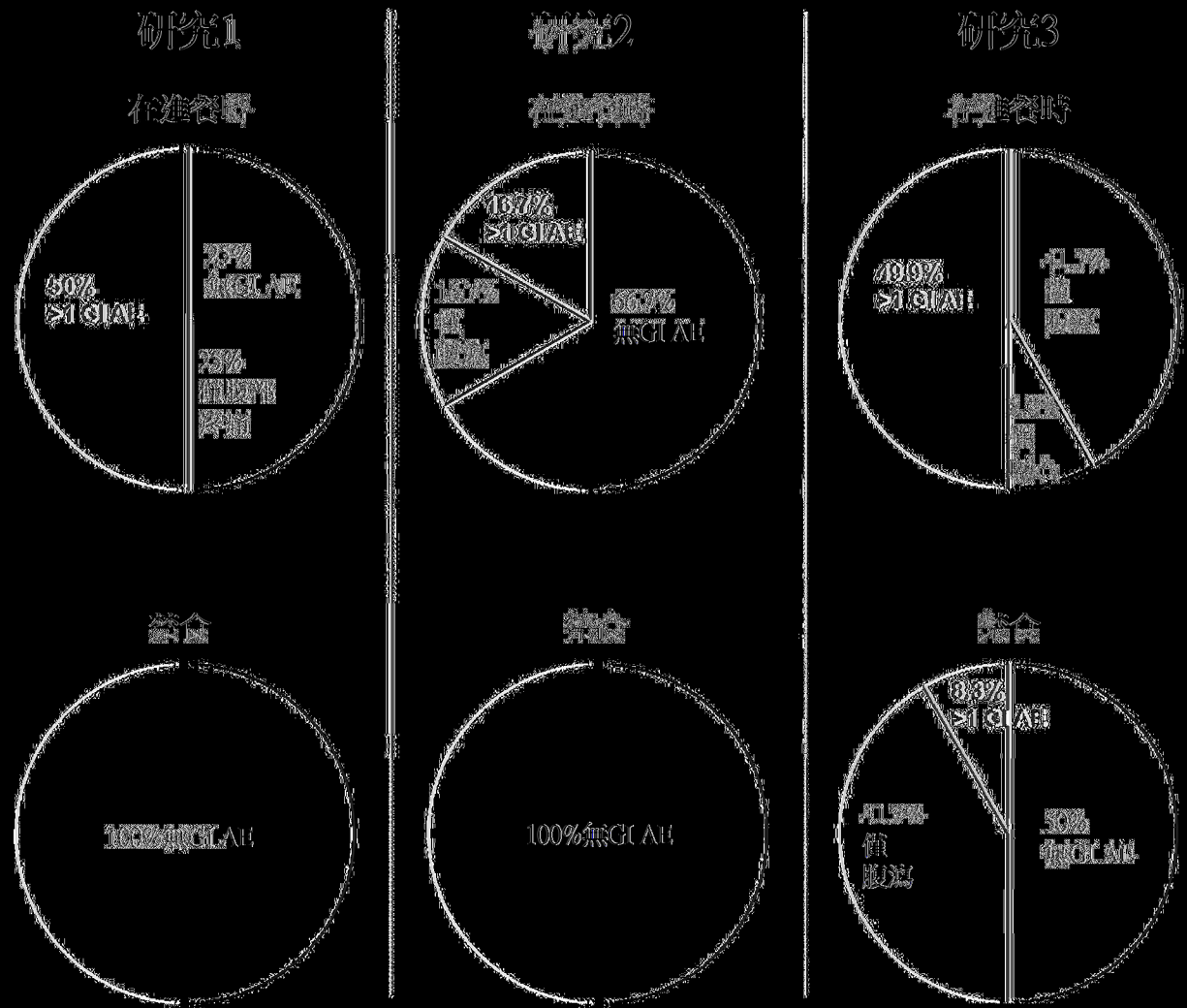
如請求項1至26中任一項之方法，其中該ASBTI係經口投與。

【請求項36】

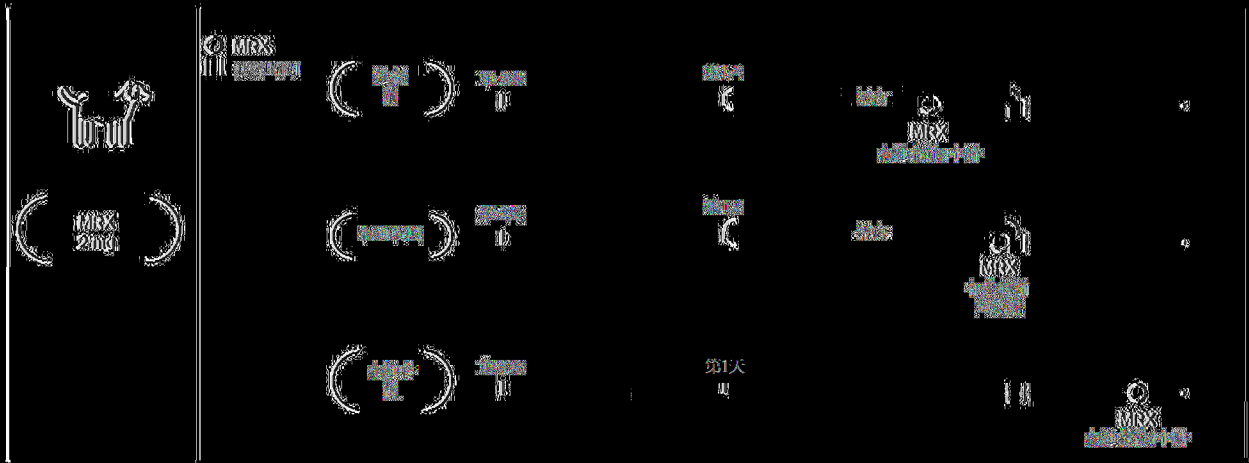
如請求項1至35中任一項之方法，其中小於10%的該ASBTI被全身性地吸收。

【請求項37】

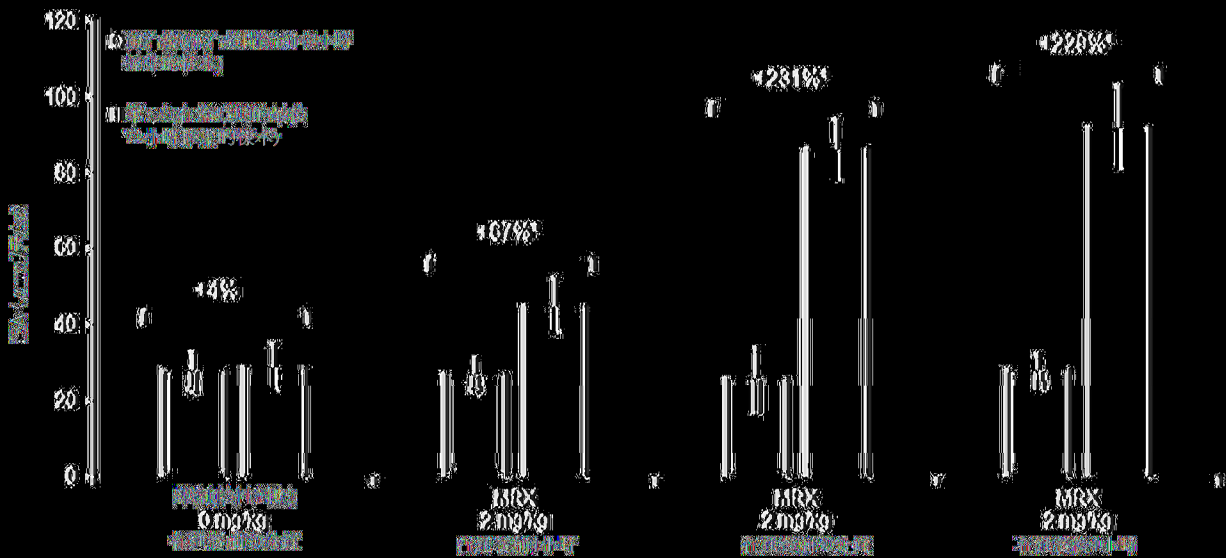
如請求項1至35中任一項之方法，其中小於30%的該ASBTI被全身性地吸收。



(圖2)



(圖3)



(圖4)