



(21)申請案號：111140276

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 24 日

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

A61K31/554 (2006.01)

A61K31/7042(2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

(30)優先權：2021/10/26 美國

63/271,857

(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：科姆魯 蒂魯馬拉 KOMMURU, THIRUMALA (US)；不列顛 傑森 E
BRITTAIN, JASON E. (US)；黃 海倫 HWANG, HELEN (US)；維格 帕梅拉 VIG,
PAMELA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：74 項 圖式數：4 共 127 頁

(54)名稱

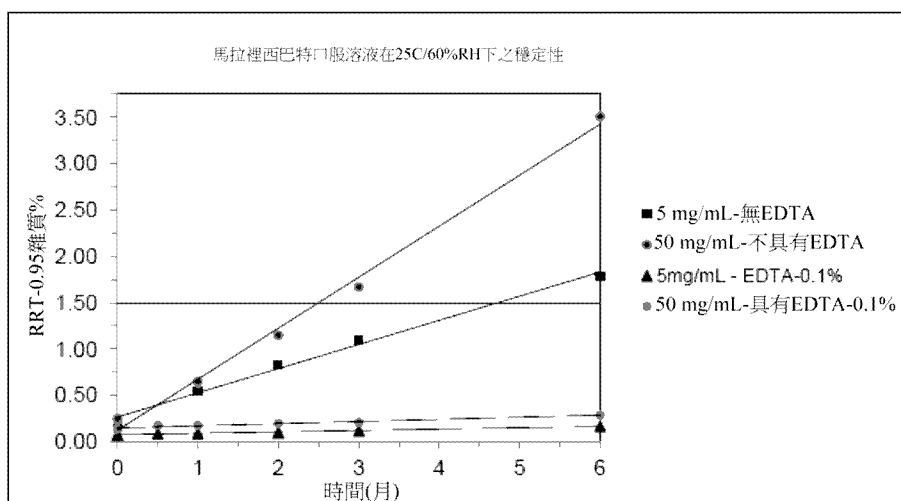
頂端鈉依賴型轉運蛋白抑制劑組合物

(57)摘要

本文提供包含頂端鈉依賴型轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之醫藥組合物及使用其來治療膽汁鬱積性肝病之方法。

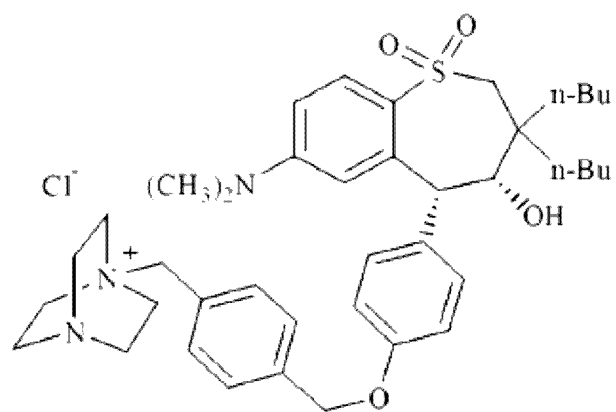
Provided herein are pharmaceutical compositions comprising apical sodium-dependent transporter inhibitors (ASBTIs) and methods of using same for treatment of cholestatic liver diseases.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(氯馬拉裡西巴特)



【發明摘要】

【中文發明名稱】

頂端鈉依賴型轉運蛋白抑制劑組合物

【英文發明名稱】

APICAL SODIUM-DEPENDENT TRANSPORTER INHIBITOR
COMPOSITIONS

【中文】

本文提供包含頂端鈉依賴型轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之醫藥組合物及使用其來治療膽汁鬱積性肝病之方法。

【英文】

Provided herein are pharmaceutical compositions comprising apical sodium-dependent transporter inhibitors (ASBTIs) and methods of using same for treatment of cholestatic liver diseases.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

頂端鈉依賴型轉運蛋白抑制劑組合物

【英文發明名稱】

APICAL SODIUM-DEPENDENT TRANSPORTER INHIBITOR
COMPOSITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含頂端鈉依賴型轉運蛋白抑制劑(ASBTI)之醫藥組合物及使用其來治療膽汁鬱積性肝病之方法。

【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年形式、及進行性家族性肝內膽汁鬱積1型、2型及3型，其係影響兒童之疾病。新生兒呼吸窘迫症候群及肺炎經常與妊娠肝內膽汁鬱積相關。活性治療及預防受限制。過去，高膽血症及膽汁鬱積性肝病之有效治療包括手術、肝臟移植及熊二醇(ursodiol)之罕見投與。

【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。

【0004】 熟知且被接受的是，兒童之治療需求與成年之彼等治療需求充分不同，因此需要兒童中之特定藥劑研究。例如，藥劑之固體劑型之口服投與對於大多數成年患者而言無痛且簡單，但對於兒童患者群體而言，吞嚥為成年製造的口服固體劑型可能成問題。此外，以固體劑量使用的藥物經常具有令人不悅的味道。更重要的是，靶向膽汁鬱積性肝病之成年藥劑之口服投與可導致副作用諸如腹瀉及腸道不適。此類問題造成安全性風險且影響順服性。需要用於兒童膽汁鬱積性肝病之兒童藥劑之有效且可接受之形式。

【0005】 位於末端迴腸中之頂端鈉依賴型轉運蛋白(ASBT)在膽酸之腸肝循環中扮演重要生理作用且因此對於膽酸穩態而言必不可少。對此，ASBT之藥理學抑制正在迅速成為有趣的標靶。

【0006】 一些ASBT抑制劑(ASBTI)經設計成限制個體之全身性吸收。就此而言，在一些情況下，將此等化合物調配成穩定且有效之組合物可能具有挑戰性。

【0007】 因此，對於包含ASBTI之安全且有效之調配物及組合物存在未滿足的需求。

【發明內容】

【0008】 下文描述本發明之各種非限制性態樣及實施例。

【0009】 在一個態樣中，本發明提供一種包含ASBTI、防腐劑及抗氧化劑之醫藥組合物。

【0010】 在一個實施例中，該防腐劑係抗微生物防腐劑。在一個實

受之鹽。

【0016】 在一個實施例中，該ASBTI係奧德西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0017】 在一個實施例中，該ASBTI係依洛西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0018】 在一個實施例中，該ASBTI係GSK2330672或其醫藥上可接受之鹽。

【0019】 在一個實施例中，該ASBTI係以組合物之約0.1 mg/mL至約500 mg/mL之量存在。在一個實施例中，該ASBTI係以組合物之約1 mg/mL至約250 mg/mL之量存在。在一個實施例中，該ASBTI係以組合物之約2 mg/mL至約100 mg/mL之量存在。在一個實施例中，該ASBTI係以組合物之約5 mg/mL至約50 mg/mL之量存在。在一個實施例中，該ASBTI係以組合物之約8 mg/mL至約20 mg/mL之量存在。在一個實施例中，該ASBTI係以組合物之約9 mg/mL至約10 mg/mL之量存在。在一個實施例中，該ASBTI係以組合物之約10 mg/mL之量存在。在一個實施例中，該ASBTI係以組合物之約9.5 mg/mL之量存在。

【0020】 在一個實施例中，該防腐劑係抗微生物防腐劑。

【0021】 在一個實施例中，該抗微生物防腐劑係選自由以下組成之群：丙二醇、乙醇、甘油、氯化苯二甲烴銨、氯化苯索寧、苯甲酸、苧醇、對羥基苯甲酸丁酯、溴化十六基三甲銨(cetrimide/cetyltrimethylammonium bromide)、溴化十六烷銨(cetrimonium bromide)、氯化十六烷基吡啶鎘、洛赫西定、氯丁醇、氯甲酚、甲酚、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸甲酯、苯酚、苯氧基乙

醇、苯基乙醇、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉、去氫乙酸鈉、丙酸鈉、山梨酸、山梨酸鉀、硫柳汞、百里酚(thymol)及其組合。

【0022】 在一個實施例中，該防腐劑係丙二醇。

【0023】 在一個實施例中，該防腐劑係以組合物之至少約30% w/w之量存在。在一個實施例中，該防腐劑係以組合物之約30%至約40%之量存在。在一個實施例中，該防腐劑係以組合物之約32%至約37%之量存在。在一個實施例中，該防腐劑係以組合物之約33%至約36%之量存在。在一個實施例中，該防腐劑係以組合物之約33%之量存在。在一個實施例中，該防腐劑係以組合物之約34%之量存在。在一個實施例中，該防腐劑係以組合物之約35%之量存在。

【0024】 在一個實施例中，該抗氧化劑係選自由以下組成之群：胺基甲酸、胺基聚甲酸、抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、單硫甘油、抗壞血酸鈉、甲醛次硫酸鈉、偏亞硫酸氫鈉、BHT、BHA、亞硫酸氫鈉、維生素E或其衍生物、沒食子酸丙酯及其組合。

【0025】 在一個實施例中，該抗氧化劑係選自EDTA (乙二胺四乙酸)、DTPA (二乙三胺五乙酸)、EGTA (乙二醇-雙(β-胺基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸)、NTA (氨基三乙酸)、BAPTA (1,2-雙(鄰-胺基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸)、NOTA (2,2',2''-(1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4,7-三基)三乙酸)、DOTA (四甲酸)及EDDHA (乙二胺-N,N'-雙(2-羥基苯基乙酸)之胺基聚甲酸)。

【0026】 在一個實施例中，該抗氧化劑係EDTA。

【0027】 在一個實施例中，該抗氧化劑係以組合物之約0.001%至約1% w/w之量存在。在一個實施例中，該抗氧化劑係以組合物之約0.005%至約0.75% w/w之量存在。在一個實施例中，該抗氧化劑係以組合物之約0.01%至約0.5% w/w之量存在。在一個實施例中，該抗氧化劑係以組合物之約0.05%至約0.25% w/w之量存在。在一個實施例中，該抗氧化劑係以組合物之約0.075%至約0.2% w/w之量存在。在一個實施例中，該抗氧化劑係以組合物之約0.1% w/w之量存在。

【0028】 在一個實施例中，該組合物在室溫下穩定至少1個月。在一個實施例中，該組合物在室溫下穩定至少2個月。在一個實施例中，該組合物在室溫下穩定至少3個月。在一個實施例中，該組合物在室溫下穩定至少6個月。在一個實施例中，該組合物在室溫下穩定至少1年。在一個實施例中，該組合物在室溫下穩定至少2年。

【0029】 在一個實施例中，該組合物係用於口服投與之液體組合物。在一個實施例中，該組合物係水性溶液。

【0030】 在一個實施例中，該組合物進一步包含甜味劑、掩味成分或其組合。

【0031】 在另一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含：

- a. 約5 mg/mL至約50 mg/mL之馬拉裡西巴特；
- b. 約300 mg/mL至約400 mg/mL之丙二醇；
- c. 約1 mg/mL之EDTA二鈉；
- d. 甜味劑、掩味成分或其組合，及
- e. 水。

【0032】 在一個實施例中，該醫藥組合物包含：

- a. 約8 mg/mL至約20 mg/mL之馬拉裡西巴特；
- b. 約330 mg/mL至約380 mg/mL之丙二醇；
- c. 約1 mg/mL之EDTA二鈉；
- d. 甜味劑、掩味成分或其組合，及
- e. 水。

【0033】 在一個實施例中，馬拉裡西巴特係以氫馬拉裡西巴特存在。

【0034】 在一個實施例中，該醫藥組合物進一步包含第二治療劑。

【0035】 在一個實施例中，該第二治療劑係熊去氧膽酸(UDCA)、利福平(rifampicin)、抗組織胺或FXR靶向藥物。

【0036】 在另一個態樣中，本發明提供一種用於口服投與之醫藥劑型，其包含如前述實施例中任一實施例之醫藥組合物。

【0037】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療或改善兒童膽汁鬱積性肝病之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如前述實施例中任一實施例之醫藥組合物或醫藥劑型。

【0038】 在一個實施例中，該兒童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(Alagille syndrome) (ALGS)、膽道閉鎖(biliary atresia) (BA)、葛西術後膽道閉鎖(post-Kasai biliary atresia)、肝臟移植後膽道閉鎖、杜賓-強森二氏症候群(Dubin-Johnson Syndrome)、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(PSC)、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。

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)、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)、藥物相關膽汁鬱積、感染相關膽汁鬱積、或膽結石疾病。

【0039】 在一個實施例中，該兒童膽汁鬱積性肝病係PFIC、ALGS、BA或兒童PSC。

【0040】 在一個實施例中，該兒童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(peculiar smell)、小便黃赤(dark urine)、糞便變淺色(light stools)、脂肪痢(steatorrhea)、成長遲緩(failure to thrive)及腎衰竭。

【0041】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療或改善瘙癢之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如前述實施例中任一實施例之醫藥組合物或醫藥劑型。

【0042】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療或改善高膽血症之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如前述實施例中任一實施例之醫藥組合物或醫藥劑型。

【0043】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療或改善黃瘤之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如前述實施例中任一實施例之醫藥組合物或醫藥劑型。

【0044】 在另一個態樣中，本發明提供一種降低個體中血清或肝膽含量之水準之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如前述實施例中任一實施例之醫藥組合物或醫藥劑型。

【0045】 在任一前述方法之一個實施例中，該兒童個體係介於6個月至18歲之間。

【0046】 在任一前述方法之一個實施例中，該方法進一步包括投與第二治療劑。

【0047】 在一個實施例中，該第二治療劑係UDCA、利福平、抗組織胺、FXR靶向藥物或其組合。

【0048】 在一個實施例中，該第二治療劑係以亞臨床治療有效量投與。

【0049】 在又另一個態樣中，本發明提供一種治療或改善兒童膽汁鬱積性肝病之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如前述實施例中任一實施例之醫藥組合物或醫藥劑型與亞臨床有效量之選自由UDCA、利福平、抗組織胺及FXR靶向藥物組成之群之第二治療劑之組合。

【0050】 在一個實施例中，第二治療劑之該亞臨床治療有效量係比作為單藥療法投與的第二治療劑之量低至少10%。在一個實施例中，第二治療劑之該亞臨床治療有效量係比作為單藥療法投與的第二治療劑之量低至少20%。

【0051】 在一個實施例中，該第二治療劑係PPAR促效劑。在一個實施例中，該PPAR促效劑係選自苯扎貝特(bezafibrate)、司拉德帕(seladelpar) (MBX-8025)、GW501516 (卡達琳(Cardarine))、非諾貝特(fenofibrate)、依拉非坦(elafibranor)、REN001、KD3010、ASP0367及

CER-002。

【0052】 在一個實施例中，該PPAR促效劑係PPAR δ 促效劑。在一個實施例中，該PPAR δ 促效劑係選自司拉德帕(MBX-8025)、REN001、KD3010、ASP0367及CER-002。

【0053】 在又另一個態樣中，本發明提供一種治療或改善兒童膽汁鬱積性肝病之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之馬拉裡西巴特與治療有效量之PPAR促效劑之組合。

【0054】 在一個實施例中，該PPAR促效劑係選自苯扎貝特、司拉德帕(MBX-8025)、GW501516（卡達琳）、非諾貝特、依拉非坦、REN001、KD3010、ASP0367及CER-002。

【0055】 在一個實施例中，該PPAR促效劑係PPAR δ 促效劑。在一個實施例中，該PPAR δ 促效劑係選自司拉德帕(MBX-8025)、REN001、KD3010、ASP0367及CER-002。

【0056】 如技術方案69之方法，其中該兒童膽汁鬱積性肝病係硬化性膽管炎。

【0057】 如技術方案69之方法，其中該兒童膽汁鬱積性肝病係選自PSC及PBC。

【0058】 熟習此項技術者在閱讀本發明之實施方式(包括隨附申請專利範圍)後當明瞭本發明之此等及其他態樣。

【圖式簡單說明】

【0059】 專利或申請案檔案含有至少一張彩色附圖。具有彩色附圖之本專利或專利申請公開案之副本將在申請及支付必要費用由專利局(the Office)提供。

【0060】 圖1係馬拉裡西巴特口服溶液在25°C及60%相對濕度(RH)下之穩定性之圖。

【0061】 圖2係在25°C及40°C下EDTA二鈉二水合物濃度於馬拉裡西巴特口服溶液中之氧化性雜質氯去甲基馬拉裡西巴特含量之效應之圖。

【0062】 圖3A至3E係入選於LUM001-501研究中的5名示例性PFIC患者之ItchRO及馬拉裡西巴特及所選止癢藥劑之劑量之圖。圖3A顯示患者停用利福平及UDCA同時維持極佳瘙癢控制。圖3B顯示患者停用利福平同時維持極佳瘙癢控制。圖3C顯示患者停用利福平同時維持極佳瘙癢控制。圖3D顯示患者停用UDCA同時維持瘙癢控制。圖3E顯示患者停用UDCA同時維持瘙癢控制。

【0063】 圖4描繪經媒劑處理之MDR2-/-小鼠中與平均值相關展現的平均肝臟及血清膽酸、ALT、總膽紅素及ALP濃度。施用單向ANOVA以確定治療組與「媒劑對照」之間的差異，其中**** $p < 0.0001$ ，*** $p < 0.001$ ，** $p < 0.01$ ，* $p < 0.05$ 。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0064】 本申請案主張2021年10月26日申請之美國臨時申請案第63/271,857號之優先權，該案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0065】 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。

【0066】 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。

【0067】 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。

【0068】 術語「治療(treat/treatment)」狀態、疾患或病症包括：(1)預防、延遲或降低在可能罹患或易患該狀態、疾患或病症但尚未經歷或展現該狀態、疾患或病症之臨床或亞臨床症狀的個體之該狀態、疾患或病症之至少一種臨床或亞臨床症狀之出現之發生率及/或可能性；或(2)抑制該狀態、疾患或病症，亦即，阻止、減少或延遲疾病之發展或其復發或其至少一種臨床或亞臨床症狀；或(3)緩解疾病，亦即，導致該狀態、疾患或病症或其臨床或亞臨床症狀中之至少一者消退。對於待治療的個體之益處係具有統計顯著性或對於患者或對於醫生至少可感知。

【0069】 如本文所用，「受試者(subject)」或「患者」或「個體(individual)」或「動物」係指人類、獸醫動物(例如貓、狗、牛、馬、綿羊、豬等)及疾病之實驗動物模型(例如小鼠、大鼠)。在一個較佳實施例中，該個體係人類。

【0070】 如本文所用，應用於劑量或量之術語「有效」係指化合物或醫藥組合物在投與至有需要的個體後足以導致期望活性之量。請注意，當投與活性成分之組合時，該組合物之有效量可包括或不包括若單獨地投與則會有效之每種成分之量。期望的精確量將因個體而異，端視個體之物種、年齡及一般狀況、所治療病症之嚴重度、所採用的特定藥物或若干

藥物、投與模式及類似者而定。

【0071】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。

【0072】範圍在本文中可表示為從「約(about/approximately)」一個特定值及/或至「約(about/approximately)」另一個特定值。當表示此一範圍時，另一實施例包括從一個特定值及/或至另一特定值。如本文所用，用於任何數值或範圍之術語「約(about/approximately)」指示適宜尺寸公差，其允許組分之部分或集合如本文所述出於其所欲目的起作用。更具體而言，「約(about/approximately)」可指所列舉值之 $\pm 20\%$ 的值範圍，例如「約90%」可指71%至99%的值範圍。

【0073】「包含(comprising)」或「含有(containing)」或「包括(including)」意指至少命名的化合物、元件、顆粒或方法步驟存在於組合物或物件或方法中，但不排除存在其他化合物、材料、顆粒或方法步驟，即使其他此類化合物、材料、顆粒或方法步驟具有與所命名相同的功能。

【0074】本發明之化合物包括彼等在本文中大體上描述者，且進一步藉由本文所揭示的類別、子類別及種類說明。如本文所用，除非另有指示，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，根據元素週期表，CAS版，Handbook of Chemistry and Physics，第75版來識別化學元素。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」，Thomas Sorrell，University Science Books，Sausalito: 1999 及「March's

Advanced Organic Chemistry」，第5版，編輯：Smith, M.B.及 March, J.，John Wiley & Sons，New York：2001中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0075】 亦應理解，一或多個方法步驟之提及並不排除存在明確識別的彼等步驟之間之另外方法步驟或介入方法步驟。相似地，亦應理解，裝置或系統中之一或多種組件之提及並不排斥存在介於明確識別的彼等組件之間之另外組件或介入組件。

【0076】 除非另有說明，否則本發明化合物及其鹽之所有結晶形式亦在本發明之範疇內。本發明之化合物可以各種非晶及結晶形式(包括(但不限於)為無水、水合、非溶劑化或溶劑化之形式)分離。實例水合物包括半水合物、單水合物、二水合物及類似者。在一些實施例中，本發明之化合物係無水且非溶劑化。「無水」意指化合物之結晶形式在晶格結構中基本上不含結合水，亦即，該化合物不形成結晶水合物。

【0077】 如本文所用，「結晶形式」意指結晶物質之某種晶格組態。相同物質之不同結晶形式通常具有不同結晶晶格(例如單位晶胞)，其歸屬於每種結晶形式之特徵的不同物理性質。在一些情況下，不同晶格組態具有不同水或溶劑含量。不同結晶晶格可藉由固態表徵方法諸如藉由X射線粉末繞射(PXRD)來識別。其他表徵方法諸如示差掃描熱量法(DSC)、熱重分析(TGA)、動態蒸氣吸附(DVS)、固態NMR及類似者進一步幫助識別結晶形式以及幫助確定穩定性及溶劑/水含量。

【0078】 物質之結晶形式包括溶劑化(例如水合)及非溶劑化(例如無水)形式。水合形式係在結晶晶格中包括水之結晶形式。水合形式可為化學計量水合物，其中該水以某一水/分子比存在於晶格中，諸如對於半水

合物、單水合物、二水合物等而言。水合形式亦可為非化學計量，其中該水含量係可變且依賴於外部條件諸如濕度。

【0079】 在一些實施例中，本發明之化合物經實質上分離。「實質上分離」意指將特定化合物至少部分地與雜質分離。例如，在一些實施例中，本發明之化合物包含小於約50%、小於約40%、小於約30%、小於約20%、小於約15%、小於約10%、小於約5%、小於約2.5%、小於約1%或小於約0.5%之雜質。雜質一般包含不為實質上分離的化合物之任何物質，包括例如其他結晶形式及其他物質。

【0080】 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。

【0081】 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」。

【0082】 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 μ mol/L至約25 μ mol/L。

【0083】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歲成年中搔癢之嚴重度。因此，在關於成年患者提及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。

【0084】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(UDCA)、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。

【0085】 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)。

【0086】 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。

【0087】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。

【0088】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。

膽酸

【0089】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。

【0090】 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。

【0091】 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。

【0092】 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。

【0093】 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，佔平均成年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。

【0094】 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。

【0095】 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%。

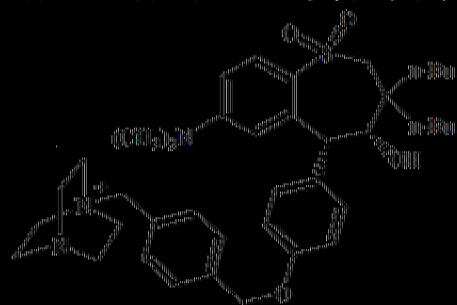
【0096】在另一種替代方法中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<10%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<20%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<30%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<40%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<50%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<60%的所投與劑量之ASBTI。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<70%的所投與劑量之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。

ASBTI

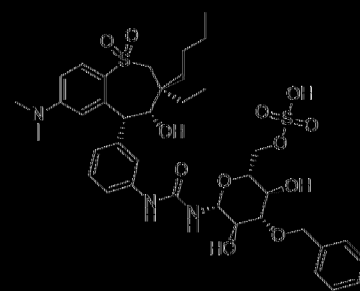
【0097】在一個態樣中，本組合物包含ASBTI作為活性劑。各種

ASBTI適合與本揭示內容之組合物一起使用。

[(0098)] 在一些實施例中，該ASBTI係



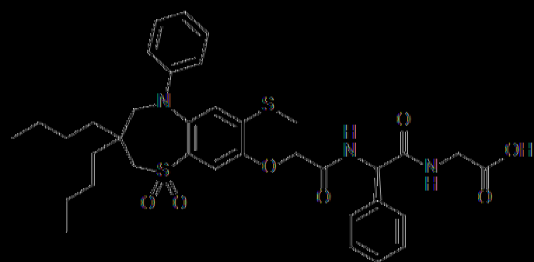
(馬拉裡西巴特)、



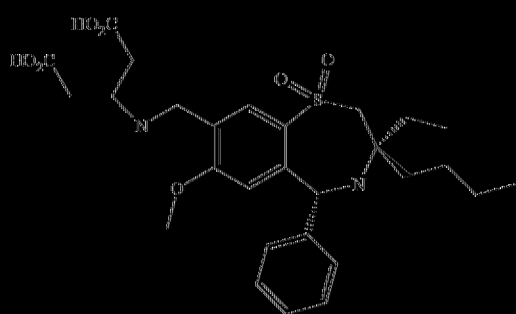
(伏裡西巴特)、



(奧德西巴特)、



(依洛西巴特)、

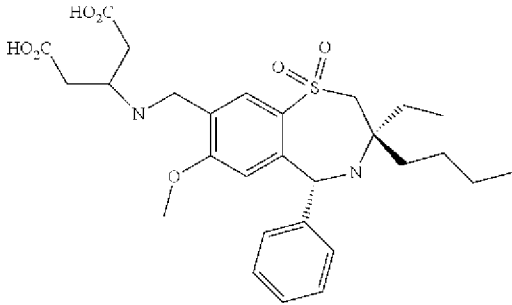


(GSK2330672)或其醫藥上可接受之鹽。在

一些實施例中，該ASBTI係馬拉裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，該ASBTI係氫馬拉裡西巴特或其醫藥上可接受之替代鹽。在各種實施例中，該ASBTI係伏裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。在各種實施例中，該ASBTI係奧德西巴特或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，該ASBTI係依洛西巴特或其醫藥上可接受之鹽。在各種實施例中，該

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。

【0106】 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-苯并噻氮呋-8-基)甲基)胺基)戊二酸)或其醫藥上可接受之鹽。

【0107】 在一些實施例中，本文所述的 ASBTI 如例如 WO 96/05188、美國專利第5,994,391號；第7,238,684號；第6,906,058號；第6,020,330號；及第6,114,322號中所述來合成。

【0108】 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(SHP625)、伏裡西巴特(SHP626)或奧德西巴特(A4250)或其醫藥上可接受之鹽。

【0109】 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。在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之 ASBTI 係氯馬拉裡西巴特。

【0110】 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。

【0111】 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。

【0112】 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。

【0113】 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。

【0114】 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(例如氯馬拉裡西巴特)、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。

兒童劑量調配物及組合物

【0115】 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)、防腐劑及抗氧化劑。

防腐劑

【0116】 在某些實施例中，本發明之組合物包含防腐劑。在某些實施例中，該防腐劑係抗微生物防腐劑。

【0117】 在某些實施例中，該抗微生物防腐劑係選自由以下組成之群：丙二醇、乙醇、甘油、氯化苯二甲烴銨、氯化苯索寧、苯甲酸、苜醇、對羟基苯甲酸丁酯、溴化十六基三甲銨(cetrimide/cetyltrimethylammonium bromide)、溴化十六烷銨、氯化十六烷基吡啶鎂、洛赫西定、氯丁醇、氯甲酚、甲酚、對羟基苯甲酸乙酯、對羟基苯甲酸甲酯、苯酚、苯氧基乙醇、苯基乙醇、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、對羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉、去氫乙酸鈉、丙酸鈉、山梨酸、山梨酸鉀、硫柳汞、百里酚及其組合。

【0118】 在某些實施例中，該防腐劑係丙二醇。

【0119】 在某些實施例中，該防腐劑係以組合物之至少約10% w/w之量存在。在某些實施例中，該防腐劑係以組合物之至少約20% w/w之量

存在。在某些實施例中，該防腐劑係以組合物之至少約25% w/w之量存在。在某些實施例中，該防腐劑係以組合物之至少約30% w/w之量存在。

【0120】 在某些實施例中，該防腐劑係以組合物之約30%至約40%之量存在。

【0121】 在某些實施例中，該防腐劑係以組合物之約32%至約37%之量存在。在某些實施例中，該防腐劑係以組合物之約33%至約36%之量存在。

【0122】 在某些實施例中，該防腐劑係以組合物之約33%之量存在。在某些實施例中，該防腐劑係以組合物之約34%之量存在。在某些實施例中，該防腐劑係以組合物之約35%之量存在。

抗氧化劑

【0123】 在某些實施例中，本發明之組合物包含抗氧化劑。在某些實施例中，該抗氧化劑係選自由以下組成之群：胺基甲酸、胺基聚甲酸、抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、單硫甘油、抗壞血酸鈉、甲醛次硫酸鈉、偏亞硫酸氫鈉、BHT、BHA、亞硫酸氫鈉、維生素E或其衍生物、沒食子酸丙酯及其組合。

【0124】 在某些實施例中，該抗氧化劑係選自EDTA（乙二胺四乙酸）、DTPA（二乙三胺五乙酸）、EGTA（乙二醇-雙(β-胺基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸）、NTA（氨基三乙酸）、BAPTA（1,2-雙(鄰-胺基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸）、NOTA（2,2',2''-(1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4,7-三基)三乙酸）、DOTA（四甲酸）及EDDHA（乙二胺-N,N'-雙(2-羥基苯基乙酸)之胺基聚甲酸）。

【0125】 在某些實施例中，該抗氧化劑係EDTA。

【0126】 在某些實施例中，該氧化劑係以組合物之約0.001%至約1% w/w之量存在。在某些實施例中，該氧化劑係以組合物之約0.005%至約0.75% w/w之量存在。在某些實施例中，該氧化劑係以組合物之約0.01%至約0.5% w/w之量存在。在某些實施例中，該氧化劑係以組合物之約0.05%至約0.25% w/w之量存在。在某些實施例中，該氧化劑係以組合物之約0.075%至約0.2% w/w之量存在。在某些實施例中，該氧化劑係以組合物之約0.1% w/w之量存在。

【0127】 在某些實施例中，用於兒童劑量調配物或組合物之適宜劑型包括液體劑型。以非限制性實例說明之，液體劑型可包括水性或非水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液、及溶液、控制釋放型調配物、持續釋放型調配物及快速作用調配物。在一些實施例中，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、懸浮液及酏劑。

【0128】 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)。

【0129】 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®。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。

【0130】 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。

【0131】 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、甘草酸單銨(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，該組合物包含該組合物體積之約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，該組合物包含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，該組合物包含該組合物體積之約0.002%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，該組合物包含該組合物體積之約0.003%至約0.25%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。在又另一個實施例中，該組合物包含該組合物體積之約0.005%至約0.1%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。

【0132】 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。

【0133】 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ASBTI)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；Lieberman, 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。

【0134】 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、酏劑、漿液、懸浮液、液體口服劑型、控制釋放型調配物、快速作用調配物、延遲釋放型調配物、延長釋放型調配物、持續釋放型調配物、脈衝釋放型調配物、及混合即時釋放型及控制釋放型調配物。

【0135】 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。

【0136】 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迴腸之遠端部分。菌叢(micro-flora)活化系統之實例包括包含活性劑之果膠、半乳甘露聚糖及/或偶氮水凝膠及/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。

【0137】 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。

液體劑型

【0138】 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。

【0139】 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酏劑。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。

【0140】 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。

【0141】 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。

【0142】除了前述組分之外，ASBTI口服組合物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。

【0143】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。

【0144】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。

【0145】在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約0.001 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0.01 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0.05 ml至約10 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5 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3 ml之體積。

【0146】 在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為約0.1 ml、或約0.15 ml、或約0.2 ml、或約0.25 ml、或約0.3 ml、或約0.35 ml、或約0.4 ml、或約0.45 ml、或約0.5 ml、或約0.55 ml、或約0.6 ml、或約0.65 ml、或約0.7 ml、或約0.75 ml、或約0.8 ml、或約0.85 ml、或約0.9 ml、或約0.95 ml、或約1.00 ml、或約1.05 ml、或約1.1 ml、或約1.2 ml、或約1.25 ml、或約1.5 ml、或約1.75 ml、或約2.00 ml、或約2.25 ml、或約2.5 ml、或約2.75 ml、或約3.00 ml之體積。

【0147】 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0.2%至約25%之範圍內之量。在一些實施例中，該ASBTI可為介於總體積之約0.5%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0.5%至約5%之範圍內之量。

【0148】 在一個實施例中，本文所述的組合物之液體體積可為約0.01 ml至約50 ml、或約0.1 ml至約5 ml，及活性成分(例如馬拉裡西巴特)之量可為介於約0.001 mg/ml至約500 mg/ml、或約0.5 mg/ml至約100 mg/ml、或約1 mg/ml至約80 mg/ml、或約5 mg/ml至約50 mg/ml、或約5 mg/ml、或約9.5 mg/ml、或約10 mg/ml、或約15 mg/ml、或約20 mg/ml、或約25 mg/ml、或約30 mg/ml、或約35 mg/ml、或約40 mg/ml或約50 mg/ml之範圍內。

【0149】 在一個非限制性實施例中，該組合物中馬拉裡西巴特之濃

度為基於氯馬拉裡西巴特計10 mg/ml。

【0150】 在一個非限制性實施例中，該組合物中馬拉裡西巴特之濃度為基於游離鹼計9.5 mg/ml。

【0151】 在某些實施例中，本文所述的組合物在室溫下穩定至少1個月。在某些實施例中，本文所述的組合物在室溫下穩定至少2個月。在某些實施例中，本文所述的組合物在室溫下穩定至少3個月。在某些實施例中，本文所述的組合物在室溫下穩定至少6個月。在一個實施例中，該組合物在室溫下穩定至少1年。在一個實施例中，該組合物在室溫下穩定至少18個月。在一個實施例中，該組合物在室溫下穩定至少2年。

【0152】 在某些實施例中，本文所述的組合物係用於口服投與之液體組合物。

投與途徑、劑型及給藥方案

【0153】 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口服投與。在一些實施例中，此類調配物經口投與。在一些實施例中，為了口服投與，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。

【0154】 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))。

【0155】 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。

【0156】 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。

【0157】 以本文所述的調配物投與的ASBTI之濃度在約0.1 mM至約

1 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1 mM至約250 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100 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7 mM至約70 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之濃度為約7 mM、或約10 mM、或約15 mM、或約20 mM、或約25 mM、或約30 mM、或約40 mM、或約50 mM、或約60 mM、或約70 mM。

【0158】 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之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)。

【0159】 在本揭示內容之某些實施例中，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。

【0160】 在本揭示內容之各種實施例中，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。

【0161】 在本揭示內容之各種實施例中，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之總單次劑量在上文所述的範圍內。

【0162】 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。

【0163】 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。

【0164】 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。

劑量

【0165】 在各種實施例中，該患者係年齡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。

【0166】 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。

【0167】 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)、血清總膽固醇濃度、血清LDL-C膽固醇濃度、血清膽紅素濃度、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)、血清總膽固醇濃度、血清LDL-C膽固醇濃度、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、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。

【0168】 該ASBTI之所投與劑量可基於呈化合物游離鹼或呈醫藥上可接受之鹽之ASBTI之分子量來計算。在一個實施例中，該ASBTI之所投與劑量係基於呈醫藥上可接受之鹽之化合物。在一個實施例中，該ASBTI之所投與劑量係基於化合物游離鹼。

【0169】 在一些實施例中，該ASBTI係以約或至少約0.5 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

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

【0170】 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。

【0171】 在一些實施例中，該ASBTI係以約140 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1400 $\mu\text{g/kg/天}$ 之劑量投與。在各種實施例中，該ASBTI係以約或至少約0.5 $\mu\text{g/kg/天}$ 、1 $\mu\text{g/kg/天}$ 、2 $\mu\text{g/kg/天}$ 、3 $\mu\text{g/kg/天}$ 、4 $\mu\text{g/kg/天}$ 、5 $\mu\text{g/kg/天}$ 、6 $\mu\text{g/kg/天}$ 、7 $\mu\text{g/kg/天}$ 、8 $\mu\text{g/kg/天}$ 、9 $\mu\text{g/kg/天}$ 、10 $\mu\text{g/kg/天}$ 、15 $\mu\text{g/kg/天}$ 、20 $\mu\text{g/kg/天}$ 、25 $\mu\text{g/kg/天}$ 、30 $\mu\text{g/kg/天}$ 、35 $\mu\text{g/kg/天}$ 、40 $\mu\text{g/kg/天}$ 、45 $\mu\text{g/kg/天}$ 、50 $\mu\text{g/kg/天}$ 、100 $\mu\text{g/kg/天}$ 、140 $\mu\text{g/kg/天}$ 、150 $\mu\text{g/kg/天}$ 、200 $\mu\text{g/kg/天}$ 、240 $\mu\text{g/kg/天}$ 、280 $\mu\text{g/kg/天}$ 、300 $\mu\text{g/kg/天}$ 、250 $\mu\text{g/kg/天}$ 、280 $\mu\text{g/kg/天}$ 、300 $\mu\text{g/kg/天}$ 、400 $\mu\text{g/kg/天}$ 、500 $\mu\text{g/kg/天}$ 、560 $\mu\text{g/kg/天}$ 、600 $\mu\text{g/kg/天}$ 、700 $\mu\text{g/kg/天}$ 、800 $\mu\text{g/kg/天}$ 、900 $\mu\text{g/kg/天}$ 、1,000 $\mu\text{g/kg/天}$ 、1,100 $\mu\text{g/kg/天}$ 、1,200 $\mu\text{g/kg/天}$ 、或1,300 $\mu\text{g/kg/天}$ 之劑量投與。在各種實施例中，該ASBTI係以不超過約1 $\mu\text{g/kg/天}$ 、2 $\mu\text{g/kg/天}$ 、3 $\mu\text{g/kg/天}$ 、4 $\mu\text{g/kg/天}$ 、5 $\mu\text{g/kg/天}$ 、6 $\mu\text{g/kg/天}$ 、7 $\mu\text{g/kg/天}$ 、8 $\mu\text{g/kg/天}$ 、9 $\mu\text{g/kg/天}$ 、10 $\mu\text{g/kg/天}$ 、15 $\mu\text{g/kg/天}$ 、20 $\mu\text{g/kg/天}$ 、25 $\mu\text{g/kg/天}$ 、30 $\mu\text{g/kg/天}$ 、35 $\mu\text{g/kg/天}$ 、40 $\mu\text{g/kg/天}$ 、45 $\mu\text{g/kg/天}$ 、50 $\mu\text{g/kg/天}$ 、100 $\mu\text{g/kg/天}$ 、140 $\mu\text{g/kg/天}$ 、150 $\mu\text{g/kg/天}$ 、

天、200 $\mu\text{g/kg/天}$ 、240 $\mu\text{g/kg/天}$ 、280 $\mu\text{g/kg/天}$ 、300 $\mu\text{g/kg/天}$ 、250 $\mu\text{g/kg/天}$ 、280 $\mu\text{g/kg/天}$ 、300 $\mu\text{g/kg/天}$ 、360 $\mu\text{g/kg/天}$ 、380 $\mu\text{g/kg/天}$ 、400 $\mu\text{g/kg/天}$ 、500 $\mu\text{g/kg/天}$ 、560 $\mu\text{g/kg/天}$ 、600 $\mu\text{g/kg/天}$ 、700 $\mu\text{g/kg/天}$ 、800 $\mu\text{g/kg/天}$ 、880 $\mu\text{g/kg/天}$ 、900 $\mu\text{g/kg/天}$ 、1,000 $\mu\text{g/kg/天}$ 、1,100 $\mu\text{g/kg/天}$ 、1,200 $\mu\text{g/kg/天}$ 、1,300 $\mu\text{g/kg/天}$ 、或1,400 $\mu\text{g/kg/天}$ 之劑量投與。在各種實施例中，該ASBTI係以約0.5 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約500 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約0.5 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約250 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約1 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約100 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約10 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約50 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約10 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約100 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約0.5 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約2000 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約280 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1400 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約420 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1400 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約250至約550 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約560 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1400 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約700 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1400 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約560 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1200 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約700 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1200 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約560 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1000 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約700 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1000 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約800 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1000 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約200 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約600 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約300 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約600 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約360 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約880 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約400 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約500 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約400 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約600 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約400 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約700 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約400 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約800 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約500 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約800 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約500 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約900 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約600 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約900 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約700 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約900 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約200 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約600 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約800 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約900 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約100 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約1500 $\mu\text{g/kg/天}$ 、約300 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約2,000 $\mu\text{g/kg/天}$ 、或從約400 $\mu\text{g/kg/天}$ 至約2000 $\mu\text{g/kg/天}$ 。

【0172】在各種實施例中，該ASBTI係以約30 $\mu\text{g/kg}$ 至約1400

μg/kg/劑之劑量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約0.5 μg/kg至約2000 μg/kg/劑、約0.5 μg/kg至約1500 μg/kg/劑、約100 μg/kg至約700 μg/kg/劑、約5 μg/kg至約100 μg/kg/劑、約10 μg/kg至約500 μg/kg/劑、約50 μg/kg至約1400 μg/kg/劑、約300 μg/kg至約2,000 μg/kg/劑、約60 μg/kg至約1200 μg/kg/劑、約70 μg/kg至約1000 μg/kg/劑、約70 μg/kg至約700 μg/kg/劑、80 μg/kg至約1000 μg/kg/劑、80 μg/kg至約800 μg/kg/劑、100 μg/kg至約800 μg/kg/劑、100 μg/kg至約600 μg/kg/劑、150 μg/kg至約700 μg/kg/劑、150 μg/kg至約500 μg/kg/劑、200 μg/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。

【0173】 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。

【0174】 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360 μg/kg/天至約880 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1400 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700 μg/kg/天至約900 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以約560 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該ASBTI係以700 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200 μg/kg/天至約600 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600 μg/kg/天之量投與。

【0175】 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。

【0176】 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。

【0177】 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。

用於末端迴腸或結腸遞送之口服投與

【0178】 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經口投與以用於將ASBTI或本文所述的化合物局部遞送至末端迴腸、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遞送至末端迴腸及/或結腸之液體劑型。在某些實施例中，此類液體劑型(例如溶液、懸浮液或酏劑)含有本文所述的嵌入或包埋於微球中之組合物。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。

【0179】 在一些實施例中，如本文所述的ASBTI係與適合於遞送至

遠端胃腸道(例如遠端及/或末端迴腸、結腸及/或直腸)之載劑結合經口投與。

【0180】 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。

【0181】 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。

膽酸螯隔劑

【0182】 在某些實施例中，本文所述的組合物係例如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。

【0183】 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。

【0184】 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-銨氮鹽(azanum)基；一或多種N,N,N-三烷基-N-烯基-銨氮鹽基；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

【0185】 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。

【0186】 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

【0187】 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。

【0188】 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。

【0189】 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。

【0190】 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)。

【0191】 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。

【0192】 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。

組合療法

【0193】 在臨床實務中，用標示外試劑(最通常係UDCA及利福平)處理大多數的患有ALGS的患者，以控制或減少搔癢症狀。此等藥劑通常僅部分或暫時有效減少與膽汁鬱積性肝病相關之搔癢(諸如ALGS或PFIC)。

【0194】 在一些實施例中，將本文所述的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。在一些實施例中，與作為單藥療法投與的ASBTI及/或第二治療劑之量/給藥相比，達成ASBTI及/或第二治療劑之量/給藥少。

【0195】 在一些實施例中，達成第二治療劑之量/給藥之減少。在一些實施例中，達成第二治療劑之量/給藥與作為單藥療法投與的第二治療劑之量/給藥相比減少至少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50%、或至少60%、或至少70%、或至少75%、或至少80%、或至少90%。

【0196】 在一些實施例中，該個體能夠中斷第二治療劑之療法，亦即，達成第二治療劑之量/給藥之100%減少。

【0197】 在一些實施例中，本文所述的組合物包含ASBTI (例如馬拉裡西巴特)與亞臨床治療有效量之選自由UDCA、利福平、抗組織胺及FXR靶向藥物組成之群之第二治療劑之組合。

【0198】 在一些實施例中，本文所述的ASBTI之組合物係與亞臨床治療有效量之選自由UDCA、利福平、抗組織胺及FXR靶向藥物組成之群之第二治療劑組合投與。

脂溶性維生素

【0199】 在一些實施例中，本文所提供的組合物進一步包含一或多種維生素。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。

【0200】 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)。

部分膽汁外分流術(PEBD)

【0201】 在一些實施例中，本文所提供的組合物之使用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。

【0202】 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PPAR促效劑

【0203】 在各種實施例中，本揭示內容提供ASBTI與PPAR (過氧化物酶體增殖子活化受體)促效劑之組合。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。在一個實施例中，該PPAR促效劑係苯扎貝特、司拉德帕(MBX-8025)、GW501516 (卡達琳)、非諾貝特、依拉非坦、REN001、KD3010、ASP0367或CER-002。

【0204】 在各種實施例中，與本揭示內容之ASBTI組合使用的PPAR促效劑係泛-PPAR促效劑、或PPAR α 、PPAR γ 、PPAR β 、或PPAR δ

促效劑。

【0205】 在一個非限制性實施例中，該PPAR促效劑係PPAR δ 促效劑。在一個實施例中，該PPAR δ 促效劑係、司拉德帕(MBX-8025)、GW501516 (卡達琳)、REN001、KD3010、ASP0367或CER-002。

ASBTI及FXR藥物

【0206】 在各種實施例中，本揭示內容提供ASBTI與類法尼醇(farnesoid) X受體(FXR)靶向藥物之組合。在各種實施例中，該FXR靶向藥物係阿維菌素(ivermectin) B1a、苧普地爾(bepidil)、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)、三苧糖苷(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。在一些實施例中，與作為單藥療法投與的ASBTI及/或FXR靶向藥物之量/給藥相比，達成ASBTI及/或FXR靶向藥物之量/給藥少。

ASBTI及抗組織胺

【0207】 在各種實施例中，本揭示內容提供ASBTI與抗組織胺之組合。在各種實施例中，該抗組織胺係氮卓斯汀(azelastine)、卡比沙明(carbinoxamine)、賽庚啶(cyproheptadine)、地氯雷他定(desloratadine)、依美斯汀(emedastine)、羥嗪、左卡巴司汀(levocabastine)、左旋西替利嗪(levocetirizine)、溴苯拉敏(brompheniramine)、西替利嗪(cetirizine)、氯苯拉敏

(chlorpheniramine)、氯馬司汀(clemastine)、苯海拉明(diphenhydramine)、非索非那定(fexofenadine)、氯雷他定(loratidine)或其各種組合。在一些實施例中，與作為單藥療法投與的ASBTI及/或抗組織胺之量/給藥相比，達成ASBTI及/或抗組織胺劑之量/給藥少。

ASBTI及熊二醇/UDCA

【0208】 在一些實施例中，所揭示的組合物係與熊二醇或熊去氧膽酸(UDCA)、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。在一些實施例中，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。

【0209】 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。

【0210】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。

【0211】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UDCA。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UDCA。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UDCA。

【0212】 在各種實施例中，該UDCA係以錠劑投與。在各種實施例中，該UDCA係以懸浮液投與。在各種實施例中，懸浮液中UDCA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UDCA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UDCA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。

【0213】 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(例如熊二醇或UDCA)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。

【0214】 在一些實施例中，與作為單藥療法投與的ASBTI及/或UDCA之量/給藥相比，達成ASBTI及/或UDCA之量/給藥少。

【0215】 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。

【0216】 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。

【0217】 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。

【0218】 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)。

【0219】 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。

【0220】 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。

【0221】 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

【0222】 在另一個態樣中，本文提供裝納用於投與經本文所述的醫藥組合物預填充之裝置之套組。在某些實施例中，套組裝納用於口服投與之裝置及如本文所述的醫藥組合物。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，而在其他實施例中，該等套組包括用於凝膠之投與之預填充之袋。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。

【0223】 在一些實施例中，該等套組包括具有預嵌入式配接器及兒童安全蓋體(child-resistant cap)之瓶。在一些實施例中，該瓶可具有10 mL、或20 mL、或30 mL、或40 mL、或50 mL、或60 mL、或80 mL、或100 mL、或200 mL、或250 mL之體積。

【0224】 在一些實施例中，該等套組包括一或多個口服給藥分配器，例如口服注射器。在一些實施例中，該等口服注射器可具有0.1 mL、或0.2 mL、或0.25 mL、或0.5 mL、或1 mL、或2 mL、或3 mL、或5

mL、或10 mL之體積。

【0225】 在一個非限制性實施例中，該套組包括具有30 mL之體積之瓶及共封裝於次要容器封閉系統中之具有0.5 mL、1 mL及3 mL之體積之三個口服注射器。

遠端回腸及/或結腸中之釋放

【0226】 在某些實施例中，組合物及/或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，組合物及/或劑型包含為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組合物及/或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)包覆以用於定位遞送至迴腸及/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。

【0227】 本文所述的醫藥組合物及/或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。

【0228】 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。

兒童膽汁鬱積性肝病之類別

【0229】 在本揭示內容之一個態樣中，包含如本文所述的ASBTI之組合物及劑型適合於治療或改善兒童膽汁鬱積性肝病。在一些實施例中，包含如本文所述的ASBTI之組合物及劑型適合於治療或改善搔癢。在一些

實施例中，包含如本文所述的ASBTI之組合物及劑型適合於治療或改善高膽血症。在一些實施例中，包含如本文所述的ASBTI之組合物及劑型適合於治療或改善黃瘤。

【0230】 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、或膽結石疾病。在一些實施例中，該膽汁鬱積性肝病係兒童形式之肝病。

【0231】 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、輕便、脂肪痢、成長遲緩及/或腎衰竭。

【0232】 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。

【0233】 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。

【0234】 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。

【0235】 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。

【0236】 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。

【0237】 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。

【0238】 因此，本文提供用於刺激患有膽汁鬱積及/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。

【0239】 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 -麩胺醯基轉胺酶)、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 -麩胺醯基轉胺酶或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 -麩胺醯基轉胺酶)、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。

【0240】 瘙癢經常與兒童膽汁鬱積及兒童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)。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。

【0241】 兒童膽汁鬱積及兒童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膽汁鬱積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。

【0242】 增加之血清濃度之非結合膽紅素亦視作膽汁鬱積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 膽紅素指示出生前兒童膽汁鬱積/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。

【0243】 兒童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。

【0244】 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。

【0245】 在患有兒童膽汁鬱積及兒童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。

【0246】 在患有慢性膽汁鬱積的兒童中，兒童膽汁鬱積及兒童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。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。

【0247】 在患有慢性膽汁鬱積的兒童中，兒童膽汁鬱積及兒童膽汁鬱積性肝病之另外後果係相對於未患有兒童膽汁鬱積及兒童膽汁鬱積性肝病的兒童，生長減少。因此，本文提供用於刺激患有減少之生長的個體(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減少之生長之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)

【0248】 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，該疾病據估計影響每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

【0249】 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號染色體上且亦於較溫和的表型、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)。

【0250】 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

【0251】 PFIC 2 (亦稱作拜勒症候群，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。

【0252】 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

【0253】 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。

【0254】 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

【0255】 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

【0256】 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

【0257】 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)

【0258】 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

兒童原發性硬化性膽管炎(PSC)

【0259】 兒童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疾患。在兒童PSC發炎中，大中型肝內外導管之纖維化及阻塞係主要的。

膽結石病

【0260】 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

【0261】 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

【0262】 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

【0263】 阿拉吉歐症候群係一種影響肝臟及其他器官之遺傳疾患。其經常在嬰兒期(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。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

【0264】 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(scarring)、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

【0265】 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

【0266】 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

【0267】 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。

【0268】 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。

【0269】 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。

【0270】 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。

【0271】 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。

實例

【0272】 以下實例說明本描述之特定態樣。該等實例不應解釋為限制性，因為該等實例僅提供實施例及其各種態樣之特定理解及實踐。

實例1：馬拉裡西巴特之調配物

【0273】 此實例概述根據本揭示內容之實施例之ASBTI馬拉裡西巴特之各種調配物。該等調配物提供於表1中。

表1：根據本揭示內容之實施例之馬拉裡西巴特口服溶液之調配物

成分	等級	功能	mg/mL					
			5 mg/mL	10 mg/mL	15 mg/mL	20 mg/mL	40 mg/mL	50 mg/mL
氯 馬 拉 裡 西 巴 特 ^a	內部	活性醫藥成分	5.00	10.00	15.00	20.00	40.00	50.00
丙 二 醇	USP/Ph.Eur	共溶劑及防腐劑	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00
純水 ^b	USP/Ph.Eur/JP	溶劑	649.00	644.00	639.00	634.00	614.00	604.00
EDTA 二 鈉 二 水 合物	USP/Ph. Eur	抗氧化劑	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
蔗 糖 素	NF/Ph. Eur	甜味劑	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
葡 萄 口味	非藥典	掩味劑	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
總計(mg)			1030.00	1030.00	1030.00	1030.00	1030.00	1030.00
總計(mL) ^c			1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
^a 氯馬拉裡西巴特之量基於檢定值進行調整。藥物物質之重量係基於氯馬拉裡西巴特計。可藉由以下方程式將劑量轉換成馬拉裡西巴特游離鹼：馬拉裡西巴特游離鹼之量=氯馬拉裡西巴特之量 x 0.95								
^b 待使用的純水之量基於氯馬拉裡西巴特之檢定來調整以維持1.00 mL溶液之重量。								
^c 使用相應溶液之密度將單位公式之重量(mg)換算成體積(mL)								

實例2：用於ALGS之治療之止癢藥劑

【0274】 患有ALGS的患者通常經UDCA及利福平以及其他標示外試劑治療以控制或減少瘙癢症狀。此等藥劑通常僅部分或暫時有效減少瘙癢。

【0275】 馬拉裡西巴特研究之適合性需要中度至重度搔癢，以 ItchRO(Obs)儀器上的2或更大的分數測定，無論止癢先前技術療法為何。在研究LUM001-304中，不允許參與者對其止癢療法作出任何變化直至第22週。在研究LUM001-301及LUM001-302中，在整個主要分析時間不允許改變止癢共藥劑(comedications)直至第13週。因此，在所有研究中，參與者必須在整個隨機對照期基於穩定止癢藥劑劑量(基於體重之劑量調整除外)。

【0276】 LUM001-301中之參與者接受70 µg/kg/天、140 µg/kg/天、或280 µg/kg/天之馬拉裡西巴特(以氯馬拉裡西巴特的形式)。LUM001-302中之參與者接受140 µg/kg/天或280 µg/kg/天之馬拉裡西巴特(以氯馬拉裡西巴特的形式)。長期LUM001-303給藥係280 µg/kg QD及280 µg/kg BID。長期LUM001-305給藥係以280 µg/kg/天。

【0277】 在長期延伸研究中之此等穩定給藥期之後，允許改變止癢藥劑。在5年研究過程中，預期止癢藥劑中基於體重之劑量調整。

【0278】 表2顯示在基線時利用一或多種伴隨止癢藥劑的參與者的百分比。

表2：基線時之先前伴隨止癢藥劑

先前藥劑的數量	LUM001-304	LUM001-303	LUM001-305
沒有藥劑	3 (9.7%)	0	4 (11.8%)
1種藥劑	6 (19.4%)	1 (5.3%)	8 (23.5%)
2種藥劑	13 (41.9%)	5 (26.3%)	21 (61.8%)
至少3種藥劑	9 (29.0%)	13 (68.4%)	1 (2.9%)

【0279】 在研究LUM001-304的第22週後，在長期延伸期間之29名參與者中，10名參與者經歷伴隨止癢藥劑之減少。在此等10名參與者中，3名參與者停止UDCA；3名參與者停止利福平及UDCA；1名參與者

停止利福平且降低UDCA；3名參與者停止利福平。停止利福平的2名參與者之藥劑改變以及UDCA增加。另外，3名參與者增加UDCA之劑量；1名參與者停止UDCA且開始利福平；且1名參與者增加利福平。其餘參與者在伴隨止癢藥劑上沒有變化或變化最小。

【0280】 在研究LUM001-303之穩定給藥期中，在長期延伸期間之19名參與者中，2名參與者經歷伴隨止癢藥劑之減少：1名參與者停止UDCA及利福平；且1名參與者停止利福平且降低UDCA。五名參與者經歷伴隨止癢藥劑之增加：1名參與者增加UDCA及利福平之劑量；1名參與者開始利福平；1名參與者增加UDCA；及2名參與者增加利福平之劑量且UDCA沒有變化。其餘12名參與者在伴隨止癢藥劑上沒有變化或變化最小。

【0281】 在研究LUM001-305之穩定給藥期中，在長期延伸期間之34名參與者中，10名參與者經歷伴隨止癢藥劑之減少。在此等10名參與者中，1名參與者停止UDCA；1名參與者停止UDCA及利福平；2名參與者停止利福平；1名參與者降低UDCA且繼續利福平；1名參與者降低利福平且UDCA略有增加；1名參與者停止UDCA且繼續利福平；1名參與者停止利福平且繼續UDCA；2名參與者停止利福平且增加UDCA。七名參與者經歷伴隨止癢藥劑之增加：2名參與者增加UDCA及利福平之劑量；1名參與者開始利福平；2名參與者增加利福平之劑量；及2名參與者具有UDCA之增加。其餘17名參與者在伴隨止癢藥劑上沒有變化或變化最小。

【0282】 幾乎所有參與者均進入利用1至3種止癢藥劑之ALGS研究且仍滿足中度至重度瘙癢之進入標準。總體而言，在用馬拉裡西巴特治療期間，在長期隨訪中，搔癢分數持續提高。在研究LUM001-304中，馬拉

裡西巴特400 µg/kg劑量證實最大搔癢減少且參與者中的最大比例減少伴隨止癢藥劑。在較低劑量下之支持ALGS研究顯示相似效應，但程度較低。

【0283】 此等研究證實許多接受馬拉裡西巴特與UDCA及/或利福平之組合的患者能夠減少UDCA及/或利福平之量。此指示與利用UDCA或利福平之單藥療法相比，透過組合治療來達成每種藥劑之給藥之減少。

實例3：用於治療PFIC之止癢藥劑

【0284】 患有PFIC的患者通常經UDCA及利福平以及其他標示外試劑治療以控制或減少瘙癢症狀。此等藥劑通常僅部分或暫時有效減少瘙癢。

【0285】 在一項評估馬拉裡西巴特(LUM001)在治療患有進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)的患者中膽汁鬱積性肝病上之功效及長期安全性之開放標示研究(研究LUM001-501)中，不允許參與者對其止癢療法做出任何變化。在13週治療期期間不添加用於治療搔癢之新穎藥劑。因此，在13週治療期期間參與者必須基於穩定止癢藥劑劑量(基於體重之劑量調整除外)。

【0286】 在長期暴露期中，允許改變止癢藥劑。

【0287】 表3顯示具有基線時以PFIC病史之一部分報告的一或多種伴隨止癢藥劑之參與者之百分比。

表3：在研究LUM001-501基線時之先前伴隨止癢藥劑

先前藥劑的數量	PFIC1 (N=8)	PFIC2 (N=25)	總計 (N=31)
沒有藥劑	1 (12.5%)	4 (16.0%)	5 (15.2%)
1種藥劑	1 (12.5%)	1 (4.0%)	2 (6.1%)
2種藥劑	1 (12.5%)	4 (16.0%)	5 (15.2%)
至少3種藥劑	5 (62.5%)	16 (64.0%)	21 (63.6%)

【0288】 馬拉裡西巴特群體(N=33)中之研究LUM001-501之先前及伴隨止癢藥物資料之事後分析顯示26名參與者(83.9%)在基線時投與止癢藥物。

【0289】 在該研究期間，5名參與者具有止癢藥劑之劑量之增加：3名參與者增加利福平(ItchRO[Obs]=1至3)，1名參與者增加UDCA及利福平(ItchRO[Obs]=1)，及1名參與者增加UDCA (ItchRO[Obs]=2至4)。

【0290】 在該研究期間，5名參與者具有在止癢藥劑上之修改(增加、減少或停用)：3名參與者停止利福平且增加UDCA (ItchRO[Obs]=0至2)，1名參與者增加利福平且減少UDCA (ItchRO[Obs]=3至4)，及1名參與者減少利福平且增加UDCA (ItchRO[Obs]=3至4)。

【0291】 在該研究期間，13名參與者具有在止癢藥劑之劑量或停用上之減少：3名參與者停止利福平(ItchRO[Obs]=0至2)，4名參與者停止UDCA (ItchRO[Obs]=0至3)，2名參與者停止UDCA及利福平(ItchRO[Obs]=0至3)，1名參與者減少利福平(ItchRO[Obs]=1)，2名參與者減少UDCA (ItchRO[Obs]=1)，及1名參與者停止利福平且減少UDCA (ItchRO[Obs]=2)。

【0292】 圖3A至3E係入選於LUM001-501研究中的5名示例性PFIC患者之ItchRO及馬拉裡西巴特及所選止癢藥物之劑量之圖。此等圖證實該等患者能夠不僅減少給藥，而且能夠完全停用一或多種止癢藥劑且仍舊維持在馬拉裡西巴特時控制搔癢。具體而言，圖3A顯示患者停用利福平及UDCA同時維持極佳搔癢控制。圖3B及3C顯示患者停用利福平同時維持極佳搔癢控制。圖3D及3E顯示患者停用UDCA同時維持搔癢控制。

【0293】 總體而言，更多數量之參與者減少及/或停用止癢藥劑，具

有搔癢之一般改良，藉由在持續隨訪期時間減少之 ItchRO(Obs) 分數證實。此指示透過組合治療達成藥劑之給藥減少。

實例4：馬拉裡西巴特口服溶液之開發

【0294】 由於兒童患者係建議膽汁鬱積性疾病之標靶患者群體，因此選擇口服溶液調配物，因為其基於患者的體重可靈活調整劑量及在幼兒中偏好此種類型之調配物。由於氯馬拉裡西巴特具有高度水溶性，具有 >100 mg/mL 之水溶解度，因此其係溶液調配物之良好候選者。

【0295】 因此，開發氯馬拉裡西巴特之口服溶液(固定劑量體積「FDV」及固定藥物物質濃度「FDSC」調配物)以支持最終商業藥物產品調配物。下文描述此等口服溶液調配物之開發。

實例4：固定劑量體積(FDV)調配物

溶解度

【0296】 對於早期兒童臨床研究，期望馬拉裡西巴特溶液濃度在 0.02 至 20 mg/mL 之範圍內(濃度基於氯馬拉裡西巴特計)。實施初始調配物研究以確定MRX藥物物質在三種液體口服給藥媒劑中之溶解度及穩定性：水、Pedialyte® (口服復水製劑)及Ora-Sweet® SF (用於口服製劑之無糖、無酒精糖漿媒劑)。使用此三種媒劑，用三種不同濃度(0.02 mg/mL、 2.0 mg/mL及 4.0 mg/mL濃度基於氯馬拉裡西巴特計)之MRX藥物物質製作樣品。使用漩渦混合器以將藥物分散於液體媒劑中；然後目測檢查藥物溶解狀態且如表4中進行記錄。

表4：馬拉裡西巴特(MRX)藥物物質在水及市售媒劑中之溶解度，目測觀察結果

媒劑	濃度 (mg/mL)	溶解度觀測結果
水	0.02	立即溶解
	2.0	分散、最初混濁；在15分鐘後，在40℃水浴中完全溶解。
	4.0	分散、最初混濁；在25分鐘後，在40℃水浴中完全溶解。
Pedialyte®	0.02	分散、稍微混濁；在60分鐘後，在40℃水浴中，沒有變化；攪拌過夜，沒有變化。
	2.0	分散、稍微混濁；在60分鐘後，在40℃水浴中，沒有變化；攪拌過夜，MRX沉降。
	4.0	分散、稍微混濁；在60分鐘後，在40℃水浴中，沒有變化；攪拌過夜，MRX沉降。
Ora-Sweet® SF	0.02	未分散；在60分鐘後，在40℃水浴中，藥物開始分散；靜置過夜，沒有變化。
	2.0	未分散；在60分鐘後，在40℃水浴中，藥物開始分散；靜置過夜，沒有變化。
	4.0	未分散；在60分鐘後，在40℃水浴中，藥物開始分散；靜置過夜，沒有變化。

【0297】 如表4中所呈現，結果顯示在三種媒劑當中，水係為馬拉裡西巴特藥物物質提供可接受之溶解度之唯一溶劑。為了利用 Ora-Sweet®之掩味性質，將媒劑與一部分4.0 mg/mL MRX水溶液混合。在添加後，觀察材料之凝膠形成及相分離。即使當在水浴中加熱混合物時，亦未觀察到調配物之外觀之改良。

溶劑系統

【0298】 確定單獨市售口服媒劑在所需濃度下不能為MRX藥物物質提供充分溶解度。為了尋找MRX物質之最佳媒劑，探索不同溶劑及其組合。評估聚乙二醇(PEG) 300、丙二醇、甘油、水及乙醇。就各種溶劑而言在4 mg/mL之濃度下之MRX藥物物質之溶解度之目測觀察結果提供於表5中。

表5：MRX藥物物質在不同溶劑系統中之溶解度，4 mg/mL，目測觀察結果

溶劑	溶解度觀察結果
PEG 300	分散、最初混濁；緩慢溶解；API顆粒在放置過夜後保持。
丙二醇	分散、最初混濁；在4小時內溶解且過夜保持於溶液中。
1:1丙二醇: 水	分散；在5分鐘內，為具有最小未溶解顆粒之澄清溶液；在20分鐘後完全溶解。
1:1 PEG 300: 水	分散、混濁；在20分鐘後，大部分為具有最小未溶解顆粒之澄清溶液；在75分鐘內完全溶解。
1:3 丙二醇: 水	分散、部分混濁，在30分鐘後，大部分為具有最小未溶解顆粒之澄清溶液；在120分鐘後完全溶解。
1:3 PEG 300: 水	分散、大部分渾濁；在60分鐘後，部分渾濁；在120分鐘後，未溶解顆粒最少；靜置過夜，極少未溶解API顆粒保持。
甘油	極黏、進行劇烈混合以分散、渾濁；在2小時後，溶解沒有變化。
1:1 甘油:丙二醇	微黏、進行劇烈混合以分散、中度渾濁；在30分鐘後，稍微溶解；在2小時後，溶解沒有變化。
1:1 甘油: 水	進行中度混合以分散、渾濁；在2小時後，溶解沒有變化。
5:4:1 丙二醇: 水: 乙醇	分散；在5分鐘內完全溶解。
2:7:1 丙二醇: 水: 乙醇	分散；在10分鐘內完全溶解。
1:9 丙二醇: 水	分散、渾濁；在90分鐘後，仍舊略微渾濁。
1: 8.9: 0.1 丙二醇，水: SLS	API聚結在一起；渾濁分散液；在90分鐘後，略微渾濁，具有未溶解API塊。
2.5: 7.4: 0.1 丙二醇: 水: 乙醇	分散；在8分鐘內完全溶解。
2.5: 7.4: 0.1 丙二醇: 水: 檸檬酸	分散，混濁；在60分鐘後，大部分溶解，且未溶解之API最少。

縮寫：API = 活性醫藥成分；SLS = 月桂基硫酸鈉

【0299】 基於呈現於表5中之結果，丙二醇、水及乙醇之組合為開發馬拉裡西巴特之溶液調配物提供最有利的選項。然而，由於該調配物意欲用於兒童用途，因此將乙醇從溶劑系統移除。分別添加蔗糖素及矯味劑(葡萄口味F-9924 PFC)作為甜味劑及掩味劑。

【0300】 探索如表6中所呈現的馬拉裡西巴特藥物物質之五種原型溶劑系統。

表6：馬拉裡西巴特口服溶液之溶劑系統之原型

組分(% w/w)	原型				
	1	2	3	4	5
丙二醇	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
水(去離子)	74.50	74.00	73.50	73.00	73.50
乙醇	-	-	1.00	1.00	-
蔗糖素	0.50	0.50	0.50	0.50	0.75
葡萄口味	-	0.50	-	0.50	0.75
總計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

【0301】 藉由將溶劑混合以產生溶劑混合物，接著在攪拌下添加蔗糖素及葡萄矯味來製備原型溶劑系統。為了產生活性溶液，將原型溶劑系統之等分試樣添加至裝納一定量MRX藥物物質之小瓶(以達成所需劑量)且手動混合。4.0 mg/mL之濃度(氯馬拉裡西巴特)經最初標靶作為用於開發之最高劑量。選擇原型5作為用於進一步藥物產物調配物開發之稀釋劑。

稀釋劑

【0302】 製備原型5之整體稀釋劑且用於產生0.02 mg/mL及4.0 mg/mL (濃度表示為氯馬拉裡西巴特)之兩種MRX口服溶液調配物。藉由短期穩定性結果(下述表7及表8)表明，對於儲存在2°C至8°C及25°C/60%RH下長達14天的兩種溶液，未觀察到檢定、pH及雜質概況之顯著變化。隨著臨床開發的繼續進行，需要更高量之MRX藥物物質來考慮給藥方案中之建議變化。在調配物中，葡萄口味之含量亦從0.75減小至0.5% w/w。MRX口服溶液之意欲與MRX藥物物質一起使用的稀釋劑之最終組成呈現於表9中。

表7：MRX口服溶液在稀釋劑中之溶解度^a

濃度		0.02 mg/mL ^b				4.0 mg/mL ^b			
儲存條件		2°C至8°C		25°C/60% RH		2°C至8°C		25°C/60% RH	
時間點		T = 0	14天	T = 0	14天	T = 0	14天	T = 0	14天
		結果							
檢定(%)		105 ^c	91	104	86	105	100	98	96
雜質	RRT 0.91	ND	ND	ND	ND	0.09	0.07	0.09	0.19
	RRT1.21	0.50	0.26	0.50	0.60	0.38	0.40	0.38	0.35
	RRT1.31	ND	ND	ND	ND	0.16	0.14	0.16	0.13
	RRT1.47	ND	ND	ND	ND	0.31	0.28	0.31	0.31
	RRT1.81	ND	ND	ND	ND	0.13	0.07	0.13	0.11
	總雜質	0.50	0.26	0.50	0.60	0.94	0.96	0.94	1.09

縮寫：ND = 未偵測；RRT = 相對滯留時間

^a 稀釋劑批次2012-041-54

^b 濃度基於氯馬拉裡西巴特計。

^c 兩個再測試樣品之資料

表8：含在稀釋劑中之MRX口服溶液，pH值

時間點	0.02 mg/mL ^a		4.0 mg/mL ^a	
	2°C至8°C	25°C/60% RH	2°C至8°C	25°C/60% RH
T = 0	3.66		3.68	
T = 7天	3.85	3.85	3.86	3.81
T = 14天	3.87	3.87	3.85	3.88

^a 稀釋劑批次2012-041-54

表9：稀釋劑調配物

成分	品質標準	% w/w
丙二醇	USP, Ph. Eur.	25.00
純水	USP, Ph. Eur.	73.50
蔗糖素	NF, Ph. Eur.	0.75
葡萄口味	內部	0.75
總計		100

穩定性

【0303】 進行另外研究以評估在較寬濃度範圍下之馬拉裡西巴特溶液。使用描述於表9中之稀釋劑，製備MRX口服溶液且以在10 mg/mL至

50 mg/mL之範圍內之濃度(濃度基於氯馬拉裡西巴特計)進行評估。在室溫下混合幾個小時之後，所有溶液均為澄清。此等製備的溶液稱為固定給藥體積(FDV)調配物。

【0304】 用於MRX口服溶液之稀釋劑在25°C/60%RH下之代表性長期穩定性呈現於下表10A中。

表10A：稀釋劑在25°C/60% RH下之穩定性

品質屬性	接受標準	初始時	1個月	6個月	12個月	24個月
外觀	無色至淡黃色溶液	符合	符合	符合	符合	符合
pH	報告結果	4.04	4.08	4.01	4.09	4.05
丙二醇檢定	90至110%理論量	100%	100%	NT	102%	103%
微生物限度	總活力好氧菌計數：≤ 10 ² CFU/g	< 10 CFU/g	NT	NT	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
	總黴菌及酵母：≤ 10 ¹ CFU/g	< 10 CFU/g	NT	NT	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
	大腸桿菌：不存在/g	不存在	NT	NT	不存在	不存在

^a 縮寫：CFU = 菌落形成單位；NT = 未測試

【0305】 來自穩定性研究之結果滿足在測試之時適用的接受標準。因此，該等結果指示，當在25°C/60% RH下儲存時，用於MRX口服溶液之稀釋劑之所有品質屬性穩定長達24個月。

【0306】 在2°C至8°C及25°C/60%RH下將此等FDV調配物基於穩定性地放置長達24個月。表10B提供FDV調配物之穩定性設計。表11提供所製造的批次之溶液、容器容器封閉件(closure)及穩定性儲存條件之概述。穩定性資料滿足在測試之時適用的規格，且因此，支持在當時適用的臨床研究使用高達50 mg/mL之濃度之FDV調配物(表示為氯馬拉裡西巴特)。

表10B：FDV調配物之穩定性設計

MRX口服溶液濃度 (mg/mL) ^a	容器封閉件	填充體積 (mL)	儲存條件	研究持續時間 (月)
10	具有帽之20 mL玻璃閃爍瓶	10	2°C至8°C	14
			25°C/60% RH	14
20		10	2°C至8°C	24
			25°C/60% RH	12
35		10	2°C至8°C	24
			25°C/60% RH	12
50		10	2°C至8°C	24
			25°C/60% RH	12

^a 量表示為氯馬拉裡西巴特(鹽形式)，其可使用0.95之換算因子換算成馬拉裡西巴特(游離鹼)。

表11：FDV調配物(10 mg/mL)在2°C至8°C下之穩定性概述

屬性	說明	初始時	6個月	9.5個月	14個月
外觀	無色至微黃色溶液	符合	符合	符合	符合
pH	報告結果	3.62	4.12	4.58	4.23
檢定(mg/mL)	報告結果	9.8	9.9	9.6	9.9
單一最大雜質 ^a	報告結果	RRT 0.90 = 0.52	RRT 0.90 = 0.65	RRT 0.90 = 1.02	RRT 0.90 = 0.72
總雜質% ^b	報告結果	0.88	1.67	1.44	0.72

縮寫：RRT = 相對滯留時間

a 在RRT 0.44下報告的雜質峰因其與稀釋劑相關而並不包括。

b 總雜質%係峰≥0.05%的總和。

表12：FDV調配物(10 mg/mL)在25°C/60% RH下之穩定性概述

屬性	接受標準	初始時	6個月	9.5個月	14個月
外觀	無色至微黃色溶液	符合	符合	符合	符合
pH	報告結果	3.62	4.44	4.82	4.33
檢定(mg/mL)	報告結果	9.8	10.3	10.6	12.2
單一最大雜質 ^a	報告結果	RRT 0.90 = 0.52	RRT 0.90 = 0.82	RRT 0.90 = 1.39	RRT 0.90 = 1.02
總雜質% ^b	報告結果	0.88	1.78	1.93	1.38

縮寫：RRT = 相對滯留時間

^a在RRT 0.44下報告的雜質峰因其與稀釋劑相關而並不包括。

^b總雜質%係峰≥ 0.05%的總和。

表13 FDV調配物(20 mg/mL)在2°C至8°C下之穩定性概述

屬性	說明	時間點(月)							
		初始時	1	3	6	9	12	18	24
外觀	無色至微黃色溶液	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
pH	報告結果	4.15	4.13	4.23	4.28	4.18	4.16	4.55	4.23
檢定	90.0至110.0%	94.8	94.7	92.9	94.5	97.5	97.7	99.3	98.5
單個最大雜質	報告結果	RRT 1.45 = 0.26	RRT 1.45 = 0.20	RRT 1.45 = 0.21	RRT 1.45 = 0.26	RRT 0.90 = 0.28	RRT 0.92 = 0.34	RRT 0.90 = 0.36	RRT 0.90 = 0.51
總雜質% ^a	報告結果	0.42	0.40	0.40	0.40	0.68	0.62	0.71	0.74
微生物限度測試									
總活力好氧菌計數	≤ 1000 CFU/g	< 10 CFU/g	NT	NT	NT	NT	< 10 CFU/g	NT	< 10 CFU/g
總組合酵母及黴菌	≤ 100 CFU/g	< 10 CFU/g	NT	NT	NT	NT	< 10 CFU/g	NT	< 10 CFU/g
大腸桿菌	不存在 /1g	不存在	NT	NT	NT	NT	不存在	NT	不存在

縮寫：NT = 未測試；RRT = 相對滯留時間

^a總雜質%係峰≥0.05%的總和。

表14：FDV調配物(20 mg/mL)在25°C/60% RH下之穩定性概述

屬性	說明	時間點(月)			
		初始時	1	3	6
外觀	無色至微黃色溶液	符合	符合	符合	符合
pH	報告結果	4.15	4.32	4.23	4.36
檢定	90.0至110.0%	94.8	95.2	95.2	93.8
單個最大雜質	報告結果	RRT 1.45 = 0.26	RRT 1.47 = 0.20	RRT 1.47 = 0.21	RRT 1.45 = 0.25
總雜質% ^a	報告結果	0.42	0.35	0.40	0.41
微生物限度測試					
總活力好氧菌計數	≤ 1000 CFU/g	<10 CFU/g	NT	NT	NT
總組合酵母及黴菌	≤ 100 CFU/g	<10 CFU/g	NT	NT	NT
大腸桿菌	不存在/1g	不存在	NT	NT	NT

縮寫：NT = 未測試；RRT = 相對滯留時間

^a總雜質%係峰≥0.05%的總和。

表15：FDV調配物(35 mg/mL)在2°C至8°C下之穩定性概述

屬性	說明	時間點(月)							
		初始時	1	3	6	9	12	18	24
外觀	無色至微黃色溶液	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
pH	報告結果	4.21	4.37	4.19	4.16	4.82	4.30	4.27	4.29
檢定	90.0至110.0%	93.2	92.9	91.4	92.9	94.2	94.7	95.5	95.1
單個最大雜質	報告結果	RRT 1.46 = 0.25	RRT 1.47 = 0.20	RRT 1.47 = 0.20	RRT 1.47 = 0.26	RRT 1.44 = 0.25	RRT 0.92 = 0.32	RRT 0.90 = 0.31	RRT 0.90 = 0.38
總雜質% ^a	報告結果	0.41	0.36	0.33	0.42	0.63	0.67	0.65	0.67
微生物限度測試									
總活力好氧菌計數	≤ 1000 CFU/g	< 10 CFU/g	NT	NT	NT	NT	< 10 CFU/g	NT	< 10 CFU/g
總組合酵母及黴菌	≤ 100 CFU/g	< 10 CFU/g	NT	NT	NT	NT	< 10 CFU/g	NT	< 10 CFU/g
大腸桿菌	不存在/1g	不存在	NT	NT	NT	NT	不存在	NT	不存在

縮寫：NT = 未測試；RRT = 相對滯留時間

^a總雜質%係峰≥0.05%的總和。

表16：FDV調配物(35 mg/mL)在25°C/60% RH下之穩定性概述

屬性	說明	時間點(月)			
		初始時	1	3	6
外觀	無色至微黃色溶液	符合	符合	符合	符合
pH	報告結果	4.21	4.37	4.33	4.25
檢定	90.0至110.0%	93.2	93.1	91.9	93.4
單個最大雜質	報告結果	RRT 1.46 = 0.22	RRT 1.47 = 0.19	RRT 1.47 = 0.20	RRT 1.47 = 0.26
總雜質% ^a	報告結果	0.41	0.41	0.39	0.49
微生物限度測試					
總活力好氧菌計數	≤ 1000 CFU/g	< 10 CFU/g	NT	NT	NT
總組合酵母及黴菌	≤ 100 CFU/g	< 10 CFU/g	NT	NT	NT
大腸桿菌	不存在/1g	不存在	NT	NT	NT

縮寫：NT = 未測試；RRT = 相對滯留時間

^a總雜質%係峰≥0.05%的總和。

表17：FDV調配物(50 mg/mL)在2℃至8℃下之穩定性概述

屬性	說明	時間點(月)							
		初始時	1	3	6	9	12	18	24
外觀	無色至微黃色溶液	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
pH	報告結果	4.28	4.42	4.30	4.30	4.36	4.40	4.41	4.44
檢定	90.0至110.0%	94.5	92.8	91.9	93.9	95.5	95.2	96.0	93.8
單個最大雜質	報告結果	RRT 1.46 = 0.27	RRT 1.47 = 0.20	RRT 1.47 = 0.20	RRT 1.47 = 0.24	RRT 1.44 = 0.28	RRT 0.92 = 0.26	RRT 0.90 = 0.30	RRT 0.90 = 0.36
總雜質% ^a	報告結果	0.38	0.36	0.33	0.38	0.74	0.61	0.64	0.67
微生物限度測試									
總活力好氧菌計數	≤ 1000 CFU/g	<10 CFU/g	NT	NT	NT	NT	<10 CFU/g	NT	<10 CFU/g
總酵母及黴菌	≤ 100 CFU/g	<10 CFU/g	NT	NT	NT	NT	<10 CFU/g	NT	<10 CFU/g
大腸桿菌	不存在/1g	不存在	NT	NT	NT	NT	不存在	NT	不存在

縮寫：NT = 未測試；RRT = 相對滯留時間

^a總雜質%係峰≥0.05%的總和。

表18：FDV調配物(50 mg/mL)在25℃/60% RH下之穩定性概述

屬性	說明	時間點(月)			
		初始時	1	3	6
外觀	無色至微黃色溶液	符合	符合	符合	符合
pH	報告結果	4.28	4.45	4.39	4.38
檢定	90.0至110.0%	94.5	92.3	92.2	93.4
單個最大雜質	報告結果	RRT 1.46 = 0.27	RRT 1.47 = 0.19	RRT 1.47 = 0.20	RRT 1.47 = 0.26
總雜質% ^a	報告結果	0.38	0.30	0.39	0.45
微生物限度測試					
總活力好氧菌計數	≤ 1000 CFU/g	< 10 CFU/g	NT	NT	NT
總組合酵母及黴菌	≤ 100 CFU/g	< 10 CFU/g	NT	NT	NT
大腸桿菌	不存在/1g	不存在	NT	NT	NT

縮寫：NT = 未測試；RRT = 相對滯留時間

^a總雜質%係峰≥0.05%的總和。

冷凍-解凍研究

【0307】 使用10 mg/mL之FDV調配物(濃度基於氯馬拉裡西巴特計)進行冷凍-凍乾研究。將該溶液從-20°C循環24小時至室溫5小時，且在第五個循環結束時測試樣品。結果提供於表19中且證實FDV調配物穩定多至五個冷凍-解凍循環。

表19：FDV調配物，10 mg/mL之冷凍解凍循環研究概述

屬性	對照，2°C至8°C	在5個冷凍-凍乾循環後 ^a
外觀	微黃色液體	微黃色液體 ^b
pH	3.98	4.04
檢定(標籤宣稱%) ^c	96.5	96.1
檢定(純度%)	97.4	97.4
雜質：單個最大雜質	RRT 1.47 = 0.27	RRT 1.47= 0.27
總雜質%	0.56	0.56

縮寫：RRT = 相對滯留時間

^a研究持續五個冷凍循環。將樣品在-20°C下循環24小時至室溫5小時。在第五個循環結束時測試樣品。

^b在循環中當在-20°C時在樣品上觀察到的外觀係不透光、微黃色固體。

^c表示為氯馬拉裡西巴特。

FDV調配物之開發之結論

【0308】 基於該等結果，確立如表20中所呈現的FDV調配物且用於臨床研究。最初在Quotient Sciences基於患者特定基礎上基於其體重及標靶劑量來製備MRX口服溶液。將期望量之氯馬拉裡西巴特添加至裝納30 mL葡萄風味稀釋劑之澄清硼矽酸鹽玻璃小瓶(表9)且混合以形成澄清溶液。在投與之前對每個小瓶進行澄清溶液之目測確認。將裝納所製備溶液的小瓶在冷藏條件(2°C至8°C)下運送至臨床中心(clinical sites)以根據適

用研究給藥說明進行投與。

【0309】 在2期臨床研究中使用FDV調配物，包括用於建議適應症之臨床研究。在Formex (San Diego，CA)製造2期臨床用品(clinical supplies)之稀釋劑且在Quotient Sciences(位於United Kingdom)製備藥物產品。

【0310】 表20：FDV調配物之組成

成分	品質標準	功能	調配物 ^{a`b}
氯馬拉裡西巴特	內部	MRX藥物物質 (API)	0.2至50.0 mg/mL ^c
丙二醇	USP, Ph. Eur.	防腐劑/共溶劑	25.00%
蔗糖素	NF, Ph. Eur.	甜味劑	0.75%
葡萄口味	內部	掩味劑	0.50%
純水	USP, Ph. Eur.	溶劑	73.75%
總計			100.00%

^a基於患者體重及給藥方案按照適用臨床研究方案來確定藥物物質之量。

^b僅列出稀釋劑媒劑之組分之% w/w值。

^c量表示為氯馬拉裡西巴特(鹽形式)，其可使用0.95之換算因子換算成馬拉裡西巴特(游離鹼)。

實例5：固定藥物物質濃度(FDSC)調配物

【0311】 對於進行之臨床研究且在註冊活動之準備(主要穩定性)中，在Unither開發且製備多種強度(5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、40 mg/mL及50 mg/mL；濃度基於氯馬拉裡西巴特計)之備用MRX口服溶液；於隨後在Halo以大規模製備四種(5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL及20 mg/mL；濃度基於氯馬拉裡西巴特計)。此備用MRX口服溶液係基於FDV調配物(實例4)開發的固定藥物物質濃度(FDSC)調配物。

【0312】 由於馬拉裡西巴特之吸收最小且由於所投與的液體調配物之體積很小(≤ 3.0 mL/劑)，因此預期FDV及FDSC調配物之間賦形劑之修飾不會影響生物利用度或功效。商業調配物透過對FDSC調配物之組成量之微小調整而開發以便補償高於靶標之檢定之微小偏倚且跨所開發的調配物強度標準化賦形劑水平。

丙二醇含量調整

【0313】 丙二醇已被公認為液體及半固體製劑中之有效抗微生物劑及抗真菌劑。如FDV調配物(實例4)之情況，此賦形劑用於在MRX口服溶液中之雙重功能：共溶劑及防腐劑。為了評估FDV調配物之抗微生物有效性(AET)，在25% w/w、30% w/w及35% w/w之丙二醇含量下製備MRX口服溶液，5 mg/mL (濃度基於氯馬拉裡西巴特計)。該AET研究係根據USP <51>及Ph. Eur. 5.1.3進行。

【0314】 顯示於表21中之結果證實具有多至30% w/w丙二醇之調配物滿足USP接受標準但不滿足Ph。口服溶液之AET測試之歐洲接受標準(表22)。該USP及Ph. Eur.接受標準僅在丙二醇含量增加至35% w/w時才滿足。因此，將MRX口服溶液中丙二醇之量從含在FDV調配物中之25%調整至35% w/w。

【0315】 表21：具有不同含量之丙二醇(PG)之MRX口服溶液之

AET測試結果

所測試的批次	25 % PG			30 % PG			35 % PG		
微生物	與初始接種物相比之對數降低			與初始接種物相比之對數降低			與初始接種物相比之對數降低		
	0小時	14天	28天	0小時	14天	28天	0小時	14天	28天
巴西曲黴(<i>Aspergillus brasiliensis</i>)	0.7	0.8	0.9	0.8	0.8	3.1	NR	2.0	NI
白色念珠菌(<i>Candida albicans</i>)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	NR	4.5	NI
大腸埃希氏菌(<i>Escherichia coli</i>)	1.6	4.9	4.9	1.6	4.9	4.9	NR	4.6	NI
銅綠假單胞菌(<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	NR	4.6	NI
金黃色葡萄球菌(<i>Staphylococcus aureus</i>)	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	NR	4.4	NI

【0316】 縮寫：NR = 未報告；NI = 沒有增加，定義為比其所比較的值高不大於0.5對數單位。

【0317】 表22：AET測試之接受標準

屬性	USP<51> ^a	Ph. Eur. 5.1.3 ^b
酵母及黴菌： 巴西曲黴 白色念珠菌	在第14天及第28天時，與初始計算計數相比沒有增加	在14天時，與初始計數相比，不少於1.0對數降低，且在28天時，與14天的計數相比，沒有增加
細菌： 大腸埃希氏菌 銅綠假單胞菌 金黃色葡萄球菌	在14天時，與初始計數相比，不少於1.0對數降低，且在28天時，與14天的計數相比，沒有增加	在14天時，與初始計數相比，不少於3.0對數降低，且在28天時，與14天的計數相比，沒有增加。

^a對於第3類產品

^b對於口服製劑

【0318】 雖然如概述於實例4中之穩定性結果指示FDV調配物具有對於臨床使用而言可接受之穩定性，但在FDV調配物中，氧化降解劑(雜

質氯去甲基馬拉裡西巴特)之含量經時增加。氯去甲基馬拉裡西巴特係氧化降解劑，其亦一致地在藥物物質合成、藥物產品穩定性及強制降解研究中觀察到。

【0319】 在早期製程開發期間，使用兩種類型之用於溶液複合之混合容器玻璃及不鏽鋼且比較其於產品穩定性上之潛在影響。當MRX口服溶液(50 mg/ml)經複合且在室溫下儲存於玻璃或不鏽鋼容器中長達14天時觀察到升高之氯去甲基馬拉裡西巴特含量。然而，發現儲存於不鏽鋼容器中之溶液與儲存於玻璃罐中之溶液相比具有更高氯去甲基馬拉裡西巴特含量(表23)，表明金屬容器潛在地促進氧化降解。

【0320】 表23：玻璃或不鏽鋼容器中的50 mg/mL MRX口服溶液之氯去甲基馬拉裡西巴特之形成

樣品	初始時	3天	7天	14天
	結果(面積%) ^a			
玻璃容器	0.08	0.14	0.20	0.26
不鏽鋼容器	0.15	0.59	0.79	1.10

^a在每個時間點進行兩次重複測量。

【0321】 在每個時間點進行兩次重複測量。

【0322】 為了抑制藥物氧化，將乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)二水合物評估為MRX口服溶液中之潛在抗氧化劑。進行實驗室規模穩定性研究，其中將EDTA二鈉二水合物以0% w/w、0.01% w/w及0.05% w/w之含量添加至MRX口服溶液(50 mg/mL，濃度基於氯馬拉裡西巴特計)且在25°C及40°C下監測氧化雜質(氯去甲基馬拉裡西巴特)之含量長達1個月。該研究之結果(圖2)顯示MRX口服溶液中氯去甲基馬拉裡西巴特之含量隨著EDTA二鈉二水合物濃度之增加而降低。在0.05% w/w之EDTA二鈉二水合物濃度下，在25°C下儲存該溶液4週之後未觀察到氯去甲基馬拉裡西

巴特含量顯著增加且在40°C下在2週後略有增加。為了進一步確保MRX口服溶液之穩定性，選擇在0.1% w/w下之EDTA二鈉二水合物以用於包含在藥物產品中。

【0323】 為了確認乙二胺四乙酸二鈉二水合物當在不鏽鋼容器中複合溶液時有效抑制氯馬拉裡西巴特之降解，進行研究以比較具有或不具有乙二胺四乙酸二鈉二水合物之MRX口服溶液中降解產物氯去甲基馬拉裡西巴特之含量。簡言之，將具有及不具有乙二胺四乙酸鹽之MRX口服溶液在不鏽鋼容器中複合且在30°C下攪拌至少2小時作為最差情況情境。將該MRX口服溶液封裝於具有兒童安全蓋體之30 mL聚對苯二甲酸乙二酯(PET)瓶中且感應密封。在40°C/75% RH下，經時監測經封裝藥物產品中氯去甲基馬拉裡西巴特之含量。該兩種溶液之組成提供於表24中，且該研究之結果概述於表25中。

表24 具有或不具有乙二胺四乙酸二鈉二水合物之MRX口服溶液之組成

成分	功能	20 mg/mL ^a ， 無乙二胺四乙 酸二鈉二水合 物 % w/w	20 mg/mL ^a ， 具有乙二胺四 乙酸二鈉二水 合物 % w/w
氯馬拉裡西巴特 ^a	MRX藥物物質(API)	2.0	2.0
丙二醇	共溶劑及防腐劑	35	35
純水 ^b	溶劑	61.4	61.3
乙二胺四乙酸二鈉二水合物	抗氧化劑	-	0.1
蔗糖素	甜味劑	1.0	1.0
葡萄口味	掩味劑	0.5	0.5
總計%		99.9	99.9

^a量表示為氯馬拉裡西巴特(鹽形式)，其可使用0.95之換算因子換算成馬拉裡西巴特(游離鹼)。

^b純水之量基於氯馬拉裡西巴特之檢定來調整以維持 1.00 mL 溶液之重量。

表25：在40°C/75% RH下，MRX口服溶液中氯去甲基馬拉裡西巴特之含量，20 mg/mL^a，具有或不具有乙二胺四乙酸二鈉二水合物

成分	氯去甲基馬拉裡西巴特含量面積 %		
	初始	1個月	5個月
不具有乙二胺四乙酸二鈉二水合物之MRX口服溶液	0.69	2.52	23.15
具有乙二胺四乙酸二鈉二水合物之MRX口服溶液	0.07	0.27	1.52

^a 量表示為氯馬拉裡西巴特(鹽形式)，其可使用0.95之換算因子換算成馬拉裡西巴特(游離鹼)。

【0324】 研究結果顯示，與不具有此種賦形劑之溶液相比，具有乙二胺四乙酸二鈉二水合物之溶液在時間零時具有低得多的含量之氯去甲基馬拉裡西巴特氧化雜質(0.07%對0.69%)。當儲存於加速條件下時，具有乙二胺四乙酸二鈉二水合物之溶液中氯去甲基馬拉裡西巴特之含量在5個月內從0.07%緩慢增加至1.52%。然而，在不具有乙二胺四乙酸二鈉二水合物之溶液中，氯去甲基馬拉裡西巴特之含量在5個月內從0.69%顯著增加至23.15%。總言之，甚至在不鏽鋼容器用作複合設備時，添加0.1% w/w之乙二胺四乙酸二鈉二水合物可有效抑制溶液調配物中MRX之降解。

FDSC調配物之組成

【0325】 基於丙二醇抗微生物效應研究及EDTA二鈉二水合物抗氧化劑效應研究之結果，MRX口服溶液調配物經最佳化以確立如表26中所顯示的組成。MRX口服溶液經製備為可直接使用的備用固定藥物物質濃度(FDSC)調配物。

【0326】 除了丙二醇含量增加且添加EDTA二鈉至溶液調配物之外，FDSC調配物中甜味劑(蔗糖素)之含量略微增加(從0.75% w/w增加至1.0% w/w)。

表26：FDSC調配物之組成

成分	等級	功能	mg/mL					
			5 mg/mL	10 mg/mL	15 mg/mL	20 mg/mL	40 mg/mL	50 mg/mL
氯馬 拉裡 西巴 特 ^a	內部	活性 醫藥 成分	5.00	10.00	15.00	20.00	40.00	50.00
丙二 醇	USP/Ph.Eur	共溶 劑及 防腐 劑	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00
純水 ^b	USP/Ph.Eur/JP	溶劑	649.00	644.00	639.00	634.00	614.00	604.00
EDTA 二鈉 二水 合物	USP/Ph. Eur	抗氧 化劑	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
蔗糖 素	NF/Ph. Eur	甜味 劑	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
葡萄 口味	非藥典	掩味 劑	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
總計(mg)			1030.00	1030.00	1030.00	1030.00	1030.00	1030.00
總計(mL) ^c			1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
^a 氯馬拉裡西巴特之量基於檢定值來調整。藥物物質之重量係基於氯馬拉裡西巴特計。可藉由以下方程式將劑量轉換成馬拉裡西巴特游離鹼：馬拉裡西巴特游離鹼之量=氯馬拉裡西巴特之量 x 0.95								
^b 待使用的純水之量基於氯馬拉裡西巴特之檢定來調整繼而以維持1.00 mL溶液之重量。								
^c 使用相應溶液之密度將單位公式之重量(mg)換算成體積(mL)								

表27 FDV調配物及FDSC調配物之比較

成分	等級	功能	量/單位劑量(% w/w)	
			FDV調配物 ^c	FDSC調配物
氯馬拉裡西巴特 ^a	內部	MRX藥物物質(API)	高至50 mg/mL之可變濃度	固定濃度(5至50 mg/mL)
丙二醇	USP Ph. Eur.	共溶劑及防腐劑	25.00	32.03至35.00
純水 ^b	USP Ph. Eur.	溶劑	73.75	58.10至63.50
EDTA 二鈉二水合物	USP Ph. Eur.	抗氧化劑	-	0.1
蔗糖素	NF Ph. Eur.	甜味劑	0.75	0.92至1.00
葡萄口味	內部	掩味劑	0.50	0.46至0.50
總計%			100	100

縮寫：API = 活性醫藥成分

^a量表示為氯馬拉裡西巴特(鹽形式)，其可使用0.95之換算因子換算成馬拉裡西巴特(游離鹼)。

^b純水之量基於氯馬拉裡西巴特之檢定來調整以維持1.00 mL溶液之重量。

^c僅列出稀釋劑媒劑之組分之% w/w值。

FDSC調配物之開發之結論

【0327】總言之，基於用於初始兒童臨床研究(包括用於建議適應症之2期研究)中之FDV調配物之組合物來開發MRX口服溶液之備用FDSC調配物。在開發期間進行三種組成改變：

- 1.將丙二醇含量從25% w/w增加至35% w/w有效改良調配物之抗微生物有效性。
- 2.添加0.1% w/w之含量之乙二胺四乙酸二鈉二水合物作為抗氧化劑有效抑降解劑氯去甲基馬拉裡西巴特之生長。

3. 將蔗糖素(常見甜味劑)之含量從0.75% w/w增加至1% w/w。

【0328】 所得FDSC調配物經證實對於在2°C至8°C及25°C/60%RH下在寬濃度範圍下之長期(例如24個月)儲存而言穩定。瓶定向及冷凍-凍乾循環對溶液穩定性及藥品之總體性能沒有顯著影響。

【0329】 實例6：在硬化性膽管炎之臨床前模型中利用ASBT抑制劑及PPAR促效劑來評估組合療法之功效

【0330】 阻斷膽酸(BA)之腸肝循環之腸膽酸轉運蛋白(IBAT)之抑制及控制BA合成、結合及輸送之過氧化物酶體增殖子活化受體(PPAR)之活化已成為硬化性膽管病(SC) (包括PSC及PBC)之潛在療法。此處，吾人測試以下假設：在SC之MDR2-/-小鼠模型中，此等治療方法之組合增加優於單藥療法之功效。

【0331】 方法：30天大的MDR2-/-雌小鼠(FVB先前技術)每日藉由口胃強飼用經混合至飼料之媒劑對照(Kolliphor及CMC)、100 mg/kg/天苯扎貝特(泛-PPAR促效劑)、100 mg/kg/天非諾貝特(PPAR α 促效劑)、10 mg/kg司拉德帕(PPAR δ 促效劑)、0.008% SC-435 (非吸收性IBAT抑制劑)、或SC-435及PPAR促效劑之組合處理14天。

【0332】 結果：與野生型(WT)小鼠相比，在MDR2-/-小鼠中，肝臟與體重比率幾乎加倍，利用PPAR促效劑單藥療法沒有減小但利用IBATi及組合療法衰減。在經媒劑處理之MDR2-/-小鼠中，與WT相比，肝臟及血清BA及生物化學品高度升高(肝臟BA之平均值 $\pm$ SE：930 $\pm$ 84 nmol/g，血清BA：336 $\pm$ 40 μ M，ALT：1275 $\pm$ 47 IU/L，全膽紅素[TB]：2.0 $\pm$ 0.4 mg/dL，ALP：296 $\pm$ 17 IU/L) (圖)。PPAR促效劑及IBATi顯著降低肝臟中BA之滯留，而且非諾貝特及IBATi單獨地或與PPAR促效劑組合地降低血

清BA濃度。除非諾貝特外之所有治療均降低血清ALT含量。雖然IBATi治療降低血清TB濃度，但利用PPAR促效劑之單藥療法則沒有。與其他小鼠背景中之研究相反，血清ALP單獨藉由IBATi處理而增加且在此FVB小鼠背景中藉由與貝特類組合來進一步升高。利用IBATi及PPAR δ 促效劑之組合，ALP沒有增加。藉由CK19免疫組織化學評定，血清ALP含量與膽道質量及膽管增殖相關。

【0333】 結論：IBATi與PPAR促效劑相比在降低血清總BA及TB含量(膽汁鬱積之標誌物)方面更有效。IBATi及PPAR δ 促效劑之組合療法顯示在SC之此小鼠模型中之協同效應。其他臨床前研究可有助於更佳理解協同之機制及潛在不良效應且指導在臨床試驗中之使用。

* * *

【0334】 由於可在不脫離本發明之範疇及精神下於上述標的上進行各種變化，因此意欲將包含在上文描述中或定義於隨附申請專利範圍中之所有標的解釋為本發明之描述及說明。有鑑於上述教示，本發明之許多修改及變化係可能的。因此，本描述旨在包括落在隨附申請專利範圍之範疇內之所有此類替代、修改及變化。

【0335】 本文中引用的所有專利、申請案、公開案、測試方法、文獻及其他材料均以其全文引用之方式併入本文中，如同物理存在於本說明書中一般。

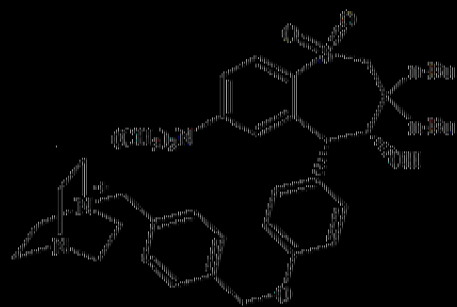
[(發明申請專利範圍)]

[(請求項1)]

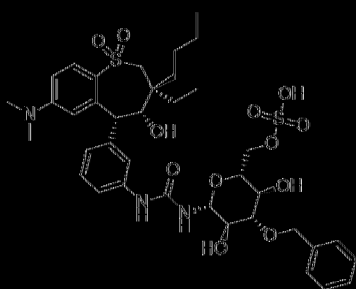
一種醫藥組合物，其包含ASBTI、防腐劑及抗氧化劑。

[(請求項2)]

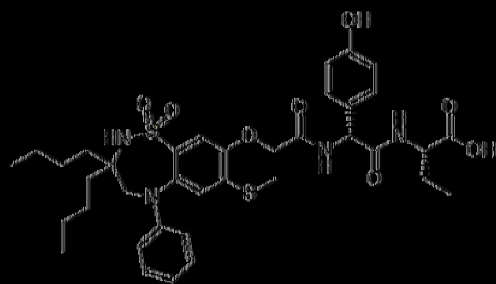
如請求項1之醫藥組合物，其中該ASBTI係



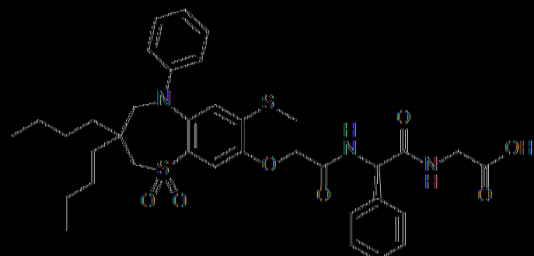
(馬拉裡西巴特 (maralixibat))、



(伏裡西巴特 (volixibat))、



(奧德西巴特 (odevixibat))、



(依洛西巴特 (clobixibat))、

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之醫藥組合物，其中該ASBTI係以該組合物之約0.1 mg/mL至約500 mg/mL之量存在。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之醫藥組合物，其中該ASBTI係以該組合物之約1 mg/mL至約250 mg/mL之量存在。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之醫藥組合物，其中該ASBTI係以該組合物之約2 mg/mL至約100 mg/mL之量存在。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之醫藥組合物，其中該ASBTI係以該組合物之約5 mg/mL至約50 mg/mL之量存在。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中該ASBTI係以該組合物之約8 mg/mL至約20 mg/mL之量存在。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之醫藥組合物，其中該ASBTI係以該組合物之約9 mg/mL至約10 mg/mL之量存在。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該防腐劑係抗微生物防腐劑。

【請求項15】

如請求項14之醫藥組合物，其中該抗微生物防腐劑係選自由以下組

成之群：丙二醇、乙醇、甘油、氯化苯二甲烴銨、氯化苯索寧、苯甲酸、
苧醇、對羥基苯甲酸丁酯、溴化十六基三甲銨
(cetrimide/cetyltrimethylammonium bromide)、溴化十六烷銨
(cetrimonium bromide)、氯化十六烷基吡啶鎘、洛赫西定
(chlorhexidine)、氯丁醇、氯甲酚、甲酚、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯
甲酸甲酯、苯酚、苯氧基乙醇、苯基乙醇、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯
汞、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉、去氫乙酸鈉、丙酸鈉、山梨酸、山梨
酸鉀、硫柳汞、百里酚(thymol)及其組合。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之醫藥組合物，其中該防腐劑係丙二醇。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之醫藥組合物，其中該防腐劑係以該組合物
之至少約30% w/w之量存在。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之醫藥組合物，其中該防腐劑係以該組合物
之約30%至約40%之量存在。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之醫藥組合物，其中該防腐劑係以該組合物
之約32%至約37%之量存在。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之醫藥組合物，其中該防腐劑係以該組合物
之約33%至約36%之量存在。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其中該防腐劑係以該組合物之約33%之量存在。

【請求項22】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其中該防腐劑係以該組合物之約34%之量存在。

【請求項23】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其中該防腐劑係以該組合物之約35%之量存在。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之醫藥組合物，其中該抗氧化劑係選自由以下組成之群：胺基甲酸、胺基聚甲酸、抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、單硫甘油、抗壞血酸鈉、甲醛次硫酸鈉、偏亞硫酸氫鈉、BHT、BHA、亞硫酸氫鈉、維生素E或其衍生物、沒食子酸丙酯及其組合。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之醫藥組合物，其中該抗氧化劑係選自EDTA (乙二胺四乙酸)、DTPA (二乙三胺五乙酸)、EGTA (乙二醇-雙(β-胺基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸)、NTA (氨基三乙酸)、BAPTA (1,2-雙(鄰-胺基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸)、NOTA (2,2',2''-(1,4,7-三氮雜環壬烷(triazonane)-1,4,7-三基)三乙酸)、DOTA (四甲酸)及EDDHA (乙二胺-N,N'-雙(2-羥基苯基乙酸)之胺基聚甲酸)。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之醫藥組合物，其中該抗氧化劑係EDTA。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之醫藥組合物，其中該抗氧化劑係以該組合物之約0.001%至約1% w/w之量存在。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之醫藥組合物，其中該抗氧化劑係以該組合物之約0.005%至約0.75% w/w之量存在。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之醫藥組合物，其中該抗氧化劑係以該組合物之約0.01%至約0.5% w/w之量存在。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之醫藥組合物，其中該抗氧化劑係以該組合物之約0.05%至約0.25% w/w之量存在。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之醫藥組合物，其中該抗氧化劑係以該組合物之約0.075%至約0.2% w/w之量存在。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之醫藥組合物，其中該抗氧化劑係以該組合物之約0.1% w/w之量存在。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之醫藥組合物，其中該組合物在室溫下穩定至少1個月。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之醫藥組合物，其中該組合物在室溫下穩定

至少2個月。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之醫藥組合物，其中該組合物在室溫下穩定至少3個月。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之醫藥組合物，其中該組合物在室溫下穩定至少6個月。

【請求項37】

如請求項1至35中任一項之醫藥組合物，其中該組合物在室溫下穩定至少1年。

【請求項38】

如請求項1至35中任一項之醫藥組合物，其中該組合物在室溫下穩定至少2年。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之醫藥組合物，其中該組合物係用於口服投與之液體組合物。

【請求項40】

如請求項38之醫藥組合物，其中該組合物係水性溶液。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之醫藥組合物，其進一步包含甜味劑、掩味成分或其組合。

【請求項42】

一種醫藥組合物，其包含：

- a. 約5 mg/mL至約50 mg/mL之馬拉裡西巴特；
- b. 約300 mg/mL至約400 mg/mL之丙二醇；
- c. 約1 mg/mL之EDTA二鈉；
- d. 甜味劑、掩味成分或其組合；及
- e. 水。

【請求項43】

如請求項42之醫藥組合物，其包含：

- a. 約8 mg/mL至約20 mg/mL之馬拉裡西巴特；
- b. 約330 mg/mL至約380 mg/mL之丙二醇；
- c. 約1 mg/mL之EDTA二鈉；
- d. 甜味劑、掩味成分或其組合；及
- e. 水。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之醫藥組合物，其中馬拉裡西巴特係以氫馬拉裡西巴特存在。

【請求項45】

如請求項1至43中任一項之醫藥組合物，其進一步包含第二治療劑。

【請求項46】

如請求項44之醫藥組合物，其中該第二治療劑係熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid) (UDCA)、利福平(rifampicin)、抗組織胺或FXR靶向藥物。

【請求項47】

一種用於口服投與之醫藥劑型，其包含如請求項1至46中任一項之醫

藥組合物。

【請求項48】

一種治療或改善兒童膽汁鬱積性肝病之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如請求項1至46中任一項之醫藥組合物或如請求項47之醫藥劑型。

【請求項49】

如請求項48之方法，其中該兒童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(Alagille syndrome) (ALGS)、膽道閉鎖(biliary atresia) (BA)、葛西術後膽道閉鎖(post-Kasai biliary atresia)、肝臟移植後膽道閉鎖、杜賓-強森二氏症候群(Dubin-Johnson Syndrome)、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(PSC)、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)、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)、藥物相關膽汁鬱積、感染相關膽汁鬱積、或膽結石疾病。

【請求項50】

如請求項48或49之方法，其中該兒童膽汁鬱積性肝病係PFIC、ALGS、BA或兒童PSC。

【請求項51】

如請求項48至50中任一項之方法，其中該兒童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(hypercholemia)、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(xanthomas)、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(peculiar smell)、小便黃赤(dark urine)、糞便變淺色(light stools)、脂肪痢(steatorrhea)、成長遲緩(failure to thrive)及腎衰竭。

【請求項52】

一種治療或改善瘙癢之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如請求項1至46中任一項之醫藥組合物或如請求項47之醫藥劑型。

【請求項53】

一種治療或改善高膽血症之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如請求項1至46中任一項之醫藥組合物或如請求項47之醫藥劑型。

【請求項54】

一種治療或改善黃瘤之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如請求項1至46中任一項之醫藥組合物或如請求項47之醫藥劑型。

【請求項55】

一種減少個體中血清含量或肝膽含量之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如請求項1至46中任一項之醫藥組合物或如請求項47之醫藥劑型。

【請求項56】

如請求項48至55中任一項之方法，其中該兒童個體係在6個月至18歲

之間。

【請求項57】

如請求項48至56中任一項之方法，其進一步包括投與第二治療劑。

【請求項58】

如請求項57之方法，其中該第二治療劑係UDCA、利福平、抗組織胺、FXR靶向藥物、PPAR促效劑或其組合。

【請求項59】

如請求項57或58之方法，其中該第二治療劑係以亞臨床治療有效量投與。

【請求項60】

一種治療或改善兒童膽汁鬱積性肝病之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之如請求項1至46中任一項之醫藥組合物或如請求項47之醫藥劑型與亞臨床治療有效量之選自由UDCA、利福平、抗組織胺、FXR靶向藥物及PPAR促效劑組成之群之第二治療劑之組合。

【請求項61】

如請求項60之方法，其中該第二治療劑之該亞臨床治療有效量係比作為單藥療法投與的該第二治療劑之量低至少10%。

【請求項62】

如請求項60之方法，其中該第二治療劑之該亞臨床治療有效量係比作為單藥療法投與的該第二治療劑之量低至少20%。

【請求項63】

如請求項60之方法，其中該第二治療劑係UDCA或利福平。

【請求項64】

如請求項60之方法，其中該個體停止該第二治療劑之投與而不會增加瘙癢。

【請求項65】

如請求項60之方法，其中該第二治療劑係PPAR促效劑。

【請求項66】

如請求項65之方法，其中該PPAR促效劑係選自苯扎貝特 (bezafibrate)、司拉德帕(seladelpar) (MBX-8025)、GW501516 (卡達琳 (Cardarine))、非諾貝特 (fenofibrate)、依拉非坦 (elafibranor)、REN001、KD3010、ASP0367及CER-002。

【請求項67】

如請求項65之方法，其中該PPAR促效劑係PPAR δ 促效劑。

【請求項68】

如請求項67之方法，其中該PPAR δ 促效劑係選自司拉德帕(MBX-8025)、REN001、KD3010、ASP0367及CER-002。

【請求項69】

一種治療或改善兒童膽汁鬱積性肝病之方法，其包括對兒童個體投與治療有效量之馬拉裡西巴特與治療有效量之PPAR促效劑之組合。

【請求項70】

如請求項69之方法，其中該PPAR促效劑係選自苯扎貝特、司拉德帕 (MBX-8025)、GW501516 (卡達琳)、非諾貝特、依拉非坦、REN001、KD3010、ASP0367及CER-002。

【請求項71】

如請求項69之方法，其中該PPAR促效劑係PPAR δ 促效劑。

【請求項72】

如請求項71之方法，其中該PPAR δ 促效劑係選自司拉德帕(MBX-8025)、REN001、KD3010、ASP0367及CER-002。

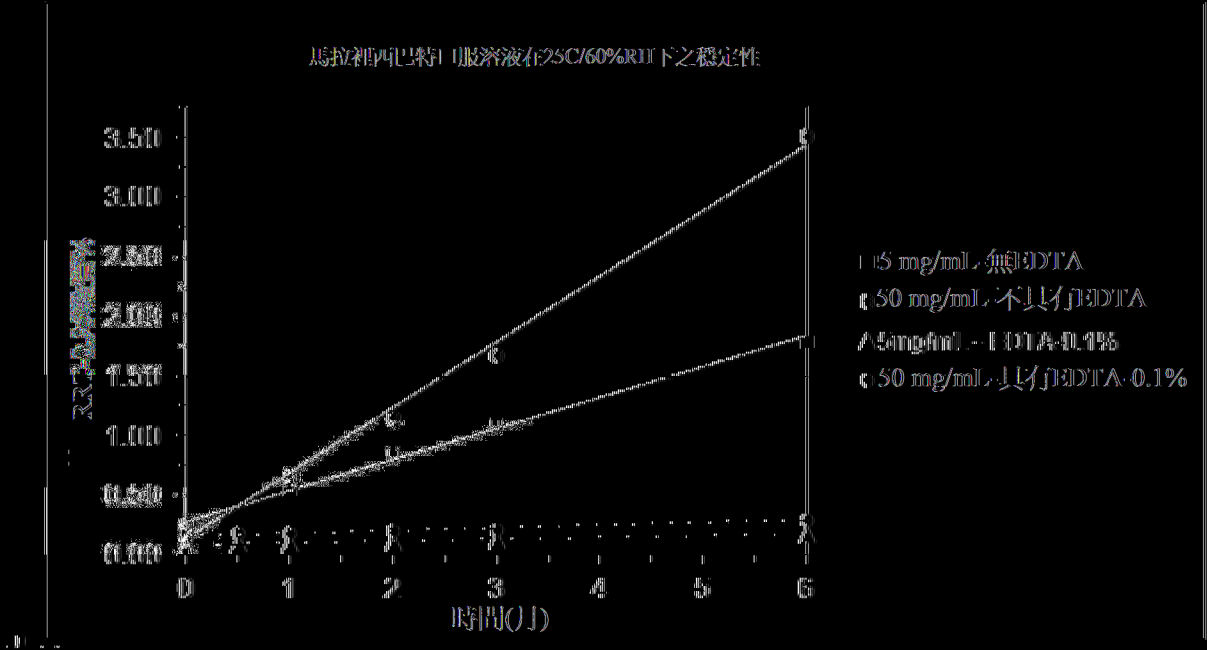
【請求項73】

如請求項69之方法，其中該兒童膽汁鬱積性肝病係硬化性膽管炎。

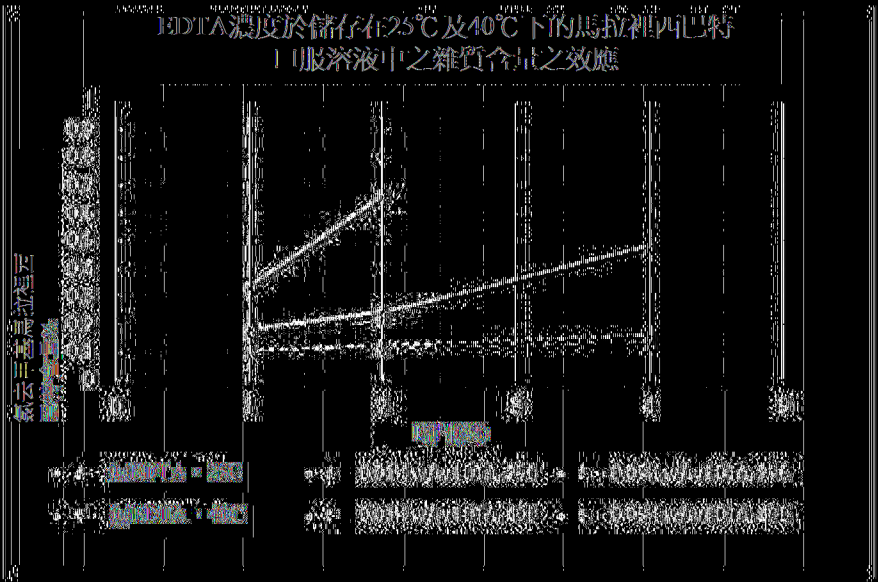
【請求項74】

如請求項69之方法，其中該兒童膽汁鬱積性肝病係選自PSC及PBC。

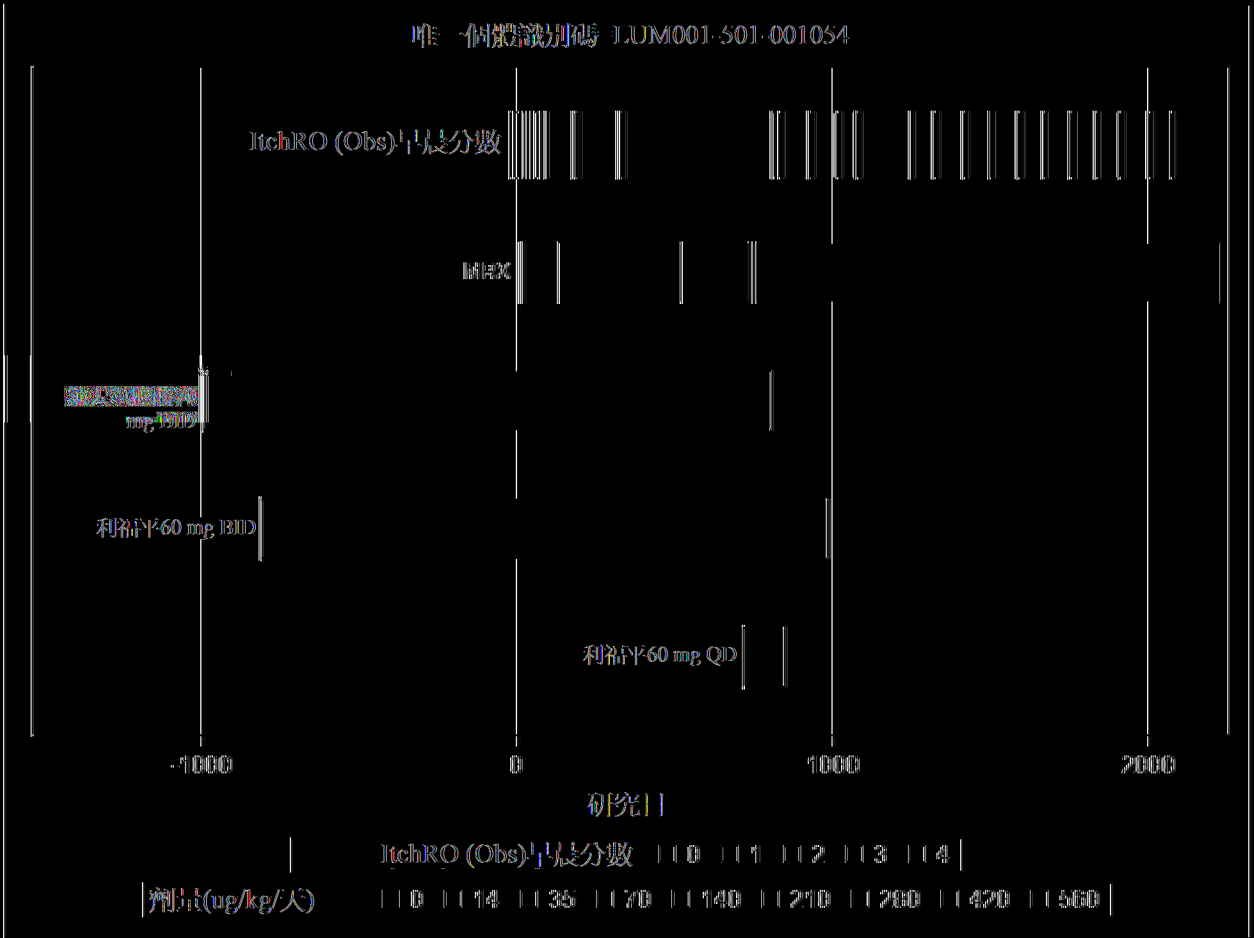
|(發明圖式)|



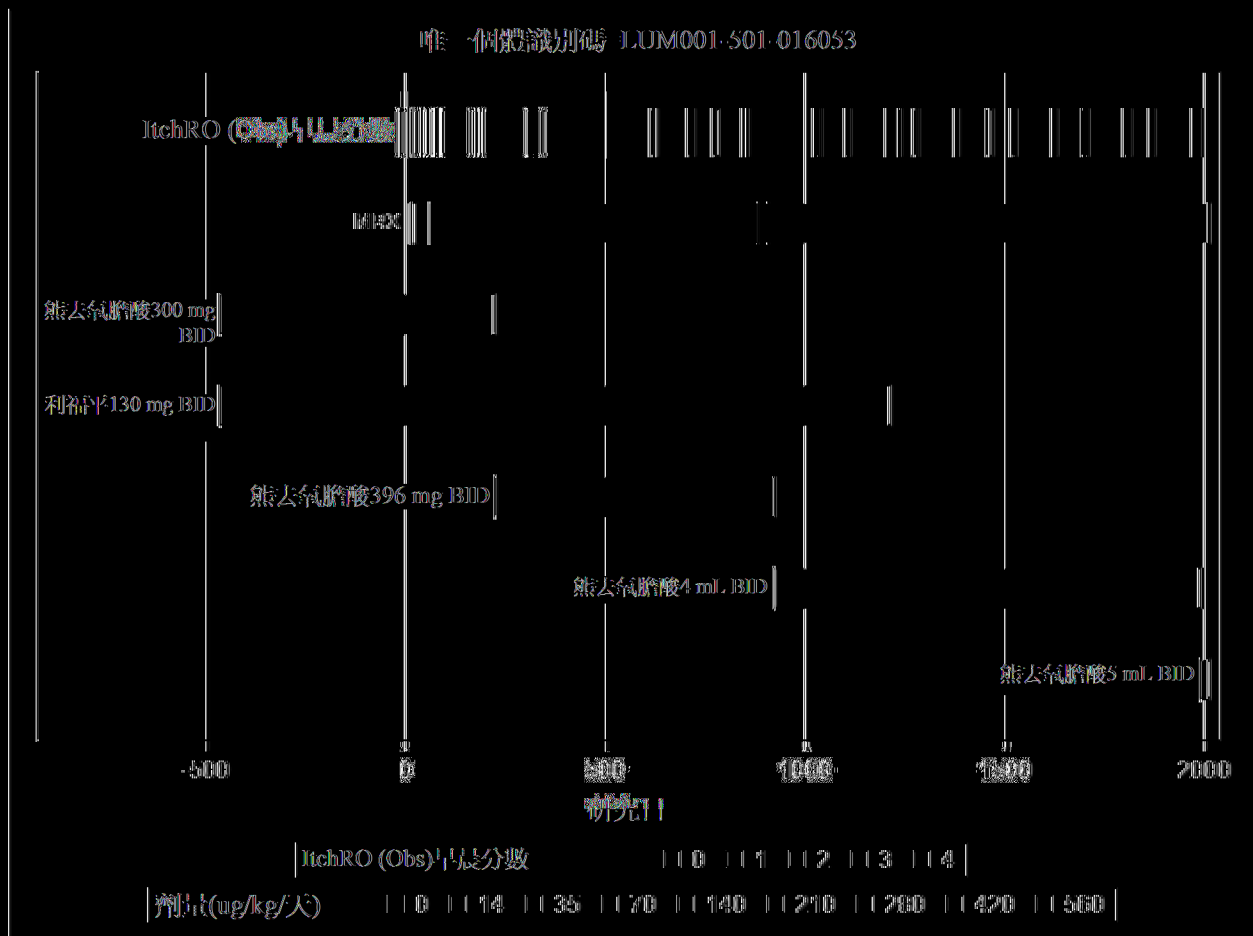
|(圖1)|

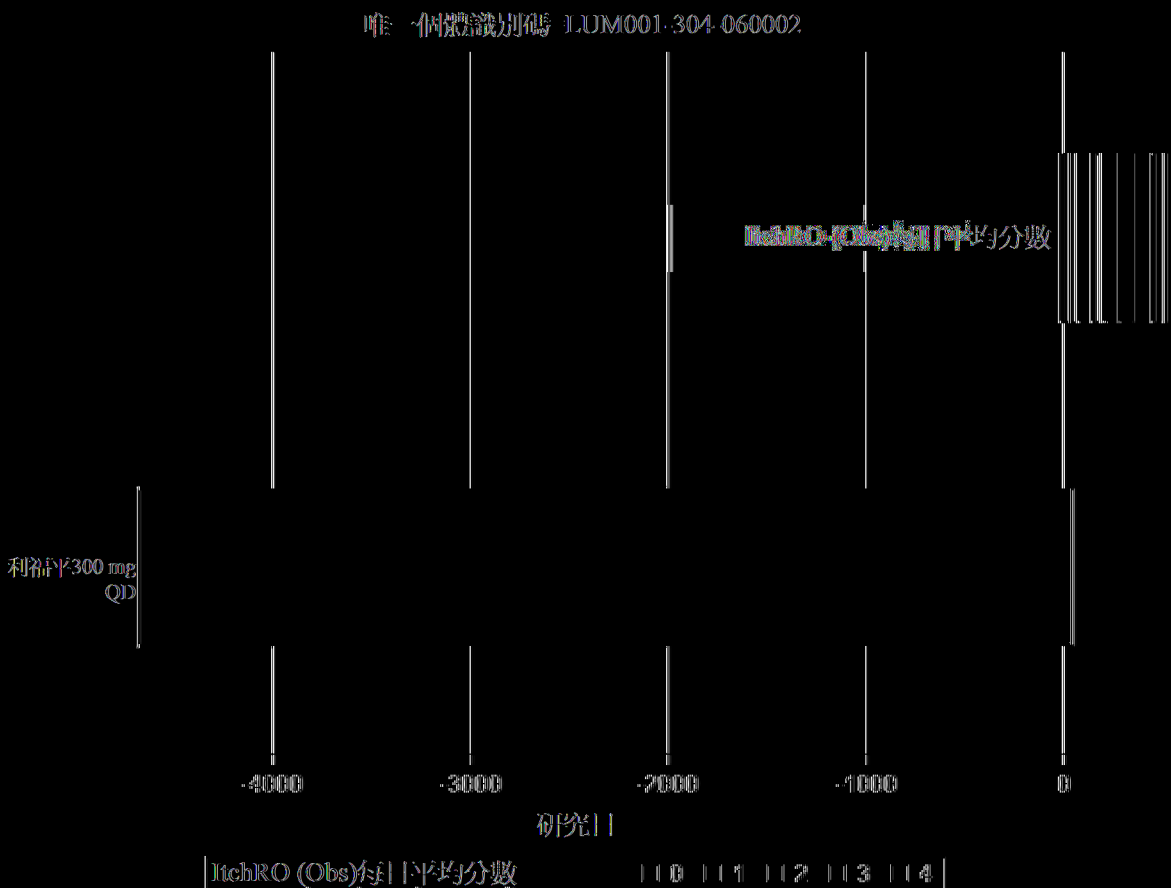


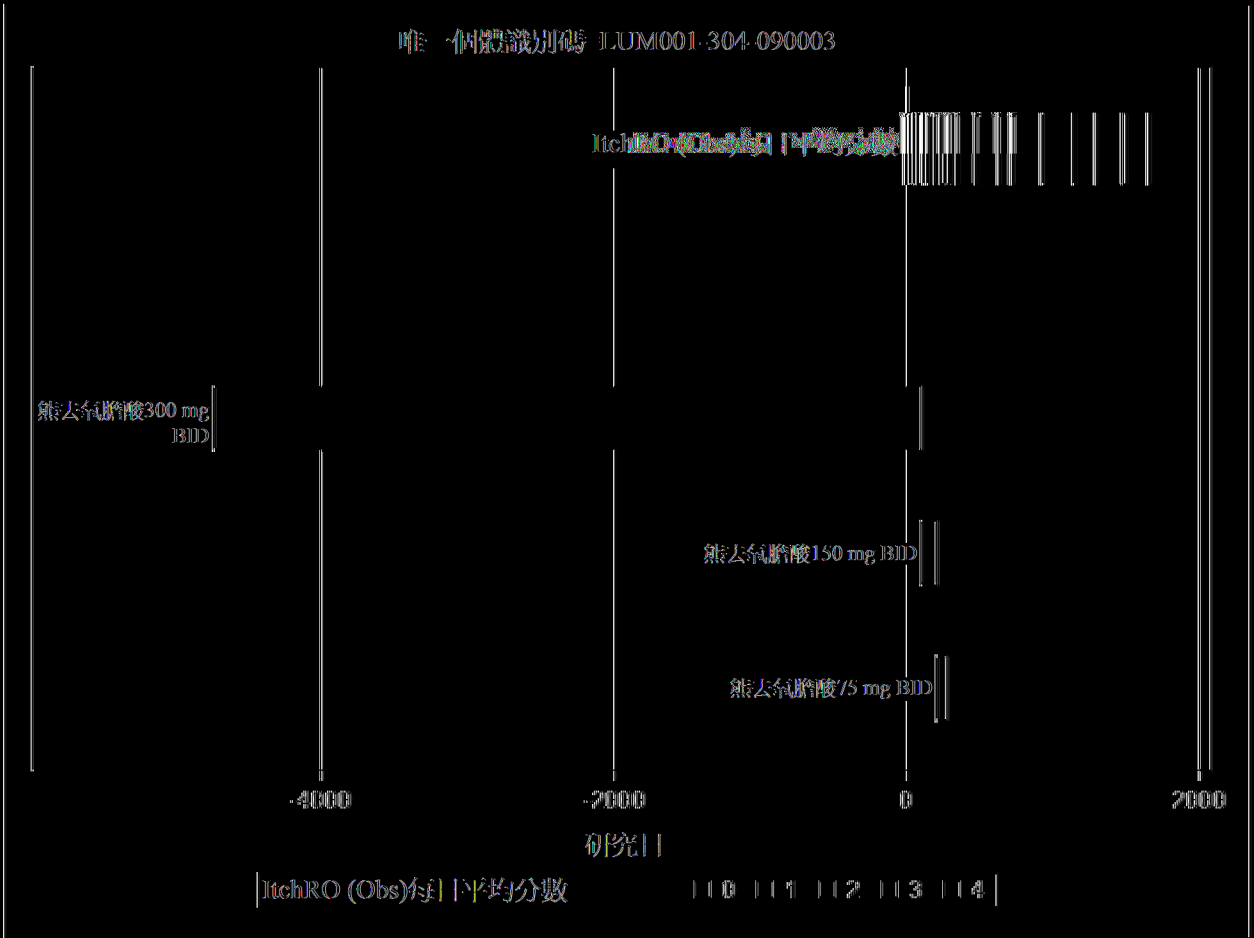
(圖2)



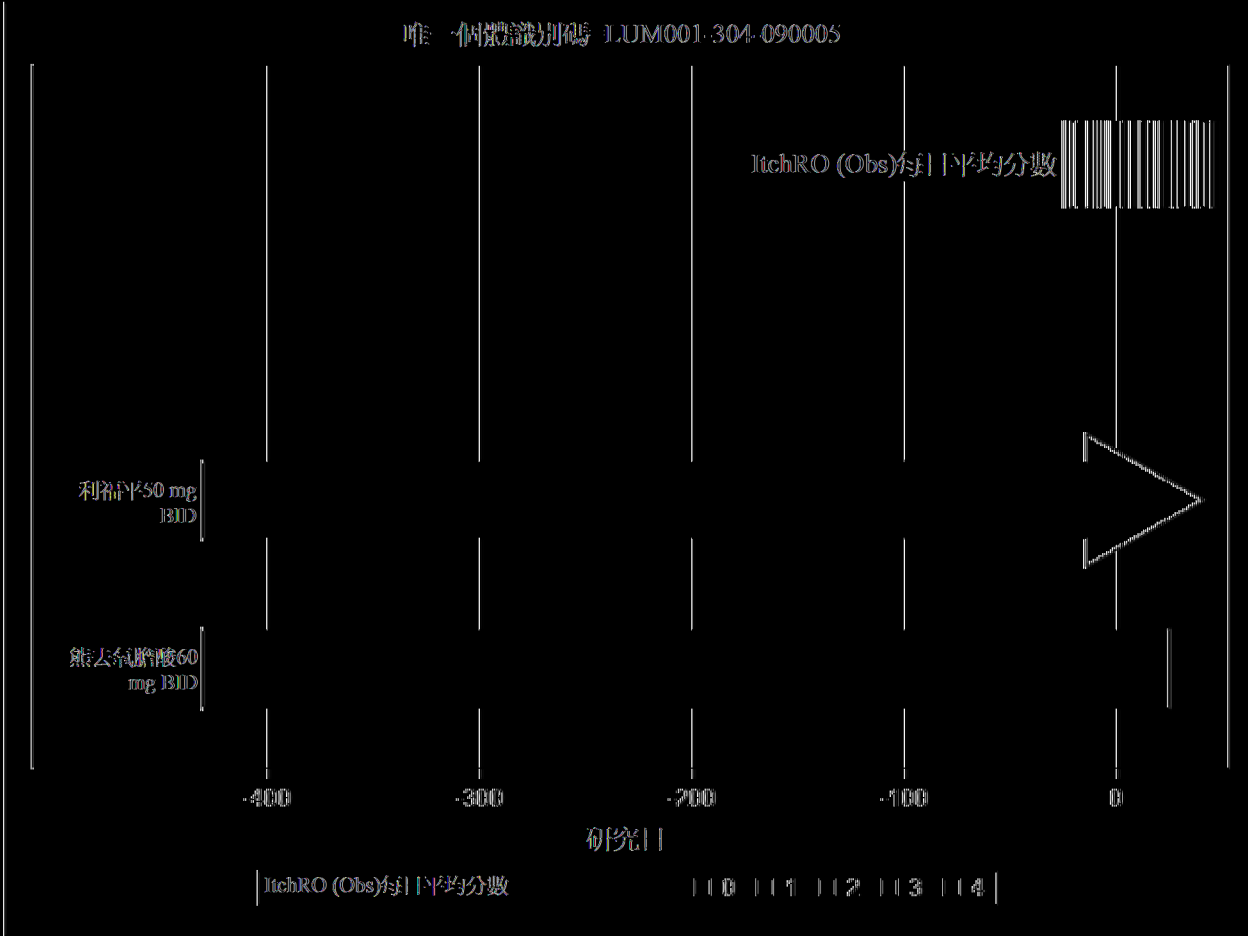
(同3A)




$$(\| \cdot \|_{3C})$$



$|(\text{ItchRO} - \text{ItchRO}_{\text{pred}})|$



[(14)313]

項目	検査項目	検査結果	参考値	単位	備考
肝臓	AST (GPT)	28	0-37	U/L	
	ALT (GPT)	15	0-40	U/L	
	ALP	120	40-130	U/L	
	γ-GT	15	0-37	U/L	
腎臓	BUN	10	7-20	mg/dL	
	Creatinine	0.8	0.6-1.2	mg/dL	
	UA	4.0	3.0-8.0	mg/dL	
	Electrolytes	Na: 135, K: 3.5, Cl: 100, Ca: 9.5			

$$\left(\begin{array}{c|c} G & R \\ \hline R & R \end{array} \right) \Big| 4 \Big|$$