



(21)申請案號：106131530 (22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 14 日
 (51)Int. Cl. : A61K45/06 (2006.01) A61K31/4162(2006.01)
 A61K31/55 (2006.01) A61P1/16 (2006.01)
 (30)優先權：2016/09/14 美國 62/394,446
 (71)申請人：瑞士商諾華公司(瑞士)NOVARTIS AG (CH)
 瑞士
 (72)發明人：包爾 安德列亞斯BAUER, ANDREAS (DE)；慕勒 派翠克MUELLER, PATRICK
 (CH)；拉菲特 布萊恩LAFFITTE, BRYAN (US)
 (74)代理人：陳長文
 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：2 共 44 頁

(54)名稱

利用 FXR 促效劑之方法

METHODS FOR USING FXR AGONISTS

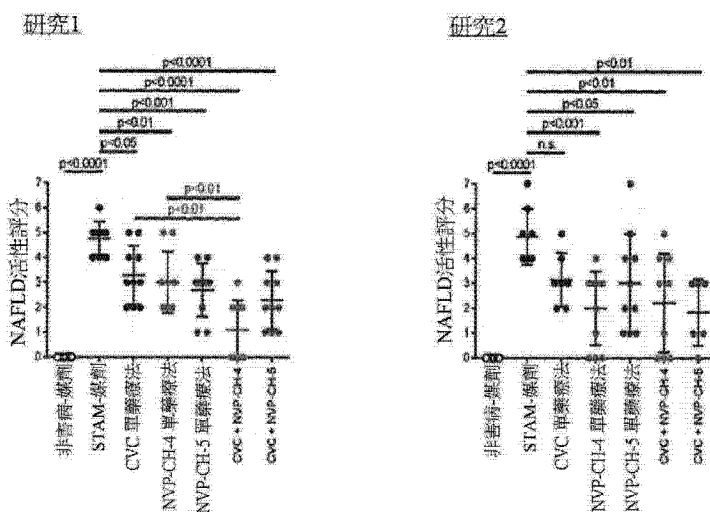
(57)摘要

本發明提供包含類法尼醇 X 受體(FXR)促效劑及另一治療劑的醫藥組合物，特定言之，其用於治療或預防肝臟疾病或病症。

The invention provides pharmaceutical compositions comprising a farnesoid X receptor (FXR) agonist and another therapeutic agent, in particular for treating or preventing liver diseases or disorders.

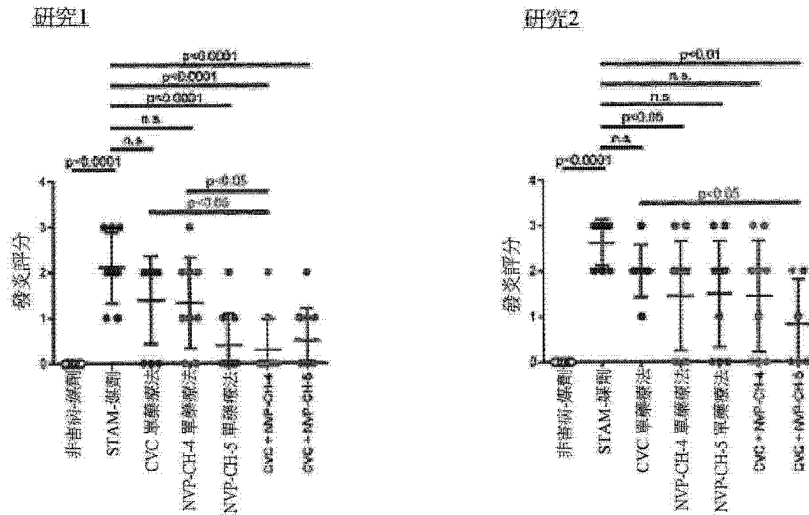
指定代表圖：

NAFLD活性評分



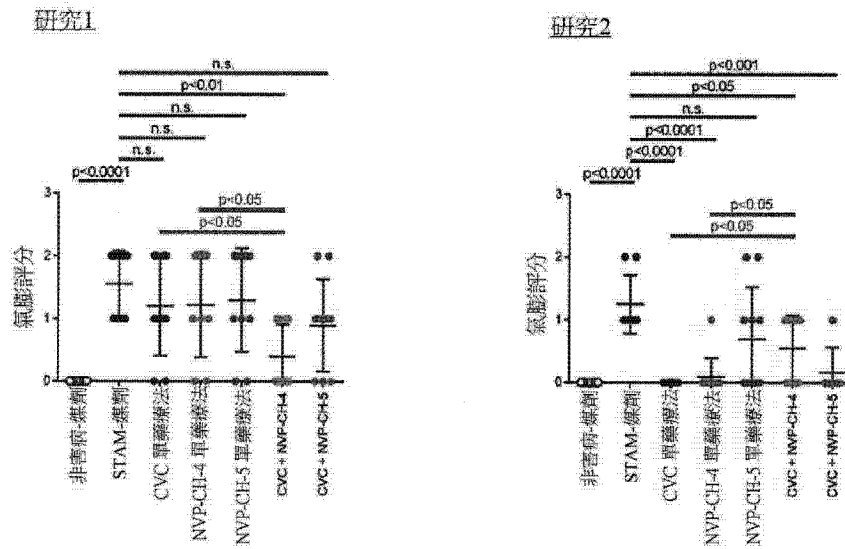
【圖1.1】

發炎細胞浸潤評分



【圖1.2】

肝細胞氣膨評分



【圖1.3】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

利用FXR促效劑之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR USING FXR AGONISTS

【技術領域】

本發明係關於醫藥組合，其包含至少一種類法尼醇X受體(FXR)促效劑及另一治療劑(特定言之CCR2/CCR5拮抗劑，諸如塞尼維諾(Cenicriviroc))，視情況存在醫藥上可接受之載劑，以及包含其等之醫藥組合物。此外，本發明係關於一種該等醫藥組合於治療或預防纖維變性或硬化性疾病或病症，例如肝臟疾病或病症之用途，以及涉及該等組合之組合物、方法、用途及療法。

【先前技術】

類法尼醇X受體促效劑(FXR)為藉由膽汁酸活化之細胞核受體，亦稱為膽汁酸受體(BAR)。FXR主要表現於膽汁酸代謝部位，諸如肝、腸及腎，在該等處其以組織特異性方式介導對多個代謝路徑之效應。

FXR在肝及腸中之作用模式為熟知的，且描述於例如(Calkin及Tontonoz，(2012)，Nature Reviews Molecular Cell Biology 13，213-24)中。FXR係負責經由肝臟及腸中之多種機制來調節膽汁酸之產生、共軛及消除。在正常生理學中，FXR偵測到增加之膽汁酸水平且藉由減少肝臟中膽汁酸合成及膽汁酸吸收同時增加肝臟中膽汁酸之修飾及分泌予以回應。腸中，FXR偵測到增加之膽汁酸水平並減少膽汁酸吸收，且增加FGF15/19之分泌。淨結果係膽汁酸總水平降低。肝臟中，FXR促效作用

增加參與小管及基側膽汁酸流出及膽汁酸解毒酶之基因之表現同時抑制肝細胞基側吸收膽汁酸及抑制膽汁酸之合成。

此外，**FXR**促效劑減少肝三酸甘油酯之合成從而導致肝脂肪變性之減少，抑制肝星狀細胞活化從而減少肝臟纖維化及刺激**FGF15/FGF19**表現(膽汁酸代謝之關鍵調節子)從而導致肝胰島素敏感性之改良。因此，**FXR**充作高膽汁酸之感測器及引發穩態回應以控制膽汁酸水平，此被認為係在膽汁鬱積中受損之反饋機制。**FXR**促效作用已顯示在罹患膽汁鬱積病症(Nevens等人，*J. Hepatol.* 60 (1 SUPPL. 1):347A-348A (2014))、膽汁酸吸收不良腹瀉(Walters等人，*Aliment Pharmacol. Ther.* 41(1):54-64 (2014))及非酒精性脂肪肝炎(NASH；Neuschwander-Tetri等人 2015)之個體中之臨床效益。

膽汁酸通常係由生物體產生。在高劑量下，彼等可引起不同副作用，因為彼等具有清潔劑性質(腹瀉或細胞損傷)。此外，彼等亦可引起瘙癢。

C-C趨化細胞素受體2型(CCR2)及**CCR5**在病毒諸如人類免疫缺乏病毒(HIV)進入細胞中發揮作用，但亦對免疫細胞募集至損傷部位具有重要意義。該受體活性之抑制可具有抗炎作用。且最新資料指出該等受體亦可在促進肝纖維化中發揮作用。

塞尼維諾(亦稱為**CVC**)為(S,E)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-(2-甲基丙基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亞磺醯基)苯基)-1,2,3,4-四氫苯并[b]吡啶-5-甲醯胺。塞尼維諾結合至**C-C趨化細胞素受體2型(CCR2)**受體及**C-C趨化細胞素受體5型(CCR5)**受體並抑制其活性。

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)係西方國家慢性肝病之最常見的原因

(Ratziu等人2010)。NAFLD之主要階段為1-單純性脂肪肝(脂肪變性)；2-非酒精性脂肪肝炎(NASH) (NAFLD之更嚴重形式)；3-纖維化，於該等階段處，肝臟持續性發炎從而導致肝臟細胞及血管周圍的纖維疤痕組織之產生；及4-膽汁鬱積；該損傷係永久性的且可導致肝衰竭及肝癌。

NASH包括肝臟中之脂肪累積及發炎，其經時可導致增加纖維化、肝硬化及晚期肝病。肝移植係具有肝臟衰竭之晚期肝硬化之唯一治療法，且罹患NASH之個人越來越多地進行移植。

NAFLD之全世界流行率估值在6.3%至33%範圍內，一般群體中之中值為20%。NASH流行率估值更低，在3至5%範圍內(Younossi等人，Hepatology，第64卷，第1期，2016)。NASH係全世界問題，在過去幾十年流行率一直在增長。在過去十年，在美國，NASH已從不常見上升至肝移植之第二適應症。預期到2020年其將為移植之首要原因(Wong等人，Gastro 2015)。NASH與代謝症候群及2型糖尿病高度相關聯。NASH為進行性纖維化及肝硬化之原因。由於NASH引起之肝硬化使得肝細胞癌變及肝細胞癌症之風險增加。此外，心血管死亡率為NASH患者死亡之重要原因。

慢性膽汁鬱積及肝臟發炎為兩種主要疾病類別(原發性膽汁性肝硬化(PBC)及原發性硬化性膽管炎(PSC))之兩種主要病理生理組分，其導致膽管破壞及最終導致肝硬化及肝臟衰竭。肝臟移植似乎是唯一的挽救生命之程序。

熊去氧膽酸(Ursodeoxycholic acid，UCDA) (亦稱為去氧熊膽酸(ursodiol))係PBC之主要治療法。UCDA為二級膽汁酸，即，其係自初級膽汁酸(由肝臟產生)藉由腸內細菌在初級酸已分泌至腸中之後進行代謝而

來。UDCA不係FXR促效劑。

UDCA止住許多患者之進展，但在約30至40%之群體中無回應。從2016年5月起，美國已核准另一分子用於PBC之治療，當與UDCA組合時，可用於對UDCA反應不適之成年患者之原發性膽汁性膽管炎(PBC)之治療，或作為單一療法用於不能耐受UDCA之成年中。該新穎分子為奧貝膽酸(Obeticholic acid, OCA)，係一種膽汁酸模擬物。OCA為FXR促效劑。

目前，尚無已核可之NASH療法。

仍需要用於由FXR介導之肝臟病狀(特定言之肝臟疾病，諸如NAFLD、NASH或PBC)及晚期肝臟疾病之有效治療及療法。

NASH之發展涉及若干機制：肝臟中脂肪之累積(脂肪變性)、肝臟之發炎、肝細胞氣膨及纖維化。開發NAFLD活性評分(NAS)為在治療試驗中測量NAFLD變化之工具。該評分係計算為針對脂肪變性(0至3)、小葉性發炎(0至3)及氣膨(0至2)之評分的未加權總和。

為預防或治療該等疾病或病症，則藥物在其對該等不同態樣各者具有影響情況下將特別有效。

在旨在評估塞尼維諾用於治療具有肝纖維化之成人的NASH之功效及安全性之臨床試驗中，CVC之治療顯示纖維化減少，但對NAS之改良沒有明顯影響。此外，CVC可誘發一小部分該等患者之疲勞或腹瀉(參見「Tobira Therapeutics Announces Clinically and Statistically Significant Improvement in Liver Fibrosis from Phase 2b CENTAUR NASH Trial at One Year」2016年7月25日)。

當在非酒精性脂肪肝炎患者中進行測試時，奧貝膽酸顯示功效，特

定言之NAS明顯改善，即，對脂肪變性具有強影響，且對發炎及氣膨具有額外效應。但是，OCA之長期投與提升安全問題，因為其可與瘙癢以及與增加之LDL膽固醇相關聯(參見「Intercept Announces New FLINT Trial Data Showing OCA Treatment Increases Fibrosis Resolution and Cirrhosis Prevention in High-Risk NASH Patients」，2015年4月23日)。為避免不利心血管事件風險，可能需要合併投與他汀類(statin)以進行NASH患者之長期治療。

因此，需要提供用於纖維變性/硬化性疾病或病症，例如肝臟疾病或病症之治療，其可解決該等複雜病狀之不同態樣，同時證實可接受之安全性及/或耐受性譜。具有不同作用機制(MoA)之兩種或更多種分子的組合可提供額外效益以改良治療功效及反應率。

【發明內容】

本發明提供包含單獨或一起之適合同時、依序或分開投與之FXR促效劑及一或多種額外治療劑之醫藥組合。本發明亦提供一種藥物，其包含該等組合。

根據本發明，FXR促效劑為非類固醇FXR促效劑，及/或為非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如，為非膽汁酸衍生之FXR促效劑。

在本發明之一些態樣中，該FXR促效劑為2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸(化合物A)、4-((N-苄基-8-氯-1-甲基-1,4-二氫吡啶并(dihydrochromeno)[4,3-c]吡唑-3-甲醯胺基)甲基)苯甲酸(化合物B)、其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、酯及/或胺基酸共軛物。

在一些態樣中，該額外治療劑為CCR2/5抑制劑，例如CVC、其醫藥

上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯，例如CVC，例如塞尼維諾甲磺酸鹽(cenicriviroc mesylate)。

本發明亦提供包含單獨或一起之適合同時、依序或分開投與之(i) FXR促效劑，例如非類固醇FXR促效劑，及(ii)額外治療劑，例如CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾，或其醫藥上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，例如塞尼維諾甲磺酸鹽之醫藥組合。

組分(i)及(ii)可一起、相繼地或單獨地呈一個組合單位劑型或呈兩種獨立單位劑型投與。該單位劑型亦可係固定組合。

在一些態樣中，該醫藥組合係固定組合，例如，包含(i) FXR促效劑，例如非類固醇FXR促效劑，及(ii)額外治療劑，例如CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如本文所定義，例如呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)之固定組合。

在一些態樣中，提供該FXR促效劑及額外治療劑用於治療纖維變性疾病或病症，例如肝臟疾病或病症，例如慢性肝臟疾病或病症，例如，選自由以下組成之群之疾病或病症：膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、雌激素誘發性膽汁鬱積、藥物誘發性膽汁鬱積、妊娠膽汁鬱積、與不經腸營養相關聯之膽汁鬱積、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、進行性家族性膽汁鬱積(PFIC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、藥物誘發性膽管損傷、膽結石、肝硬化、酒精誘發性肝硬化、與囊性纖維化相關聯之肝病(CFLD)、膽管阻塞、膽石病、肝纖維化、腎纖維化、血脂異常、動脈粥樣硬化、糖尿病、糖尿病性腎病、結腸炎、新生兒黃疸、核質性黃疸之預防、靜脈阻塞性疾病、門靜脈高壓症、代謝症候群、高膽固醇血症、腸內細菌過度生長、勃起功能障礙、由

任何上述疾病或由傳染性肝炎引起之肝臟進行性纖維化，例如，NAFLD、NASH、肝纖維化、肝脂肪變性或PBC。

在本發明之其他態樣中，提供該FXR促效劑及額外治療劑用於減慢、阻止或減低肝硬化性疾病或病症，例如慢性肝臟疾病或病症，例如NAFLD、NASH、肝纖維化及PBC之發展。

在又另一態樣中，提供該FXR促效劑及額外治療劑用於預防或延遲慢性肝臟疾病或病症進展至其更較晚期或更嚴重狀況，例如，用於預防或延遲選自由NAFLD、NASH、肝纖維化及PBC組成之群之慢性肝臟疾病或病症之進展。

在一些態樣中，該FXR促效劑為2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸(化合物A)、其立體異構體、對映異構體、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、酯及/或胺基酸共軛物。

在其他態樣中，該FXR促效劑為4-((N-苄基-8-氯-1-甲基-1,4-二氫吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺基)甲基)苯甲酸(化合物B)、其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、酯及/或胺基酸共軛物。

本發明亦關於包含以下之醫藥組合：(i) FXR促效劑，例如非類固醇FXR促效劑(例如如本文所定義之化合物A，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物形式)；或化合物B(如本文所定義，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物形式)、及(ii) CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物形式)，視情況存在醫藥上可接受之載劑。

例如，提供包含以下之醫藥組合：(i)非類固醇FXR促效劑，例如化

合物A、化合物B、其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、酯及/或胺基酸共軛物、及(ii)塞尼維諾，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯、及(iii)醫藥上可接受之載劑。在本發明之一些實施例中，該醫藥組合為組合型單位劑型。

在一些態樣中，提供包含以下之醫藥組合：(i)非類固醇FXR促效劑、及(ii)至少一種額外治療劑，例如塞尼維諾，其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯，其量為可聯合治療上有效地用於治療或預防纖維變性或硬化性疾病或病症，例如肝臟疾病或病症，例如NAFLD、NASH、肝纖維化或PBC之量。

此外，本發明係關於該等醫藥組合，例如固定或自由組合，例如經組合之單位劑量，其係用於治療、預防或改善纖維變性或硬化性疾病或病症，例如肝臟疾病或病症。在一些態樣中，該等方法包括對有此需要的個體投與FXR促效劑及額外治療劑，例如CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)，每一者的量係聯合治療上有效之量。

提供一種非膽汁酸衍生之FXR促效劑與一或多種額外治療劑，例如CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)組合(例如固定或自由組合)之用途，其用於製造用於預防或治療肝臟疾病或病症，例如，選自由NAFLD、NASH、肝脂肪變性、肝纖維化、肝硬化、PBC組成之群之肝臟疾病或病症之藥物。

亦提供用於預防、延遲或治療肝臟疾病或病症之醫藥組合，其中該組合包含(i)非膽汁酸衍生之FXR促效劑(例如如本文所定義之化合物A、

化合物B(例如，呈游離形式、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)、及(ii) CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。

在本發明之一些態樣中，提供用於預防、延遲或治療慢性肝臟疾病或病症之醫藥組合，該等慢性肝臟疾病或病症例如選自由脂肪變性、NASH、纖維化及肝硬化組成之群，例如脂肪變性、NASH及/或纖維化，其中該組合包含(i)非膽汁酸衍生之FXR促效劑(例如如本文所定義之化合物A、化合物B，例如，呈游離形式、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)、及(ii) CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。

進一步提供用於預防、延遲或治療NASH之醫藥組合，該醫藥組合包含：(i)非膽汁酸衍生之FXR促效劑(例如如本文所定義之化合物A或化合物B，例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)、及(ii) CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。

此外，亦提供用於預防、延遲或治療肝纖維化之醫藥組合，該醫藥組合包含：(i)非膽汁酸衍生之FXR促效劑(例如如本文所定義之化合物A或化合物B，例如，呈游離形式、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)、及(ii) CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。

亦提供用於預防、延遲或治療肝脂肪變性之醫藥組合，該醫藥組合包含：(i)非膽汁酸衍生之**FXR**促效劑(例如如本文所定義之化合物A或化合物B，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)、及(ii)**CCR2/5**抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。

進一步提供用於預防、延遲或治療肝細胞氣膨之醫藥組合，該醫藥組合包含：(i)非膽汁酸衍生之**FXR**促效劑(例如如本文所定義之化合物A或化合物B，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)、及(ii)**CCR2/5**抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。

亦提供用於預防、延遲或治療**PBC**之醫藥組合，該醫藥組合包含：(i)非膽汁酸衍生之**FXR**促效劑(例如如本文所定義之化合物A或化合物B，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)、及(ii)**CCR2/5**抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。

本發明之另一態樣係一種用於治療、延遲或預防纖維變性疾病或病症，例如肝臟疾病或病症，例如慢性肝臟疾病或病症之方法，其包括對需要該治療之個體投與治療有效量之以下之組合：(i)非膽汁酸衍生之**FXR**促效劑，例如如上文所定義之化合物A或化合物B(例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)，及(ii)如本文所定義之額外治療劑，例如

CCR2/5，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)、及醫藥上可接受之載劑。治療有效量之本發明組合之各組分可同時地或依序且以任何順序地投與。

在其他實施例中，該額外治療劑為CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)。在一些實施例中，提供新穎給藥方案，其用於預防、延遲或治療纖維變性或硬化性疾病或病症，例如肝臟疾病或病症，例如，例如選自由NAFLD、NASH、肝纖維化、肝硬化及PBC組成之群之慢性肝臟疾病或病症，例如NASH、肝纖維化或PBC。在一些實施例中，該等新穎給藥方案係提供用於預防、延遲或治療腎纖維化。

亦提供醫藥組合，其包含單獨或一起之(i)如本文定義之化合物A(例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)；及(ii) CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如本文所定義，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)，例如用於同時或依序投與，其中該化合物A與CCR2/5抑制劑之比率($\mu\text{g}/\text{mg}$ (微克/毫克))為約3:100至約100:100；例如，約5:100至約40:100；例如約3:100，例如約60:100。特定言之，提供包含單獨或一起之以下之醫藥組合：(i)呈游離形式之化合物A或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及塞尼維諾(如上文所定義)，例如塞尼維諾甲磺酸鹽，其特定言之包含化合物A，其中化合物A與塞尼維諾之比率($\mu\text{g}/\text{mg}$ (微克/毫克))為約3:100至約100:100；例如約5:100至約40:100；例如約3:100，例如約60:100。

在其他實施例中，提供包含單獨或一起之以下之醫藥組合：(i)如本

文所定義之化合物B，例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽；及(ii) CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)，用於同時或依序投與，其中化合物B與CCR2/5抑制劑(例如塞尼維諾(如上文所定義))之比率(mg/mg)為約0.5:1至約10:1，例如約0.5:1至約8:1，例如約0.5:1至約5:1；約0.5:1至約3:1，例如約1:1至約5:1，例如約1:1至約3:1，例如約1:1至約2:1，例如約1:1。特定言之，提供包含單獨或一起之以下之醫藥組合：(i)如本文所定義之化合物A，例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽、及塞尼維諾(如上文所定義)，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式，例如，塞尼維諾甲磺酸鹽，其特定言之包含化合物A，其中化合物A與塞尼維諾之比率($\mu\text{g}/\text{mg}$ (微克/毫克))為約0.5:1至約10:1，例如約0.5:1至約8:1，例如約0.5:1至約5:1；約0.5:1至約3:1，例如約1:1至約5:1，例如約1:1至約3:1，例如約1:1至約2:1，例如約1:1。

本文描述本發明之各種(所列舉)實施例。應明瞭各實施例中闡明的特徵可與其他所闡明特徵組合以提供本發明之其他實施例。

【圖式簡單說明】

圖1.1至1.3描述塞尼維諾與化合物A (以NVP-CH-4列出)及化合物B (以NVP-CH-5列出)之組合於非酒精性脂肪肝炎的STAM模型中歷時6-9週及9-12週的治療期之體內功效研究。圖1.1係指基於NAFLD活性評分之結果；圖1.2係指發炎細胞浸潤評分及圖1.3係指肝細胞氣膨評分。

圖2描述塞尼維諾與化合物A (以NVP-CH-4列出)及化合物B (以NVP-CH-5列出)之組合於非酒精性脂肪肝炎的STAM模型中之體內功效研究。

【實施方式】

定義

為達說明本說明書之目的，以下定義將適用及在適用的任何情況下，以單數形式使用的術語亦將包括複數且反之亦然。

如本文所使用，除非本文另作指明，否則術語「約」與數值x連用時意指 $\pm 10\%$ 。

如本文所使用，術語「胺基酸共軛物」係指化合物A或化合物B與任何適宜胺基酸之共軛物。較佳地，化合物A或化合物B之該等適宜胺基酸共軛物將具有在膽汁或腸內流體中增強之完整性之新增優點。適宜之胺基酸包括(但不限於)甘胺酸、牛磺酸及醯基葡萄糖醛酸苷。因此，本發明包含化合物A或化合物B之甘胺酸、牛磺酸及醯基葡萄糖醛酸苷共軛物。

如本文所使用，術語「FXR促效劑」係指直接結合至FXR且上調FXR之活性之試劑。

如本文所使用，術語「鹽」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」包括(特定言之)「醫藥上可接受之鹽」。

如本文所使用，術語「醫藥上可接受」意指不干擾活性成分之生物活性之有效性之非毒性材料。

如本文所使用，術語「胺基酸共軛物」係指化合物例如化合物A或化合物B與任何適宜胺基酸之共軛物。較佳地，化合物A或化合物B之該等適宜胺基酸共軛物將具有在膽汁或腸內流體中增強之完整性之新增優點。適宜之胺基酸包括(但不限於)甘胺酸、牛磺酸及醯基葡萄糖醛酸苷。因此，本發明包含化合物A或化合物B之甘胺酸、牛磺酸及醯基葡萄糖醛酸苷共軛物。

如本文所使用，術語「前藥」係指在體內轉化成本發明化合物之化合物。前藥係具有活性或無活性。在投與前藥至個體之後，前藥藉由體內生理作用，諸如水解、代謝及類似者而經化學修飾成本發明之化合物。熟習此項技術者熟知與前藥之製造及使用相關之適合性及技術。適宜之前藥通常係醫藥上可接受之酯衍生物。

如本文所使用，術語「患者」或「個體」係指人類。

如本文所使用，在一個實施例中，術語「治療」任何疾病或病症係指改善該疾病或病症(即減緩或阻止或減少該疾病或其臨床症狀或病理特徵中之至少一者的發展)。在另一個實施例中，「治療」係指緩解或改善疾病之至少一種物理參數或病理特徵(例如，包括彼等無法由個體識別的參數)。在又另一個實施例中，「治療」係指以物理方式(例如穩定至少一種可識別或不可識別症狀)或生理方式(例如穩定物理參數)或兩者調節該疾病或病症。在又另一個實施例中，「治療」係指預防或延緩該疾病或病症或與其相關聯之至少一種症狀或病理特徵之出現或發展或進展。在又另一個實施例中，「治療」係指預防或延遲該疾病進展至較晚期或更嚴重之狀況，諸如(例如)肝硬化；或預防或延遲對於肝臟移植之需要。

例如，治療NASH可指改善、緩解或調節與NASH相關聯之症狀或病理特徵中之至少一者；例如肝脂肪變性、肝細胞氣膨、肝臟發炎及纖維化；例如，可指減慢進展，減少或停止與NASH相關聯之症狀或病理特徵中之至少一者，例如肝脂肪變性、肝細胞氣膨、肝臟發炎及纖維化。其亦可指預防或延遲肝硬化或對於肝臟移植之需要。

如本文所使用，術語「治療有效量」係指本發明之化合物，例如FXR促效劑，例如化合物A或化合物B(如上文所定義)之足以達成所述效

應之量。因此，**FXR**促效劑，例如化合物A或化合物B(如上文所定義)之用於治療或預防如上文所定義之肝臟疾病或病症之治療有效量為足以治療或預防該疾病或病症之量。

所謂「治療方案(therapeutic regimen)」意指治病模式，例如，治療疾病或病症期間所使用的給藥模式。

如本文所使用，若個體從治療將會在生物上、醫學上或生活品質上獲益，則該個體係對該治療「有需要」。

如本文中所以使用，術語「肝臟疾病或病症」包涵非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、藥物誘發性膽管損傷、膽結石、肝硬化、酒精誘發性肝硬化、與囊性纖維化相關聯之肝病(CFLD)、膽管阻塞、膽石病及肝纖維化中之一者、多者或全部。

如本文所使用，術語NAFLD可包涵疾病之不同階段：肝脂肪變性、NASH、纖維化及肝硬化。

如本文所使用，術語NASH可包涵脂肪變性、肝細胞氣膨及小葉性發炎。

如本文所定義，「組合」係指以一種單位劑型之固定組合(例如，膠囊、錠劑或藥囊)、自由(即非固定)組合、或用於組合投與之部分之套組，在該情況下，本發明之**FXR**促效劑及一或多種「組合搭配物」(即另一治療劑，諸如(例如)塞尼維諾或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，或亦稱為「共試劑」)可在相同時間獨立地投與或在時間間隔內分開地投與，尤其地，在該情況下，該等時間間隔允許該等組合搭配物顯示協作，例如協同效應。

如本文所使用的術語「共同投與」或「組合投與」或類似意欲包涵

投與額外治療劑至有此需要的單個個體(例如患者)，及該額外治療劑意欲包括該**FXR**促效劑及額外治療劑不必藉由相同投與途徑及/或在相同時間投與之治療方案。本發明組合之組分各者可同時地或依序且以任何順序地投與。共同投與包括同時、依序、重疊、間隔、連續投與及其任何組合。

如本文所使用，術語「醫藥組合」意指藉由組合(例如混合)超過一種活性成分所得的醫藥組合物及包括該等活性成分之固定及自由組合。

術語「固定組合」意指活性成分，即i)非膽汁酸衍生之**FXR**促效劑，例如化合物A或化合物B(呈游離形式或例如呈其醫藥上可接受之鹽或胺基酸共軛物形式)及ii)額外治療劑，例如塞尼維諾(如本文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)二者係同時地呈單個實體或劑量的形式投與患者。

術語「自由組合」意指上文所定義之活性成分二者係呈獨立實體同時地、合併地或依序地及無具體時間限制且以任何順序地投與患者，其中該組合於患者體內提供治療有效水平之兩種化合物。

所謂「同時投與」意指**FXR**促效劑及額外治療劑，例如塞尼維諾(如本文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)係在同一天投與。該兩種活性成分可在相同時間投與(就固定或自由組合而言)或一次一種地投與(就自由組合而言)。

根據本發明，「依序投與」可意指在兩天或更多天時間的連續共同投與期間，**FXR**促效劑及額外治療劑，例如塞尼維諾(如本文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)中僅一者係在任一給定日投與。

所謂「重疊投與」意指在兩天或更多天時間的連續共同投與期間，至少一天進行同時投與及至少一天僅投與**FXR**促效劑及額外治療劑，例如塞尼維諾(如本文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)中之一者。

所謂「間隔投與」意指共同投與之期間具有至少一個空天，即有至少一天既不投與FXR促效劑亦不投與額外治療劑，例如塞尼維諾(如本文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。

所謂「連續投與」意指共同投與之期間沒有任一空天。該連續投與可係如上文所述的同時、依序或重疊。

FXR促效劑

根據本發明，FXR促效劑可選自由以下組成之群：化合物A (如上文所定義，例如，包括其立體異構體、對映異構體、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、酯及胺基酸共軛物)、化合物B (如上文所定義，例如，包括其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、酯及胺基酸共軛物)、GS-9676、GS-9674 (均為非膽汁酸衍生之FXR促效劑，來自Gilead、或其醫藥上可接受之鹽)、PX102/104。

在本發明之一個實施例中，該FXR促效劑可為非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如非類固醇FXR促效劑。例如，可選自由以下組成之群：化合物A (如上文所定義，例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)、化合物B(如上文所定義，例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽，例如葡甲胺鹽)、GS-9676及其混合物。

化合物A意指2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸。化合物A可呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽或胺基酸共軛物形式；例如甘胺酸共軛物、牛磺酸共軛物或醯基葡萄糖醛酸苷共軛物。化合物A亦可包涵其立體異構體、對映異構體。化合物A亦可呈前藥、酯(呈多晶型形式)、溶劑合物及/或水合物形式進行投與。

化合物B為4-((N-苄基-8-氯-1-甲基-1,4-二氫吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺基)甲基)苯甲酸。化合物B可呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、酯及/或胺基酸共軛物形式。

化合物B可為4-((N-苄基-8-氯-1-甲基-1,4-二氫吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺基)甲基)苯甲酸葡甲胺鹽。在一個實施例中，化合物B為4-((N-苄基-8-氯-1-甲基-1,4-二氫吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺基)甲基)苯甲酸葡甲胺鹽A型或B型。在另一個實施例中，化合物B為4-((N-苄基-8-氯-1-甲基-1,4-二氫吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺基)甲基)苯甲酸葡甲胺單水合物。在又另一個實施例中，化合物B為4-((N-苄基-8-氯-1-甲基-1,4-二氫吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺基)甲基)苯甲酸葡甲胺單水合物型H_A或單水合物H_B型。

本文所給定的任何式亦意欲代表化合物之未經標記之形式及經同位素標記之形式。

組合搭配物

根據本發明，本發明之組合搭配物可為CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。

另一CCR2/5抑制劑可為(S)-1-[(1S,2R,4R)-4-異丙基(甲基)胺基)-2-丙基環己基]-3-(6-(三氟甲基)喹啉-4-基胺基)吡咯啉-2-酮，例如，如WO2011/046916中所述。

另一CCR2/5抑制劑可為BMS-813160。

投藥模式

本發明之醫藥組合物可經調配以與其預期投藥途徑(例如口服組合物

一般包括惰性稀釋劑或可食載劑)相容。投藥途徑之非限制性實例包括非經腸式(例如靜脈內)投與、皮內投與、皮下投與、經口(例如吸入)、經皮(局部)投與、經黏膜投與及直腸投與。相關技術中熟知與各預期途徑相容之醫藥組合物。

疾病

如上文所定義，纖維變性或硬化性疾病或病症可為肝臟疾病或病症(例如，如下文所定義)或腎纖維化。

如上文所定義，該肝臟疾病或病症可為膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、雌激素誘發性膽汁鬱積、藥物誘發性膽汁鬱積、妊娠膽汁鬱積、與不經腸營養相關聯之膽汁鬱積、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、進行性家族性膽汁鬱積(PFIC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、藥物誘發性膽管損傷、膽結石、肝硬化、酒精誘發性肝硬化、與囊性纖維化相關聯之肝病(CFLD)、膽管阻塞、膽石病、肝纖維化、腎纖維化、血脂異常、動脈粥樣硬化、糖尿病、糖尿病性腎病、結腸炎、新生兒黃疸、核質性黃疸之預防、靜脈阻塞性疾病、門靜脈高壓症、代謝症候群、高膽固醇血症、腸內細菌過度生長、勃起功能障礙、肝臟之由任何上述疾病或由傳染性肝炎引起之進行性纖維化。

該肝臟疾病或病症亦可指肝移植。

在本發明之一個實施例中，該醫藥組合(如本文所定義)係用於治療或預防纖維變性疾病或病症，例如肝臟疾病或病症，例如慢性肝臟疾病，例如，選自由以下組成之群之肝臟疾病或病症：PBC、NAFLD、NASH、藥物誘發性膽管損傷、膽結石、肝硬化、酒精誘發性肝硬化、與囊性纖維化相關聯之肝病(CFLD)、膽管阻塞、膽石病、肝纖維化。在本發明之一

個實施例中，該醫藥組合(如本文所定義)係用於治療或預防纖維化，例如腎纖維化或肝纖維化。

根據本發明之一個實施例，該肝臟疾病或病症係指NAFLD，例如，NAFLD之任何階段，例如，脂肪變性、NASH、纖維化及肝硬化中之任一者。

在本發明之一個實施例中，提供本發明之醫藥組合，其用於改善肝纖維化而不會惡化脂肪肝炎。

在本發明之另一個實施例中，提供本發明之醫藥組合，其用於達成脂肪肝炎完全消退而不會惡化(例如改善)肝纖維化。

在本發明之另一個實施例中，提供本發明之醫藥組合，其用於預防或治療脂肪肝炎及肝纖維化。

在本發明之又另一個實施例中，提供本發明之醫藥組合，其用於減輕NAS評分之特徵中之至少一者，即肝脂肪變性、肝發炎及肝細胞氣膨中之一者；例如，NAS評分之至少兩種特徵，例如肝脂肪變性及肝發炎、或肝脂肪變性及肝細胞氣膨、或肝細胞氣膨及肝發炎。

在本發明之另一個實施例中，提供本發明之醫藥組合，其用於減輕NAS評分之至少一種或兩種特徵及肝纖維化，例如，用於減輕肝發炎及肝纖維化、或肝脂肪變性及肝纖維化或肝細胞氣膨及肝纖維化。

在本發明之又另一個實施例中，提供一種用於治療或預防階段3纖維化至階段1纖維化，例如，階段3及/或階段2及/或階段1纖維化之醫藥組合。

患者

根據本發明，接受本發明組合之患者可已受纖維變性疾病或病症，

例如肝臟疾病或病症(例如，如上文所定義)影響或處在該等疾病或病症風險中。

在本發明之一些實施例中，該患者係肥胖或超重。

在本發明之其他實施例中，該患者可係糖尿病患者，例如，可具有2型糖尿病。該患者可具有高血壓及/或高血液膽固醇水平。

給藥方案

取決於患者一般情況，標靶疾病或病症及該疾病或病症之階段、給藥方案(即醫藥組合之各組分之投與劑量及/或頻率)可改變。

本發明**FXR**促效劑及額外治療劑(例如，呈固定劑量組合)之給藥頻率可係每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、或每兩天、每三天或每週一次，例如每天一次。

根據本發明，該**FXR**促效劑及額外治療劑可不依相同方案進行投與，即，可不在相同頻率及/或持續時間及/或劑量下，例如，在相同頻率及/或劑量下進行投與。此可係例如用於自由組合之情況。作為一個實例，該**FXR**促效劑可每天一次投與及該額外治療劑，例如**CCR2/5**抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)可每天兩次投與，或交互地投與。

在一個實施例中，例如，就同時投與而言，該**FXR**促效劑係每天一至四次投與，且該額外治療劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯)係每天一至四次投與。

在本發明之一個實施例中，共同投與係進行至少一週、至少一個月、至少6週、至少三個月、至少6個月、至少一年。例如，本發明之醫藥組合係終身性地投與患者。投藥頻率及/或**FXR**促效劑及額外治療劑之劑

量可於整個投藥期間變化。

於治療期間，可存在一或多個時間期，例如天，在該時間期間，將不投與本發明FXR促效劑或額外治療劑，例如CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)給患者(即，時期，例如，天，沒有組合治療)，或在該期間，僅將FXR促效劑或額外治療劑中的一種藥物投與給患者。

就依序共同投與而言，FXR促效劑可在額外治療劑之前或交互地進行投與。投與FXR促效劑及額外治療劑之間的時間間隔可自幾分鐘至幾天，例如幾分鐘，例如幾小時，例如1天至1週改變。

給藥頻率將尤其取決於治療方案之階段。

根據本發明，非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如化合物A(如上文所定義，例如呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)係以約3 μg 至約100 μg ，例如約5 μg 至約100 μg ，例如約10 μg 至約100 μg ，例如約20 μg 至100 μg ，例如約30 μg 至約90 μg ，例如約40 μg 至約60 μg 之劑量經口遞送投與。該等劑量可用於口服。該等劑量可用於每天投與、或每天兩次投與或每兩天投與，例如，用於每天口服、每天兩次口服或每兩天口服。

在一些態樣中，與額外治療劑，例如，塞尼維諾(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)一起投與的非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如化合物A(如上文所定義，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)係以約10 μg 、約25 μg 、約30 μg 、約60 μg 或約90 μg 之劑量投與。該等劑量可用於每天一次或每天兩次，例如，用於每天一次投與。該等劑量尤其適合口服投與FXR促效

劑，例如化合物A(呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽)。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文定義之化合物A (例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)係以在約20 μg 至約60 μg 經口遞送，例如約30 μg 至約60 μg 經口遞送範圍內之劑量投與。該等劑量可用於每天投與(每日劑量)，或每天兩次投與或每兩天投與，例如，用於每天一次投與。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文定義之化合物A (例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)係以約10 μg 至60 μg 經口遞送，例如約10 μg 至約40 μg 經口遞送，例如約20 μg 至約40 μg 經口遞送之劑量投與。該等劑量可用於每天投與(每日劑量)、或每天兩次投與或每兩天投與，例如，用於每天投與。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A (例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)係以在約5 μg 至約60 μg 範圍內經口遞送，例如約5 μg 至約40 μg 範圍內經口遞送之劑量投與。該等劑量可用於每天投與(每日劑量)、或每天兩次投與或每兩天投與，例如，用於每天投與。

在其他實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A (例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)係以在約3 μg 至約40 μg 範圍內經口遞送，例如約3 μg 至約30 μg 範圍內經口遞送之劑量投與。該等劑量可用於每天投與(每日劑量)、或每天兩次投與或每兩天投與，例如，用於每天投與。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A (例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)係以約3 μg 經口

遞送、約4 μg 經口遞送、約5 μg 經口遞送、約10 μg 經口遞送、約20 μg 經口遞送、約25 μg 經口遞送、約30 μg 經口遞送、約40 μg 經口遞送、約60 μg 經口遞送或約90 μg 經口遞送之劑量投與。該等劑量可用於口服投與。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A (例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)係以在約3 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約100 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約5 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約100 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約10 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約100 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約20 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至100 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約30 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約90 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約40 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約60 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約10 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至60 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約10 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約40 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約20 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至40 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約20 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約60 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約30 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約60 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約5 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至60 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約5 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至40 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如約3 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約40 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約3 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約30 $\mu\text{g}/\text{天}$ 範圍內之劑量投與。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A (例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)係以約3 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約4 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約5 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約10 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約25 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約30 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約60 $\mu\text{g}/\text{天}$ 或約90 $\mu\text{g}/\text{天}$ 之劑量投與。該等方案可經口遞送。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A (例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)係以約3 μg 每天兩次、約4 μg 每天兩次、約5 μg 每天兩次、約10 μg 每天兩次、約25 μg 每天兩次、約30 μg 每天兩次之劑量投與。該等方案可經口遞送。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如上文定義之化合物A (例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)係以每兩天約5 μg 、每兩天約10 μg 、每兩天約40 μg 、每兩天約60 μg 之劑量投與。該等

方案可經口遞送。

該等劑量及方案尤其適合呈游離形式之化合物A。

在一些實施例中，該FXR促效劑，例如，非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文定義之化合物A（例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽）係以約3 μg 或約5 μg 之每日劑量投與。

在一些實施例中，該FXR促效劑，例如非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如上文所定義之化合物A（例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽）係以約10 μg 之每日劑量投與。

在一些實施例中，該FXR促效劑，例如非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A（例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽）係以約20 μg 或25 μg 之每日劑量投與。

在一些實施例中，該FXR促效劑，例如非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A（例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽）係以約30 μg 之每日劑量投與。

在一些實施例中，該FXR促效劑，例如，非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A（例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽）係以約40 μg 之每日劑量投與。

在一些實施例中，該FXR促效劑，例如非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A（例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽）係以約60 μg 之每日劑量投與。

在一些實施例中，該FXR促效劑，例如非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A（例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽）係以此種可提供FXR促效劑之至少約0.2 ng/mL （例如，在約0.2至約

2.0 ng/mL，例如約0.2至約1.0 ng/mL，例如約0.2至約0.5 ng/mL範圍內)之 C_{max} 之方式投與。

或者，投與劑量可以 $mg/m^2/天$ 之單位表示，其中患者體表面積(BSA)可使用各種可用公式，使用患者身高及體重計算得，單位為 m^2 。若給出患者身高及體重，可直接地從一個單位換算成另一單位。

根據本發明，化合物B(如上文所定義，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽)係以約50 mg，例如約60 mg，例如約80 mg，例如約100 mg，例如約120 mg，例如約140 mg，例如約150 mg，例如約180 mg，例如約200 mg，例如約220 mg，例如約250 mg之劑量投與。該等劑量可用於化合物B之口服投與。該等劑量可用於化合物B之每日投與、每天兩次投與或每兩天投與，例如，用於每天口服投與。

在一些態樣中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如化合物B(如上文所定義，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)係以在約30 mg至約250 mg，例如約50 mg至約250 mg，例如約100 mg至約250 mg，例如約10 mg至約200 mg；例如約100 mg至約200 mg；例如約30 mg至約200 mg，例如約50 mg至約200 mg範圍內之劑量投與。該等劑量可用於化合物B之口服投與。該等劑量可用於化合物B之每天投與、每天兩次投與或每兩天投與，例如，用於每天口服投與。該等劑量可尤其用於化合物B之葡甲胺鹽。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物(例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)係以約50 mg經口遞送、約60 mg經口遞送、約80 mg經口遞送、約100 mg經口遞送、約120 mg經口遞送、約140 mg經口遞送、約150 mg經口遞送、約180 mg經

口遞送、約200 mg經口遞送、約220 mg經口遞送、約250 mg經口遞送之劑量投與。該等劑量可尤其適於體重在約50 kg至約120 kg，例如約70 kg至約100 kg之患者。該等劑量可尤其用於化合物B之葡甲胺鹽。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物B（例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽）係以在約50 mg/天，例如約60 mg/天，例如約80 mg/天，例如約100 mg/天，例如約120 mg/天，例如約140 mg/天，例如約150 mg/天，例如約180 mg/天，例如約200 mg/天，例如約220 mg/天，例如約250 μg/天範圍內之劑量投與。該等方案可係經口遞送。該等劑量可尤其用於化合物B之葡甲胺鹽。

在一些實施例中，該非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物B（例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽）係以約50 mg每天兩次、約60 mg每天兩次、約80 mg每天兩次、約100 mg每天兩次、約140 mg每天兩次、約150 mg每天兩次、約180 mg每天兩次、約200 mg每天兩次、約220 mg每天兩次、約250 mg每天兩次之劑量投與。該等方案可經口遞送。該等劑量可尤其用於化合物B之葡甲胺鹽。

根據本發明，該CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)係以約50 mg，例如約60 mg，例如約80 mg，例如約100 mg，例如約120 mg，例如約140 mg，例如約150 mg，例如約180 mg，例如約200 mg，例如約220 mg，例如約250 mg之劑量投與。該等劑量可用於CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)之口服投與。該等劑量可用於CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)之每天投與、每天兩次投與或每兩天投與，例如，用於每天口服投與。

在一些態樣中，該CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)係以在約30 mg至約250 mg，例如約50 mg至約250 mg，例如約100 mg至約250 mg，例如約10 mg至約200 mg；例如約100 mg至約200 mg；例如約30 mg至約200 mg，例如約50 mg至約200 mg範圍內之劑量投與。該等劑量可用於CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)之口服投與。該等劑量可用於CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)之每天投與、每天兩次投與或每兩天投與，例如，用於每天口服投與。

在一些實施例中，CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)係以約50 mg經口遞送、約60 mg經口遞送、約80 mg經口遞送、約100 mg經口遞送、約120 mg經口遞送、約140 mg經口遞送、約150 mg經口遞送、約180 mg經口遞送、約200 mg經口遞送、約220 mg經口遞送、約250 mg經口遞送之劑量投與。該等劑量可尤其適於體重在50 kg與120 kg之間，例如在70 kg與100 kg之間的患者。

在一些實施例中，該CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)係以在約50 mg/天，例如約60 mg/天，例如約80 mg/天，例如約100 mg/天，例如約120 mg/天，例如約140 mg/天，例如約150 mg/天，例如約180 mg/天，例如約200 mg/天，例如約220 mg/天，例如約250 mg/天範圍內之劑量投與。該等方案可經口遞送。該等方案可尤其適於體重在50 kg與120 kg之間，例如在70 kg與100 kg之間的患者。

在本發明之一些實施例中，該CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)係以約50 mg每天兩次、約60 mg每天兩

次、約80 mg每天兩次、約100 mg每天兩次、約140 mg每天兩次、約150 mg每天兩次、約180 mg每天兩次、約200 mg每天兩次、約220 mg每天兩次、約250 mg每天兩次之劑量投與。該等方案可經口遞送。

在本發明之一個實施例中，該醫藥組合(例如固定或自由組合)包含i)約100 mg至約250 mg化合物B (如上文所定義，例如呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式，例如葡甲胺鹽)及ii)約100至約250 mg之塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。例如，該醫藥組合(例如固定或自由組合)包含i)約100 mg化合物B (如上文所定義，例如呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)及ii)約150 mg塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。

亦提供醫藥組合，其包含用於同時或依序投與之單獨或一起之以下：(i)如本文所定義之化合物A (例如呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)；及(ii) CCR2/5抑制劑，例如如本文所定義之塞尼維諾(例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽)，其中化合物A與CCR2/5抑制劑(例如如上文所定義之塞尼維諾)之比率($\mu\text{g}/\text{mg}$ (微克/毫克))為約3:100至約100:100；例如約10:100至約100:100；例如約20:100至約60:100；例如約10:100至約40:100；例如約5:100至約60:100；例如約5:100至約40:100。例如，化合物A與CCR2/5抑制劑(例如如上文所定義之塞尼維諾，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)之比率($\mu\text{g}/\text{mg}$ (微克/毫克))為約3:100、約5:100、約10:100，例如約40:100，例如約60:100。該等比率尤其適於包含化合物A及塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)之醫藥組合。

在其他實施例中，提供醫藥組合，其包含用於同時或依序投與之單獨或一起之以下：(i)如本文所定義之化合物B (例如，呈游離形式或其醫

藥上可接受之鹽，例如葡甲胺鹽)；及(ii) CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)，其中化合物B與CCR2/5抑制劑(例如塞尼維諾(如上文所定義))之比率(mg/mg)為約0.5:1至約10:1，例如約0.5:1至約8:1，例如約0.5:1至約5:1；約0.5:1至約3:1，例如約1:1至約5:1，例如約1:1至約3:1，例如約1:1至約2:1，例如約1:1。該等比率尤其適於包含化合物B(呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽，例如葡甲胺鹽)及塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)之醫藥組合。

在本發明之特定實施例中，與額外治療劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)一起投與之該FXR促效劑，例如非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A或化合物B(例如，呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽，例如化合物B之葡甲胺鹽)之投與時間為3個月至終身，例如6個月至終身，例如1年至終身，例如，投與時間為3個月至1年，例如6個月至終身，例如，投與時間為3個月、6個月或1年或終身。

用於治療纖維變性疾病或病症，例如肝臟疾病或病症之套組

因此，提供包括以下之醫藥套組：a) FXR促效劑，例如非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如化合物A或化合物B(如上文所定義，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式)；b)額外治療劑，例如CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)；及c)用於投與FXR促效劑(例如如本文所定義之化合物A或B)及該額外治療劑(例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)至受肝臟疾病或病症影響之個體之裝置；及視需要之d)使用說明書。

在本發明之一個實施例中，提供一種組合包裝，其包括a)至少一種單

劑量之FXR促效劑，例如非膽汁酸衍生之FXR促效劑，例如如本文所定義之化合物A或化合物B，例如，呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式；及b)至少一種單劑量之如上文所定義之額外治療劑，例如CCR2/5抑制劑，例如塞尼維諾(如上文所定義，例如塞尼維諾甲磺酸鹽)。該組合包裝可進一步包括使用說明書。

實例

應瞭解，本文所述之實例及實施例僅為說明之目的，且熟習此項技術者可依此進行各種修飾或改變，且該等修飾或改變將包括在本申請案之精神及範圍內及隨附申請專利範圍之範圍內。本文所引述之所有公開案、專利及專利申請案係針對所有目的以引用的方式併入本文中。

實例：塞尼維諾與化合物A(「NVP-CH-4」)及化合物B(「NVP-CH-5」)之組合在非酒精性脂肪肝炎之STAM模型中之體內功效研究(治療期：6至9週或9至12週)

該研究涉及14天-妊娠期C57BL/6小鼠。藉由在出生後單次皮下注射200 µg鏈佐黴素(Sigma, USA)且在4週齡(28±2天)後隨意餵食高脂肪飲食(HFD, 57%千卡脂肪, CLEA Japan, Japan)來建立NASH。在6週齡(42±2天)時將NASH小鼠隨機分成六個12隻小鼠的組及在9週齡(63±2天)時隨機分成六個12隻小鼠的組，分別係在開始治療的前一天。NASH動物自6至9週齡(研究1)時或自9至12週齡(研究2)時投與以下中之任何一者：媒劑、塞尼維諾、化合物A(「NVP-CH-4」)、化合物B(「NVP-CH-5」)、塞尼維諾+化合物A或塞尼維諾+化合物B。研究1及研究2中均包括12隻小鼠之非害病媒劑-對照組。該等動物係隨意餵食正常飲食(CE-2; CLEA Japan)。

收集PK樣本並儲存於 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 。依以下給藥方案對動物給藥。在研究治療最後一天(由於殺死的緣故，塞尼維諾或媒劑之晚上劑量係在該日進行投與)的最後一次早晨給藥後5小時將每隻動物殺死。

給藥：

- 塞尼維諾係以具有1% Tween® 80的0.5%(w/v)甲基纖維素在無菌注射用水(USP)中製備。
- 化合物A及化合物B係以包含0.5% (v/v)聚山梨醇酯80，NF之0.5%(w/v)甲基纖維素(400 cP)水溶液在逆滲透水中製備。
- 一般而言，每天兩次，間隔12小時(AM及PM)投與塞尼維諾單藥療法。就化合物A或化合物B單藥療法組而言，在早晨每天一次投與藥物，在晚上僅投與媒劑(在早晨給藥後12小時)。

給藥方案：

組	給藥：開始-結束	治療	AM劑量	PM劑量	AM/PM劑量體積(mL/kg)
研究1					
1	第6週-第9週	非害病-媒劑	AM媒劑 ¹	PM媒劑 ²	2.5+2.5 AM 5 PM
2	第6週-第9週	STAM-媒劑	AM媒劑 ¹	PM媒劑 ²	2.5+2.5 AM 5 PM
3	第6週-第9週	塞尼維諾	50 mg/kg	50 mg/kg	5/5
4	第6週-第9週	化合物A	0.1 mg/kg	PM媒劑 ²	5/5
5	第6週-第9週	化合物B	10 mg/kg	PM媒劑 ²	5/5
6	第6週-第9週	塞尼維諾+化合物A	50 mg/kg + 0.1 mg/kg	50 mg/kg塞尼維諾	2.5+2.5 AM 5 PM
7	第6週-第9週	塞尼維諾+化合物B	50 mg/kg + 10 mg/kg	50 mg/kg塞尼維諾	2.5+2.5 AM 5 PM
研究2					

8	第9週-第12週	非 害 病 - 媒 劑	AM媒劑 ¹	PM媒劑 ²	2.5+2.5 AM 5 PM
9	第9週-第12週	STAM- 媒 劑	AM媒劑 ¹	PM媒劑 ²	2.5+2.5 AM 5 PM
10	第9週-第12週	塞尼維諾	50 mg/kg	50 mg/kg	5/5
11	第9週-第12週	化合物A	0.1 mg/kg	PM媒劑 ²	5/5
12	第9週-第12週	化合物B	10 mg/kg	PM媒劑 ²	5/5
13	第9週-第12週	塞尼維諾 + 化合物A	50 mg/kg + 0.1 mg/kg	50 mg/kg塞尼維諾	2.5+2.5 AM 5 PM
14	第9週-第12週	塞尼維諾 + 化合物B	50 mg/kg + 10 mg/kg	50 mg/kg塞尼維諾	2.5+2.5 AM 5 PM

¹ AM媒劑=低pH媒劑，接著係中性pH媒劑(各2.5 ml/kg，總體積5 ml/kg)；² PM媒劑=僅低pH媒劑(5 ml/kg體積)。

測量：

- 每天測量或監測以下參數：個體體重、存活率、臨床徵兆及小鼠行為。
- 測藥物動力學測量：在每一時間點自4隻動物收集每一化合物之PK樣本。針對單藥療法組及組合治療組兩者，於第6天1小時時及24小時時(每一時間點，n=4)採集化合物A及化合物B之PK樣本。針對單藥療法組及組合治療組兩者，在第10天於2小時時及12小時時(每一時間點，n=4)採集塞尼維諾之PK樣本。使用每組前8隻動物，按照以下時程，每隻動物僅採集一個PK樣本：

第6天 (研究1及2)	塞尼維諾	化合物A	化合物B	塞尼維諾 + 化合物A	塞尼維諾 + 化合物B
1小時	0	n=4 ; 50 μL全血	n=4 ; 50 μL全血	n=4 ; 50 μL 全 血，僅化合物A	n=4 ; 50 μL 全 血，僅化合物B
24小時	0	n=4 ; 50 μL全血	n=4 ; 50 μL全血	n=4 ; 50 μL 全 血，僅化合物A	n=4 ; 50 μL全血 僅化合物B
第10天 (研究1及2)	塞尼維諾 (組3及10)	化合物A (組4及11)	化合物B (組5及12)	塞尼維諾 + 化合物A (組6及13)	塞尼維諾 + 化合物B (組7及14)

2小時	n=4 ; 50 μL全血	0	0	n=4 ; 50 μL全血 塞尼維諾	n=4 ; 50 μL全血 塞尼維諾
12小時	n=4 ; 50 μL全血	0	0	n=4 ; 50 μL全血 塞尼維諾	n=4 ; 50 μL全血 塞尼維諾

治療結束之測量：在9週齡時(研究1)或在12週齡時(研究2)將該等小鼠殺死。在9週時將未接受任何治療或媒劑之8隻NASH動物殺死作為「基線」以用於在所治療的動物中所觀察到的任何纖維化消退事件之比較。

收集以下樣本：血漿、肝臟(在最後一個早晨(AM)給藥後5小時收集的每隻動物之用於基因表現分析之新鮮肝臟樣本)、糞便。測量器官重量。

進行以下生化學檢定：全血中之非空腹血糖，藉由Life Check (Eidia, Japan)；血清ALT，藉由FUJI DRI-CHEM (Fujifilm, Japan)；血清三酸甘油酯；血清MCP-1、RANTES (CCL5)及MIP-1 α /MIP-1定量，藉由市售ELISA套組；肝臟三酸甘油酯，藉由三酸甘油酯E-測試套組 (Wako, Japan)；肝臟 α -氨基丙酮酸定量，藉由水解法；肝臟切片之組織學分析；NAFLD活性評分之HE染色及評估；纖維化區域之天狼星紅(Sirius-red)染色及評估(減去及不減去血管周間隙區)；脂肪沉積區域之油紅染色及評估；發炎區域之F4/80免疫組織化學染色及評估； α -SMA陽性區域基因表現檢定之 α -SMA免疫組織化學染色及評估，其使用來自肝臟之總RNA。

針對以下進行即時RT-PCR分析：MCP-1、MIP-1 α / β 、RANTES、Emr1、CD68、TGF- β 1、CCR2/5、TIMP-1、Col1A1、TNF、IL-10、MMP-9、 α -SMA及CX3CR1/CX3CL1、SHP(小異二聚體搭配物)、BSEP(膽汁鹽輸出泵)、Cyp8b1。

使用單因子ANOVA，接著鄧恩檢驗(Dunnett's test)及曼惠特尼檢驗

(Mann-Whitney test)，進行統計學檢驗，視需要，用於多重組間比較。P 值 <0.05 在統計學上視為顯著的。

結果：

如圖1.1中所述：

研究1：CVC單藥療法、化合物A單藥療法、化合物B單藥療法、CVC+化合物A及CVC+化合物B組顯示與STAM-媒劑組相比NAS顯著降低。CVC+化合物A組顯示與CVC單藥療法組及化合物A單藥療法組相比，NAS顯著降低，這證實治療組合之協同效應。

研究2：化合物A單藥療法、化合物B單藥療法、CVC+化合物A及CVC+化合物B組顯示與STAM-媒劑組相比NAS顯著降低。

如圖1.2中所述：

研究1：化合物B單藥療法、CVC+化合物A及CVC+化合物B組顯示與STAM-媒劑組相比發炎細胞浸潤評分顯著降低。CVC+化合物A組顯示與CVC單藥療法組及化合物A單藥療法組相比NAS顯著降低，這證實治療組合之協同效應。

研究2：所有單藥療法治療組及CVC+化合物B組顯示發炎細胞浸潤評分之明顯降低傾向。CVC+化合物B組顯示統計學上顯著的降低，這證實治療組合之協同效應。

如圖1.3中所述：

研究1：所有單藥療法組顯示氣膨評分之降低之傾向。CVC+化合物A組顯示與CVC單藥療法組及化合物A單藥療法組相比NAS顯著降低，這證實治療組合之協同效應。

研究2：所有單藥療法組(除化合物B以外)及所有組合組顯示氣膨評

分的顯著降低。

如圖2中所述：

研究1：所有單藥療法組及所有組合組顯示纖維化區域之減少之傾向。

研究2：所有單藥療法組及所有組合組顯示纖維化區域之減少之傾向。CVC+化合物B組顯示與STAM-媒劑組相比纖維化區域之顯著減少及與CVC單藥療法及化合物B單藥療法相比進一步減小纖維化區域之明顯傾向，這證實組合之協同效應。



201811372

【發明摘要】

【中文發明名稱】

利用FXR促效劑之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR USING FXR AGONISTS

【中文】

本發明提供包含類法尼醇X受體(FXR)促效劑及另一治療劑的醫藥組合物，特定言之，其用於治療或預防肝臟疾病或病症。

【英文】

The invention provides pharmaceutical compositions comprising a farnesoid X receptor (FXR) agonist and another therapeutic agent, in particular for treating or preventing liver diseases or disorders.

【指定代表圖】

圖1.1-圖1.3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種包含非膽汁酸衍生之FXR促效劑及一或多種額外治療劑之醫藥組合，其係用於同時、依序或分開投與。

【第2項】

如請求項1之組合，其中該額外治療劑為CCR2/5抑制劑，例如，塞尼維諾(cenicriviroc)。

【第3項】

如請求項2之組合，其中該額外治療劑為呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式之塞尼維諾，例如，塞尼維諾甲磺酸鹽。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之組合，其中該FXR促效劑為2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸、其立體異構體、對映異構體、醫藥上可接受之鹽、前藥及/或酯或其胺基酸共軛物。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之組合，其中該FXR促效劑為4-((N-苄基-8-氯-1-甲基-1,4-二氫吡啶并(dihydrochromeno)[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺基)甲基)苯甲酸、其醫藥上可接受之鹽、前藥及/或酯及/或其胺基酸共軛物，例如，葡甲胺鹽。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之組合，其用於治療或預防纖維變性或硬化

性疾病或病症，例如，肝臟疾病或病症，例如，慢性肝臟疾病或病症。

【第7項】

如請求項4之組合，其用於治療或預防肝臟疾病或病症，其中該FXR促效劑將以在約3 µg至約100 µg範圍內之劑量投與。

【第8項】

如請求項5之組合，其用於治療或預防肝臟疾病或病症，其中該FXR促效劑將以在約50 mg至約250 mg範圍內之劑量投與。

【第9項】

如請求項7之組合，其中該額外治療劑為呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥或酯形式之塞尼維諾，且其中塞尼維諾將以在約50 mg至約250 mg範圍內之劑量投與。

【第10項】

如請求項8之組合，其中該額外治療劑為呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥或酯形式之塞尼維諾，且其中塞尼維諾將以在約50 mg至約250mg範圍內之劑量投與。

【第11項】

如請求項1至3中任一項之組合，其係固定劑量組合。

【第12項】

如請求項1至3中任一項之組合，其係自由組合。

【第13項】

一種如請求項1至12中任一項之組合之用途，其用於製造用於治療或預防纖維變性、硬化性疾病或病症之藥物，該等疾病或病症例如，肝臟疾病或病症，例如，慢性肝臟疾病，例如，選自由以下組成之群之肝臟疾病

或病症：膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、雌激素誘發性膽汁鬱積、藥物誘發性膽汁鬱積、妊娠膽汁鬱積、與不經腸營養相關聯之膽汁鬱積、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、進行性家族性膽汁鬱積(PFIC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、藥物誘發性膽管損傷、膽結石、肝硬化、酒精誘發性肝硬化、與囊性纖維化相關聯之肝病(CFLD)、膽管阻塞、膽石病、肝纖維化、腎纖維化、血脂異常、動脈粥樣硬化、糖尿病、糖尿病性腎病、結腸炎、新生兒黃疸、核質性黃疸之預防、靜脈阻塞性疾病、門靜脈高壓症、代謝症候群、高膽固醇血症、腸內細菌過度生長、勃起功能障礙、由任何上述疾病或由傳染性肝炎引起之肝臟進行性纖維化；例如NAFLD、NASH、肝纖維化或PBC。

【第14項】

一種i) FXR促效劑，例如，如請求項4或5中所定義及ii)如請求項2中所定義之額外治療劑的組合於製造用於預防、延遲或治療有此需要的患者之如請求項13中所定義之肝臟疾病或病症之藥物中的用途，其中該組合中該等組分各者係同時地或依序地且以任何順序投與。

【第15項】

如請求項13或14之用途，其中該額外治療劑為呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及/或酯形式之塞尼維諾，例如，塞尼維諾甲磺酸鹽。

