



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114096268 A

(43) 申请公布日 2022.02.25

(21) 申请号 202080028345.1

(72) 发明人 T·杰克林 A·多伦鲍姆

(22) 申请日 2020.02.12

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

(30) 优先权数据

代理人 沈锦华

62/804,523 2019.02.12 US

62/863,904 2019.06.20 US

62/908,431 2019.09.30 US

62/932,015 2019.11.07 US

(51) Int.Cl.

A61K 38/10 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.10.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/017970 2020.02.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/167981 EN 2020.08.20

(71) 申请人 米鲁姆制药公司

地址 美国加利福尼亚州

权利要求书3页 说明书101页 附图55页

(54) 发明名称

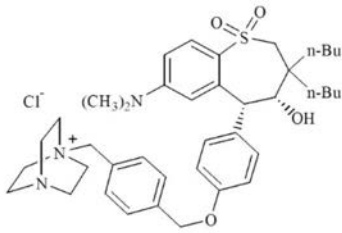
用于增加患有胆汁淤积性肝病的儿科受试者的生长的方法

(57) 摘要

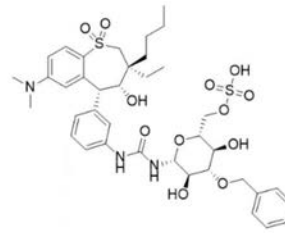
本文提供了用于增加患有胆汁淤积性肝病的儿科受试者的生长的方法。所述方法包括向所述受试者施用有效量的ASBTI。

1. 一种用于增加患有胆汁淤积性肝病的儿科受试者的生长的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的ASBTI。

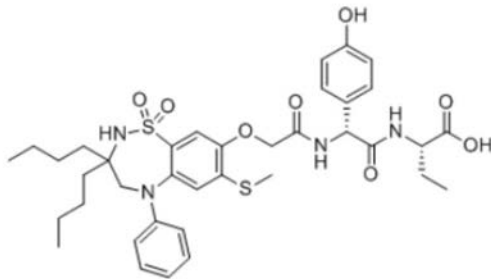
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ASBTI是



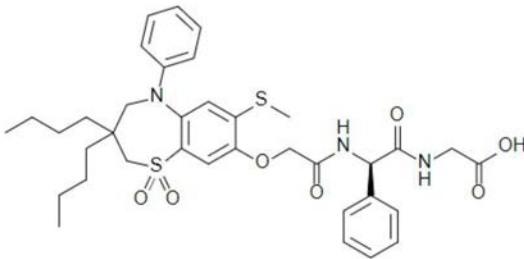
(马昔巴特)、



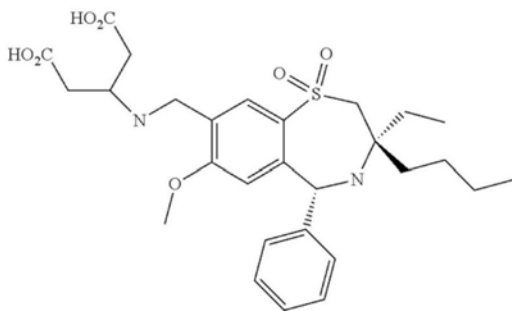
(伏昔巴特)、



(奥维昔巴特)、



(埃洛比昔巴特)、



(GSK2330672),

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ASBTI是马昔巴特或其药学上可接受的替代盐。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ASBTI是伏昔巴特或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ASBTI是奥维昔巴特或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ASBTI是埃洛比昔巴特或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ASBTI是GSK2330672或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1至7中任一权利要求所述的方法,其中所述胆汁淤积性肝病是进行性

家族性肝内胆汁淤积PFIC、胆道闭锁、Alagille综合征 (ALGS)、妊娠肝内胆汁淤积 (ICP) 或导致低于正常生长、身高或体重的任何儿科胆汁淤积性病症。

9. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的方法,其中所述胆汁淤积性肝病是胆道闭锁。

10. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的方法,其中所述胆汁淤积性肝病是PFIC。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述PFIC选自1型PFIC、2型PFIC和3型PFIC。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述PFIC是2型PFIC。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述受试者具有带有错义突变且无截短型突变的ABCB11基因。

14. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的方法,其中所述胆汁淤积性肝病是ALGS。

15. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的方法,其中所述胆汁淤积性肝病是ICP。

16. 根据权利要求1至15中任一权利要求所述的方法,其中所述ASBTI每天施用一次(QD)。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述ASBTI以约140 $\mu$ g/kg/天至约1400 $\mu$ g/kg/天的量施用。

18. 根据权利要求1至17中任一权利要求所述的方法,其中所述ASBTI每天施用两次(BID)。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述ASBTI以每剂量约70 $\mu$ g/kg至约700 $\mu$ g/kg的量施用。

20. 根据权利要求1至19中任一权利要求所述的方法,其中生长的增加被测量为身高或体重Z评分的增加。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述施用导致相对于基线的至少0.1的身高或体重Z评分的增加。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述施用导致相对于基线的至少0.25的身高或体重Z评分的增加。

23. 根据权利要求1至22中任一权利要求所述的方法,其中所述施用导致在首次施用所述ASBTI的1年内生长的增加。

24. 根据权利要求1至23中任一权利要求所述的方法,其中在长达20周的时期内维持身高或体重Z评分的增加。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中在长达2年的时期内维持所述身高或体重Z评分的增加。

26. 根据权利要求1至25中任一权利要求所述的方法,其中所述ASBTI的施用导致身高或体重Z评分以剂量依赖性方式增加。

27. 根据权利要求1至26中任一权利要求所述的方法,其中所述ASBTI的施用导致维持至少10周的所述胆汁淤积性肝病的症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变包括sBA浓度的降低、血清7 $\alpha$ C4浓度的增加、血清7 $\alpha$ C4浓度与sBA浓度的比率(7 $\alpha$ C4:sBA)的增加、瘙痒的减轻、生活质量清单评分的增加、与疲劳相关的生活质量清单评分的增加、生长的增加或其组合。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中相对于基线水平确定所述症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变。

30. 根据权利要求1至29中任一权利要求所述的方法,其中所述ASBTI的施用导致fBA排泄的增加。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述ASBTI的施用导致fBA排泄的剂量依赖性增加。

32. 根据权利要求30或31所述的方法,其中所述ASBTI以足以导致fBA排泄相对于基线增加至少1.5倍的剂量施用。

33. 根据权利要求1至32中任一权利要求所述的方法,其中所述ASBTI的施用导致血清7 $\alpha$ C4浓度与sBA浓度的比率(7 $\alpha$ C4:sBA)增加。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述7 $\alpha$ C4:sBA相对于基线增加约2倍至约5,000倍。

35. 根据权利要求33或34所述的方法,进一步包括施用第二剂量的所述ASBTI,其中如果在施用所述第一剂量的所述ASBTI之后,所述7 $\alpha$ C4:sBA未维持在比基线比率高约>2倍,则所述第二剂量大于所述第一剂量。

36. 根据权利要求33或34所述的方法,进一步包括施用第二剂量的所述ASBTI,其中如果所述7 $\alpha$ C4:sBA最初比基线比率增加至少>2倍,并且然后开始减少回到所述基线比率,则所述第二剂量大于所述第一剂量。

## 用于增加患有胆汁淤积性肝病的儿科受试者的生长的方法

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求2019年2月12日提交的美国临时申请第62/804,523号、2019年6月20日提交的美国临时申请第62/863,904号、2019年9月30日提交的美国临时申请第62/908,431号和2019年11月7日提交的美国临时申请第62/932,015号的权益,这些申请出于所有目的通过引用以其整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明总体上涉及用于治疗或改善胆汁淤积性肝病的方法。特别地,本发明涉及通过施用顶端钠依赖性胆汁酸转运抑制剂 (ASBTI) 来增加患有胆汁淤积性肝病的儿科受试者的生长的方法。

### 背景技术

[0004] 高胆固醇血症和胆汁淤积性肝病是与受损的胆汁分泌(即胆汁淤积)有关的肝病,与肝细胞中胆汁酸/盐的细胞内积聚有关并且通常继发于肝细胞中胆汁酸/盐的细胞内积聚。高胆固醇血症的特征在于胆汁酸或胆汁盐的血清浓度升高。胆汁淤积在临床病理学上可以被分为两大类:阻塞性(通常是肝外)胆汁淤积和非阻塞性或肝内胆汁淤积。非阻塞性肝内胆汁淤积可以被进一步分为两个主要亚组:由组成性胆汁分泌缺陷引起的原发性肝内胆汁淤积和由肝细胞损伤引起的继发性肝内胆汁淤积。原发性肝内胆汁淤积包括诸如良性复发性肝内胆汁淤积(主要是具有相似临床症状的成人型)和进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC) 1、2和3型(它们是影响儿童的疾病)的疾病。

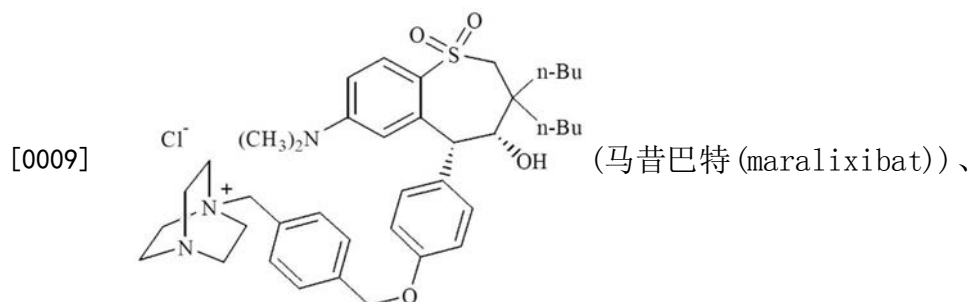
[0005] 小儿胆汁淤积性肝病仅影响一小部分儿童,但疗法每年会产生大量医疗费用。目前,许多小儿胆汁淤积性肝病需要侵入性和昂贵的治疗,诸如肝移植和手术。尚未有适合于儿科人群的有效且侵入性较小的治疗。

### 发明内容

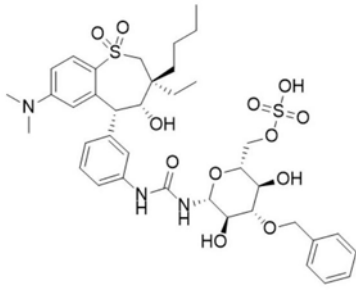
[0006] 下面描述本发明的各种非限制性方面和实施例。

[0007] 在一个方面中,本发明提供了一种用于增加患有胆汁淤积性肝病的儿科受试者的生长的方法,所述方法包含向所述受试者施用有效量的ASBTI。

[0008] 在一些实施例中,ASBTI是

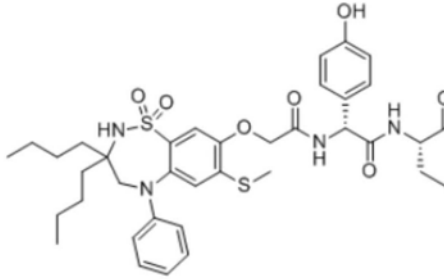


[0010]



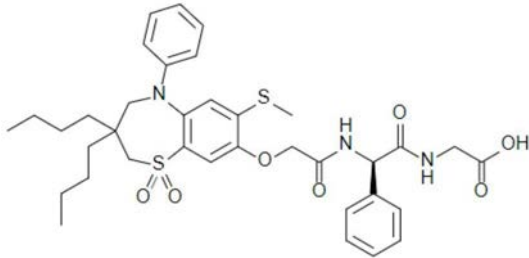
(伏昔巴特 (volixibat))、

[0011]



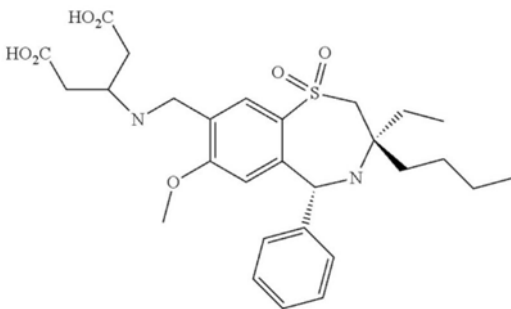
(奥维昔巴特 (odevixibat))、

[0012]



[0013] (埃洛比昔巴特 (elobixibat))、

[0014]



(GSK2330672), 或其药学上可接受的盐。在

一些实施例中,ASBTI是马昔巴特或其药学上可接受的替代盐。在各种实施例中,ASBTI是伏昔巴特或其药学上可接受的盐。在各种实施例中,ASBTI是奥维昔巴特或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,ASBTI是埃洛比昔巴特或其药学上可接受的盐。在各种实施例中,ASBTI是GSK2330672或其药学上可接受的盐。

[0015] 在一些实施例中,胆汁淤积性肝病是进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC)、胆道闭锁、Alagille综合征 (ALGS)、妊娠肝内胆汁淤积 (ICP),或导致生长、身高或体重低于正常标准的任何小儿胆汁淤积性病症。在一些实施例中,胆汁淤积性肝病是胆道闭锁。在各种实施例中,胆汁淤积性肝病是PFIC。在各种实施例中,PFIC选自1型PFIC、2型PFIC和3型PFIC。在一些实施例中,PFIC是2型PFIC。在一些实施例中,受试者具有带错义突变和无截短突变的ABCB11基因。在一些实施例中,胆汁淤积性肝病是ALGS。在各种实施例中,胆汁淤积性肝病是ICP。

[0016] 在各种实施例中,ASBTI每天施用一次 (QD)。在一些实施例中,ASBTI以约140 $\mu$ g/

kg/天至约1400 $\mu$ g/kg/天的量施用。在各种实施例中,ASBTI每天施用两次(BID)。在一些实施例中,ASBTI以每剂量约70 $\mu$ g/kg至约700 $\mu$ g/kg的量施用。在各种实施例中,生长的增加被测量为身高或体重Z评分的增加。在一些实施例中,施用导致身高或体重Z评分相对于基线增加至少0.1。在一些实施例中,施用导致身高或体重Z评分相对于基线增加至少0.25。在一些实施例中,施用导致在ASBTI首次施用后1年内生长的增加。在各种实施例中,在长达20周的时间内保持身高或体重Z评分的增加。在一些实施例中,在长达2年的时间内保持身高或体重Z评分的增加。在各种实施例中,ASBTI的施用导致身高或体重Z评分以剂量依赖性方式增加。

[0017] 在一些实施例中,ASBTI的施用导致胆汁淤积性肝病的症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变,其维持至少10周。在各种实施例中,症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变包含sBA浓度的降低、血清7 $\alpha$ C4浓度的增加、血清7 $\alpha$ C4浓度与sBA浓度的比率(7 $\alpha$ C4:sBA)的增加、瘙痒的减轻、生活质量清单评分的增加、与疲劳相关的生活质量清单评分的增加、生长的增加或其组合。在各种实施例中,相对于基线水平来确定症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变。

[0018] 在一些实施例中,ASBTI的施用导致fBA排泄的增加。在各种实施例中,ASBTI的施用导致fBA排泄的剂量依赖性增加。在一些实施例中,ASBTI以足以导致fBA排泄相对于基线增加至少1.5倍的剂量施用。

[0019] 在阅读了包括所附权利要求的本发明的以下详细描述之后,本发明的这些和其他方面对于本领域技术人员来说将变得明显。

## 附图说明

[0020] 图1提供了概述马昔巴特施用对患者的生理作用的示意图。CYP7A1,胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶;FGF,成纤维细胞生长因子;FXR,类法尼醇X受体。

[0021] 图2示出了示意图,所述示意图提供了在患有PFIC的儿童中的马昔巴特的INDIGO2期开放标签安全性和有效性临床研究(INDIGO临床研究)中使用的给药方案的概述。临床研究调查了长期暴露于马昔巴特。

[0022] 图3A-3F各自提供了针对6名参与INDIGO临床研究的应答者测量的应答指标的定量汇总。6名应答者分别为3岁女孩(图3A)、10岁男孩(图3B)、6岁女孩及10岁男孩的妹妹(图3C)、4岁女孩(图3D)、3岁男孩(图3E)和1岁女孩(图3F)。图3A-3F各自分别提供了三个散点图,其绘制了相对于研究周的sBA水平(浓度)、瘙痒严重程度评分和儿科生活质量清单(PEDSQL)评分。瘙痒严重程度评分根据临床抓痕量表(CSS)和瘙痒报告结果(ITCHRO)评分进行测量。图3A-3F各自还提供了观察到的每个应答者的ALT(丙氨酸转氨酶)和AST(天冬氨酸转氨酶)水平、胆红素水平和C4水平的变化的汇总。

[0023] 图4描绘了散点图,其示出了在INDIGO临床研究中应答者和非应答者自基线的身高Z评分随时间的变化。在第60周时平均身高Z评分下降的原因是一名患者在该时间点未进行测量。

[0024] 图5A和5B提供了散点图,其绘制了对于参与INDIGO临床研究的患者,血清胆汁酸(sBA)浓度随时间的变化。图5A绘制了具有非截短型胆汁盐输出泵(BSEP,其由ABCB11基因编码)突变的患者的sBA浓度随时间的变化。图5B绘制了具有截短型BSEP突变的患者的sBA

浓度随时间的变化。图5A-5B表明,sBA应答因BSEP突变状态而不同。黑色实心圆圈表示终止。白色实心圆圈表示BID给药的开始(280 $\mu$ g/kg BID)。在图5A和5B中,对应于无应答者的线用星号标记。

[0025] 图6提供了散点图,其绘制了参与INDIGO临床研究且具有非截短型BSEP突变的患者的观察者报告的瘙痒报告结果(ITCHRO(OBS))周平均评分。图6表明,ITCHRO(OBS)应答持续多年,并且>50%(10/19)的患者显示ITCHRO(OBS)评分的 $\geq 1.0$ pt降低。黑色实心圆圈表示终止。白色实心圆圈表示BID给药的开始(280 $\mu$ g/kg BID)。ITCHRO(OBS)度量范围为0至4。在图6中,对应于无应答者的线用星号标记。

[0026] 图7提供了散点图,其绘制了参与INDIGO临床研究且具有非截短型BSEP突变的患者的平均血清7 $\alpha$ -羟基-4-胆甾烯-3-酮(7 $\alpha$ C4或C4)浓度随时间的变化。图7表明,非截短型BSEP突变应答者显示7 $\alpha$ C4浓度的显著增加。黑色实心圆圈表示终止。白色实心圆圈表示BID给药的开始(280 $\mu$ g/kg BID)。ITCHRO(OBS)度量范围为0至4。在图7中,对应于无应答者的线用星号标记。

[0027] 图8提供了散点图,其示出了参与INDIGO临床研究且具有非截短型BSEP突变的患者的7 $\alpha$ C4浓度与sBA浓度的比率(7 $\alpha$ C4:sBA)随时间的变化。图8表明,非截短型BSEP突变应答者与非应答者相比具有显著不同的7 $\alpha$ C4:sBA比率。两个非截短型BSEP突变应答者在剂量升高后显示出7 $\alpha$ C4:sBA比率的增加。黑色实心圆圈表示终止。白色实心圆圈表示BID给药的开始(280 $\mu$ g/kg BID)。ITCHRO(OBS)度量范围为0至4。在图8中,对应于无应答者的线用星号标记。

[0028] 图9提供了条形图,其示出了在1期、盲法、安慰剂对照、剂量范围临床研究(NCT02475317)中,在指定剂量的马昔巴特、伏昔巴特和安慰剂之间,从基线到第6天和第7天粪便胆汁酸(fBA)排泄的平均变化。BID,每日两次;QD,每日一次;SE,标准误差。

[0029] 图10提供了条形图,其示出了在指定剂量的马昔巴特、伏昔巴特和安慰剂之间,血清7 $\alpha$ C4浓度自基线至第7天的平均变化。BID,每日两次;fBA,粪便胆汁酸;QD,每日一次;SE,标准误差。

[0030] 图11提供了条形图,其示出了在基线具有任何瘙痒的14周、单臂、开放标签、2a期、马昔巴特概念验证研究(CAMEO临床研究)的参与者以及在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 4$ 的参与者的总体人群中平均ITCHRO每周总和评分。

[0031] 图12示出了在参与CAMEO临床研究的总体人群中以及在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 4$ 的参与者中的sBA浓度(左图)和7 $\alpha$ C4浓度(右图)的条形图。

[0032] 图13示出了在参与CAMEO临床研究的总体人群中以及在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 4$ 的参与者中的血清autotaxin浓度(左图)和血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度(右图)的条形图。

[0033] 图14示出了从基线到第14周或早期终止的百分比变化对疗效测量的条形图,包括在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 4$ 的CAMEO临床研究中6名参与者的ITCHRO评分(1-10每日评分)、sBA浓度和血清autotaxin浓度。

[0034] 图15提供了总结双盲、随机、安慰剂对照停药研究的临床研究设计的图,该研究的长期开放标签治疗期为马昔巴特400 $\mu$ g/kg QD(ICONIC临床研究)。

[0035] 图16提供了一个图表,其总结了ICONIC临床研究中的参与者的分布。

[0036] 图17A和17B表明在ICONIC临床研究中的参与者中sBA水平相对于基线和安慰剂显著改善。图17A示出了绘制直至第48周所有参与者中sBA浓度自基线的平均变化的图。图17B示出了条形图,其示出了在随机停药期间sBA应答者中从第8-22周开始的sBA平均变化。

[0037] 图18示出了ICONIC临床研究中的参与者在核心研究期间(前48周)和在延长期间(在48周后的时间)的平均sBA浓度图。MRX=马昔巴特;PLA=安慰剂。

[0038] 图19提供了条形图,其示出了在ICONIC临床研究中观察到的sBA水平自基线(BL)的平均变化。

[0039] 图20A和20B示出了在ICONIC临床研究的参与者中,在马昔巴特的情况下在随机停药期间保持的ITCHRO (Obs) 评分的改善。图20A示出了随着时间的推移,参与者的ITCHRO (OBS) 评分从基线的平均变化。图20B示出了在安慰剂对照停药期期间参与者的ITCHRO (OBS) 评分图。

[0040] 图21A和21B表明在整个ICONIC临床研究中临床医生抓痕量表(CSS)评分自基线的改善。图21A示出了在基线、第18周和第48周具有指示的CSS评分的总的患者的比例。图21B示出了在第22周安慰剂对照的停药期期间施用马昔巴特或安慰剂的具有指示的CSS评分的总的患者的比例。

[0041] 图22示出了ICONIC临床研究中的参与者在第48周和第191周的CSS评分自基线(BL)的变化。

[0042] 图23A-23D提供了ICONIC临床研究中的参与者在核心研究期间和在延长期间的每周平均ITCHRO (OBS) 评分随时间变化的曲线图。图23A提供了示出平均ITCHRO (OBS) 评分随时间变化的散点图。图23B示出了瘙痒的减轻在长期延长中得以维持。每一条线代表个体患者的ITCHRO (OBS) 评分。图23C和23D示出了,瘙痒的减轻通过马昔巴特来维持,而不是通过转换到安慰剂停药期来维持(由图中的方框区域表示)。每一行代表个体患者的ITCHRO (OBS) 评分。MRX=马昔巴特;PLA=安慰剂。N=在指定时间点测量的参与者的数量。

[0043] 图24示出了ICONIC临床研究中的参与者在第48周和第193周时ITCHRO (OBS) 评分自基线(BL)的变化。

[0044] 图25提供了一个条形图,其示出了在施用安慰剂期间和在施用马昔巴特期间,在ICONIC临床试验中所有受试者(%)的ITCHRO (OBS) 评分 $\leq 1$ 的研究天数的比例。

[0045] 图26示出了参与ICONIC临床研究的患者的HRQoL评分随时间的变化图。HRQoL评分测量为PDSQL评分。

[0046] 图27提供了条形图,其示出了ICONIC临床研究中的参与者在第48周和第191周时PDSQL疲劳量表评分(0-100的量表)自基线(BL)的变化。n=在指定时间点代表的参与者的数量。

[0047] 图28示出了参与ICONIC临床研究的患者的临床医生黄瘤量表评分随时间变化的图。

[0048] 图29提供了条形图,其示出了ICONIC临床研究中的参与者在第48周和第191周时临床医生黄瘤量表评分自基线(BL)的变化。

[0049] 图30提供了散点图,其示出了ICONIC临床研究中的参与者的肝功能指标的血清浓度随时间的变化。GGT,  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶。

[0050] 图31示出了在第48周时ICONIC临床研究中的参与者的sBA自基线的百分比变化相

对于ITCHRO (OBS) 每周早晨平均评分自基线变化的图。

[0051] 图32A-32H示出了直到第48周的ICONIC临床研究中每个参与者的网格图(通过每个图上方的受试者编号识别)。图32A-32H示出了对于ICONIC临床研究中的每位参与者,sBA浓度的点阵图(蓝色;左轴; $\mu\text{mol/L}$ )和ITCHRO (OBS) 每周平均评分(红色;右轴)随时间的变化(下轴)。图32A和32D示出了MRX-MRX-MRX研究组中患者的网格图,其仅包括在ICONIC临床研究的安慰剂药物停药期之前、期间和之后施用马昔巴特的那些患者。图32E和32H示出了MRX-安慰剂-MRX研究组中患者的网格图,其仅包括在安慰剂对照药物停药期之前施用马昔巴特、在其期间施用安慰剂和在其之后再次施用马昔巴特的那些患者。患者090004未进行基线后评估,因此基线数据点在图中不可见。

[0052] 图33示出了ICONIC临床研究中所有参与者的身高Z评分自基线的平均变化随时间的散点图。在每个数据点测量的患者数量(N)显示在x轴下方。BL=基线。

[0053] 图34示出了同意长期延长ICONIC临床研究并将其作为研究中的参与者延长至约四年( $n=15$ )的ICONIC临床研究中参与者的身高Z评分自基线的平均变化随时间的散点图。在每个数据点测量的患者数量(N)显示在x轴下方。BL=基线。

[0054] 图35示出了ICONIC临床研究( $n=31$ )中的所有参与者的体重Z评分自基线的平均变化随时间的散点图。在每个数据点测量的患者数量(N)显示在x轴下方。BL=基线。

[0055] 图36示出了同意长期延长ICONIC临床研究并将其作为研究中的参与者延长至约四年( $n=15$ )的ICONIC临床研究中的参与者的身高Z评分自基线的平均变化随时间的散点图。在每个数据点测量的患者数量(N)显示在x轴下方。BL=基线。

## 具体实施方式

[0056] 本文公开了本发明的详细实施例;然而,应当理解,所公开的实施例仅仅是可以以各种形式实施的本发明的示例。此外,结合本发明的各种实施例给出的每个示例都旨在是说明性的,而不是限制性的。因此,本文公开的具体结构和功能细节不应被解释为限制性的,而仅仅是作为教导本领域技术人员以各种方式使用本发明的代表性基础。

[0057] 胆汁酸/盐在激活消化酶和溶解脂肪及脂溶性维生素方面起着关键作用,并且与肝脏、胆道和肠道疾病有关。胆汁酸在肝脏中通过多步骤、多细胞器途径合成。将羟基添加到甾体结构的特定位点,胆固醇B环的双键减少,并且烃链被缩短3个碳原子,在链末端形成羧基。最常见的胆汁酸是胆酸和鹅脱氧胆酸(“主要胆汁酸”)。在离开肝细胞并形成胆汁之前,胆汁酸与甘氨酸缀合(以产生甘氨胆酸或甘氨鹅脱氧胆酸)或与牛磺酸缀合(以产生牛磺胆酸或牛磺鹅脱氧胆酸)。缀合的胆汁酸被称为胆汁盐并且其两亲性性质使其成为比胆汁酸更有效的洗涤剂。在胆汁中存在胆汁盐,而不是胆汁酸。

[0058] 胆汁盐由肝细胞分泌到小管中以形成胆汁。小管流入左肝管和右肝管,并且胆汁流向胆囊。胆汁从胆囊中释放并且行进到十二指肠,在那里它有助于脂肪的代谢和降解。胆汁盐在回肠末端被重吸收,并通过门静脉转运回肝脏。胆汁盐通常在经历多次肠肝循环,然后才经由粪便被排泄。小的百分比的胆汁盐可以通过被动或载体介导的转运过程在近端肠中被重吸收。大部分胆汁盐在回肠末端被位于顶端的钠依赖性胆汁酸转运体(被称为顶端钠依赖性胆汁酸转运体(ASBT))回收。在肠上皮细胞的基底外侧表面,ASBT的截短形式参与胆汁酸/盐向门静脉循环的载体转移。肠肝循环的完成通过转运过程在肝细胞的基底外侧

表面处发生,所述转运过程主要由钠依赖性胆汁酸转运体介导。肠内胆汁酸转运在胆汁盐的肠肝循环中起关键作用。对这一过程的分子分析最近已经在理解肠胆汁酸转运的生物学、生理学和病理生理学方面取得重要的进展。

[0059] 在肠腔内,胆汁酸浓度变化,其中大部分再摄取发生在远端肠。本文描述了某些组合物和方法,其控制肠腔中的胆汁酸浓度,从而控制由肝中胆汁酸积累引起的肝细胞损伤。

[0060] 小儿胆汁淤积性肝病的种类

[0061] 如本文所使用的,“胆汁淤积”是指包含胆汁形成和/或胆汁流动损害的疾病或症状。如本文所使用的,“胆汁淤积性肝病”是指与胆汁淤积相关的肝病。胆汁淤积性肝病通常伴有黄疸、疲劳和瘙痒。胆汁淤积性肝病的生物标志物包括升高的血清胆汁酸浓度、升高的血清碱性磷酸酶(AP)、升高的 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、升高的缀合高胆红素血症和升高的血清胆固醇。

[0062] 胆汁淤积性肝病在临床病理学上可以被分为两大类:梗阻性(常为肝外)胆汁淤积,和非梗阻性或肝内胆汁淤积。在前者中,当胆汁流动被机械性阻塞时导致胆汁淤积,如通过胆结石或肿瘤,或在肝外胆道闭锁中。

[0063] 患有非梗阻性肝内胆汁淤积的后一组进而分为两个主要亚组。在第一个亚组中,当胆汁分泌和修饰的过程或胆汁成分的合成过程在肝细胞损伤中被继发性地捕获,严重到可以预期许多功能(包括那些促进胆汁形成的功能)的非特异性损害时,导致胆汁淤积。在第二个亚组中,无法确定肝细胞损伤的推定原因。当胆汁分泌或修饰或胆汁成分的合成中的步骤之一是组成性损伤时,似乎会导致这些患者的胆汁淤积。这种胆汁淤积被视为原发性的。

[0064] 因此,本文提供了用于在患有胆汁淤积和/或胆汁淤积性肝病的个体中刺激肠内衬的上皮增殖和/或再生和/或增强肠中的适应性过程的方法和组合物。在一些这样的实施例中,所述方法包含增加肠腔中的胆汁酸浓度和/或GLP-2浓度。

[0065] 高胆固醇血症以及升高水平的AP(碱性磷酸酶)、LAP(白细胞碱性磷酸酶)、 $\gamma$ GT( $\gamma$ -谷氨酰转肽酶)和5'-核苷酸酶是胆汁淤积和胆汁淤积性肝病的生化标志。因此,本文提供了用于在患有高胆固醇血症以及升高水平的AP(碱性磷酸酶)、LAP(白细胞碱性磷酸酶)、 $\gamma$ GT( $\gamma$ -谷氨酰转肽酶或GGT)和/或5'-核苷酸酶的个体中刺激肠内衬的上皮增殖和/或再生和/或增强肠中的适应性过程的方法和组合物。在一些这样的实施例中,所述方法包含增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于减轻高胆固醇血症以及升高水平的AP(碱性磷酸酶)、LAP(白细胞碱性磷酸酶)、 $\gamma$ GT( $\gamma$ -谷氨酰转肽酶)和5'-核苷酸酶的方法和组合物,包含通过排泄粪便中的胆汁酸来减轻总血清胆汁酸负荷。

[0066] 瘙痒经常与小儿胆汁淤积和小儿胆汁淤积性肝病有关。已经建议,瘙痒由胆汁盐作用于外周疼痛传入神经导致。瘙痒的程度因个体而异(即一些个体对升高水平的胆汁酸/盐更敏感)。已经显示施用降低血清胆汁酸浓度的药剂可减轻某些个体的瘙痒。因此,本文提供了用于在患有瘙痒的个体中刺激肠内衬的上皮增殖和/或再生和/或增强肠中的适应性过程的方法和组合物。在一些这样的实施例中,所述方法包含增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于治疗瘙痒的方法和组合物,其包含通过排泄粪便中的胆汁酸来减轻总血清胆汁酸负荷。

[0067] 小儿胆汁淤积和小儿胆汁淤积性肝病的另一个症状是缀合胆红素的血清浓度的

升高。缀合胆红素的升高的血清浓度导致黄疸和黑尿。升高的幅度在诊断上并不重要,因为尚未在缀合胆红素的血清水平与胆汁淤积和胆汁淤积性肝病的严重程度之间确立关系。缀合胆红素浓度很少超过30mg/dL。因此,本文提供了用于在具有缀合胆红素的升高的血清浓度的个体中刺激肠内衬的上皮增殖和/或再生和/或增强肠中的适应性过程的方法和组合物。在一些这样的实施例中,所述方法包含增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于治疗缀合胆红素的升高的血清浓度的方法和组合物,包含通过排泄粪便中的胆汁酸来减轻总血清胆汁酸负荷。

[0068] 非缀合胆红素的增加的血清浓度也被视为胆汁淤积和胆汁淤积性肝病的诊断指标。部分血清胆红素与白蛋白共价结合( $\delta$ 胆红素或胆蛋白)。在患有胆汁淤积性黄疸的患者中,这一部分可能占总胆红素的较大比例。大量 $\delta$ 胆红素的存在表明长期存在胆汁淤积。脐带血或新生儿血液中的 $\delta$ 胆红素指示出生前的小儿胆汁淤积/胆汁淤积性肝病。因此,本文提供了用于在非缀合胆红素或 $\delta$ 胆红素的血清浓度升高的个体中刺激肠内衬的上皮增殖和/或再生和/或增强肠中的适应性过程的方法和组合物。在一些这样的实施例中,所述方法包含增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于治疗非缀合胆红素和 $\delta$ 胆红素的升高的血清浓度的方法和组合物,包含通过排泄粪便中的胆汁酸来减轻总血清胆汁酸负荷。

[0069] 小儿胆汁淤积和胆汁淤积性肝病会导致高胆固醇血症。在代谢性胆汁淤积期间,肝细胞会保留胆汁盐。胆汁盐从肝细胞回流到血清中,导致外周循环中胆汁盐的浓度增加。此外,门静脉血液中进入肝脏的胆汁盐的摄取效率低下,导致胆汁盐溢出到外周循环中。因此,本文提供了用于在患有高胆固醇血症的个体中刺激肠内衬的上皮增殖和/或再生和/或增强肠中的适应性过程的方法和组合物。在一些这样的实施例中,所述方法包含增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于治疗高胆固醇血症的方法和组合物,包含通过排泄粪便中的胆汁酸来减轻总血清胆汁酸负荷。

[0070] 高脂血症是某些胆汁淤积性疾病而并非所有胆汁淤积性疾病的特征。由于有助于胆固醇的代谢和降解的循环胆汁盐减少,在胆汁淤积中血清胆固醇升高。胆固醇滞留与膜胆固醇含量的增加以及膜流动性和膜功能的降低有关。此外,由于胆汁盐是胆固醇的代谢产物,胆固醇代谢的减少导致胆汁酸/盐合成的减少。在患有胆汁淤积的儿童中观察到的血清胆固醇在约1,000mg/dL与约4,000mg/dL之间的范围内。因此,本文提供了用于刺激患有高脂血症的个体的肠内衬的上皮增殖和/或再生和/或增强肠中的适应性过程的方法和组合物。在一些这样的实施例中,所述方法包含增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于治疗高脂血症的方法和组合物,包含通过排泄粪便中的胆汁酸来减轻总血清胆汁酸负荷。

[0071] 在患有小儿胆汁淤积和小儿胆汁淤积性肝病的个体中,黄瘤是由于过量循环胆固醇沉积到真皮中而形成的。与肝细胞胆汁淤积相比,黄瘤的形成更具有阻塞性胆汁淤积的特征。扁平黄瘤首先出现在眼睛周围,然后出现在手掌和脚底的皱纹中,随后出现在颈部。结节性黄瘤与慢性和长期胆汁淤积有关。因此,本文提供了用于在患有黄瘤的个体中刺激肠内衬的上皮增殖和/或再生和/或增强肠中的适应性过程的方法和组合物。在一些这样的实施例中,所述方法包含增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于治疗黄瘤的方法和组合物,包含通过排泄粪便中的胆汁酸来减轻总血清胆汁酸负荷。

[0072] 在患有慢性胆汁淤积的儿童中,小儿胆汁淤积和小儿胆汁淤积性肝病的主要后果之一是发育停滞。发育停滞是胆汁盐向肠道的递送减少(其导致脂肪的消化和吸收的效率低下)和维生素吸收减少(维生素E、D、K和A在胆汁淤积中均吸收不良)的结果。此外,将脂肪递送到结肠中可导致结肠分泌和腹泻。发育停滞的治疗包括饮食替代和补充有长链甘油三酯、中链甘油三酯和维生素。因此,本文提供了用于在患有发育停滞的个体(例如,儿童)中刺激肠内衬的上皮增殖和/或再生和/或增强肠中的适应性过程的方法和组合物。在一些这样的实施例中,所述方法包含增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于治疗发育停滞的方法和组合物,包含通过排泄粪便中的胆汁酸来减轻总血清胆汁酸负荷。

[0073] 在患有慢性胆汁淤积的儿童中,与未患有小儿胆汁淤积或小儿胆汁淤积性肝病的儿童相比,小儿胆汁淤积和小儿胆汁淤积性肝病的另一个后果是生长减弱。因此,本文提供了用于在患有生长减弱的个体(例如,儿童)中刺激肠内衬的上皮增殖和/或再生和/或增强肠中的适应性过程的方法和组合物。在一些这样的实施例中,所述方法包含增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于治疗生长降低的方法和组合物,包含通过在粪便中排泄胆汁酸来减轻总血清胆汁酸负荷。

[0074] 进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)

[0075] PFIC是一种罕见的遗传性障碍,其导致进行性肝病,通常会导致肝功能衰竭。在患有PFIC的患者中,肝细胞分泌胆汁的能力较低。产生的胆汁积聚在受影响的个体中导致肝病。PFIC的体征和症状通常始于婴儿期。患者经历严重的瘙痒、黄疸、无法以预期的速度生长(发育停滞)以及肝脏功能日益丧失(肝功能衰竭)。据估计,在美国和欧洲,在每50,000至100,000例分娩中就有一例感染所述疾病。已经在基因上鉴定出六种类型的PFIC,所有这些PFIC的相似特征在于受损的胆汁流量和进行性肝病。

[0076] PFIC 1

[0077] PFIC 1(也被称为,Byler病或FIC1缺乏症)与ATP8B1基因(也被称为FIC1)的突变有关。这一基因(其编码一种P型ATP酶)位于人18号染色体上,并且在轻度表型、良性复发性1型肝内胆汁淤积(BRIO)中和在格陵兰家族性胆汁淤积(Greenland familial cholestasis)中也被突变。FIC1蛋白位于肝细胞的小管膜上,但在肝内其主要在胆管细胞中表达。P-型ATP酶似乎是一种氨基磷脂转运体,其与外小叶相比,负责维持质膜的内小叶上磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺的富集。脂质在膜双层中的不对称分布对小管腔中高胆汁盐浓度起到保护作用。异常的蛋白质功能可以间接干扰胆汁酸的胆汁分泌。胆汁酸/盐的异常分泌导致肝细胞胆汁酸超载。

[0078] PFIC 1典型地出现在婴儿(例如,年龄6-18个月)中。婴儿可能表现出瘙痒、黄疸、腹胀、腹泻、营养不良和身材矮小的体征。在生化方面,患有PFIC 1的患者具有升高的血清转氨酶、升高的胆红素、升高的血清胆汁酸水平和低水平的 $\gamma$ -GT。个体还可能患有肝纤维化。患有PFIC 1的患者通常没有胆管增生。大多数患有PFIC 1的患者在10岁前将发展为终末期肝病。没有任何药物治疗经证明对PFIC 1的长期治疗有益。为了减轻肝外症状(例如营养不良和发育停滞),经常向儿童施用中链甘油三酯和脂溶性维生素。尚未证明熊去氧胆酸对患有PFIC 1的患者有效。

[0079] PFIC 2

[0080] PFIC 2(也被称为,Byler综合征,BSEP缺乏症)与ABCB11基因(也被称为BSEP)中的

突变有关。ABCB11基因编码人肝脏的ATP依赖性小管胆汁盐输出泵(BSEP),并且位于人2号染色体上。在肝细胞小管膜处表达的BSEP蛋白是抵抗极端浓度梯度的原发性胆汁酸/盐的主要输出者。这一蛋白中的突变导致在受影响的患者中描述的胆汁盐分泌减少,从而导致胆汁流量减少和胆汁盐在肝细胞内积聚,并伴有持续的严重肝细胞损伤。

[0081] PFIC 2典型地出现在婴儿(例如,年龄6-18个月)中。婴儿可能出现瘙痒的体征。在生化方面,患有PFIC 2的患者具有升高的血清转氨酶、升高的胆红素、升高的血清胆汁酸水平升高和低水平的 $\gamma$ GT。个体还可能患有门静脉炎症和巨细胞性肝炎病。此外,个体经常发展肝细胞癌。没有任何药物治疗经证明对PFIC 2的长期治疗有益。为了减轻肝外症状(例如,营养不良和发育停滞),儿童经常施用中链甘油三酯和脂溶性维生素。PFIC2患者人群占PFIC人群的约60%。

[0082] PFIC 3

[0083] PFIC 3(也被称为MDR3缺陷)是由位于7号染色体上的ABCB4基因(也被称为MDR3)的遗传缺陷引起的。III类多药耐药性(MDR3)P-糖蛋白(P-gp)是一种参与肝细胞的小管膜中胆汁磷脂(磷脂酰胆碱)排泄的磷脂转运体。PFIC 3由胆汁的毒性引起,其中去污剂胆汁盐未被磷脂灭活,导致胆管和胆管上皮损伤。

[0084] PFIC 3也出现在幼儿期。与PFIC 1和PFIC 2相比,个体具有升高的 $\gamma$ GT水平。个体还患有门静脉炎症、纤维化、肝硬化和大量胆管增生。个体也可能发展肝内胆结石疾病。熊去氧胆酸已经有效地治疗或改善PFIC 3。

[0085] 良性复发性肝内胆汁淤积(BRIC)

[0086] BRIC 1

[0087] BRIC 1由肝细胞的小管膜中FIC1蛋白的遗传缺陷引起。BRIC1通常与正常的血清胆固醇和 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶水平有关,但与升高的血清胆汁盐有关。残余FIC1表达和功能与BRIC1相关。尽管胆汁淤积或胆汁淤积性肝病反复发作,但在大多数患者中未进展为慢性肝病。在发作期间,患者严重黄疸,并且具有瘙痒、脂肪泻和体重减轻。一些患者还患有肾结石、胰腺炎和糖尿病。

[0088] BRIC 2

[0089] BRIC 2由ABCB11中的突变引起,导致肝细胞的小管膜中BSEP表达和/或功能缺陷。

[0090] BRIC 3

[0091] BRIC 3与肝细胞的小管膜中MDR3的表达和/或功能缺陷有关。在存在正常或轻微升高的胆汁酸水平的情况下,患有MDR3缺乏症的患者通常表现出升高的血清 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶水平。

[0092] 杜宾-约翰逊综合征(DJS)

[0093] DJS的特征在于由于MRP2的遗传功能障碍导致的缀合高胆红素血症。肝功能在受影响的患者中得以保留。几种不同的突变与这一病症有关,导致在受影响的患者中完全没有免疫组化可检测到的MRP2,或蛋白成熟和分选受损。

[0094] 获得性胆汁淤积性疾病

[0095] 小儿原发性硬化性胆管炎(PSC)

[0096] 在大多数受影响的患者中,小儿PSC是一种缓慢进展至终末期肝衰竭的慢性炎性肝障碍。在小儿PSC炎症中,大和中等尺寸的肝内和肝外导管的纤维化和梗阻占优势。

[0097] 胆结石疾病

[0098] 胆结石疾病是所有消化系统疾病中最常见且费用最高的疾病之一,在白人女性中的患病率高达17%。含胆固醇的胆结石是胆结石的主要形式,因此胆汁与胆固醇的过饱和是胆结石形成的先决条件。ABCB4突变可能参与胆固醇结石疾病的发病机制。

[0099] 药物诱导的胆汁淤积

[0100] 药物对BSEP功能的抑制是药物诱导的胆汁淤积导致胆汁盐的肝脏积聚及后续肝细胞损害的重要机制。数种药物与BSEP抑制有关。这些药物中的大多数,诸如利福平、环孢霉素、格列本脲或曲格列酮,以竞争方式直接顺式抑制ATP依赖性牛磺胆酸盐转运,而雌激素和孕酮代谢物在通过Mrp2分泌到胆管中后间接反式抑制BSEP。可替代地,药物介导的MRP2刺激可以通过改变胆汁组成促进胆汁淤积或胆汁淤积性肝病。

[0101] 全胃肠外营养相关胆汁淤积

[0102] TPNAC是胆汁淤积或胆汁淤积性肝病快速发生且与早期死亡高度相关的最严重临床情景之一。通常为早产儿且已接受肠道切除的婴儿的生长依赖于TPN,并且经常发展胆汁淤积或胆汁淤积性肝病,其通常在出生后6个月前迅速进展为纤维化、肝硬化和门静脉高血压。这些婴儿中的胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的程度和存活机会与脓毒症发作的次数有关,可能是由其肠道粘膜上反复出现的细菌易位引起的。尽管在这些婴儿中存在来自静脉注射制剂的胆汁淤积性影响,但脓毒症介质可能是导致肝功能改变的最主要因素。

[0103] Alagille综合征

[0104] Alagille综合征是一种影响肝脏和其他器官的遗传性障碍。它通常出现在婴儿期(例如年龄6-18个月)到幼儿期(例如,年龄3-5岁),并且10岁后可能稳定。症状可能包括慢性进行性胆汁淤积、胆管开口、黄疸、瘙痒、黄瘤、先天性心脏问题、肝内胆管缺乏、线性生长不良、激素抵抗、角膜后胚胎环、阿克森费尔德异常、色素性视网膜炎、瞳孔异常、心脏杂音、房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭和法洛四联症(Tetralogy of Fallot)。被诊断为Alagille综合征的患者已经用熊去氧胆酸、羟嗪、消胆胺、利福平和苯巴比妥治疗。由于吸收脂溶性维生素的能力降低,患有Alagille综合征的患者被进一步施用高剂量多种维生素。

[0105] 胆道闭锁

[0106] 胆道闭锁是一种婴儿中危及生命的病症,其中肝脏内部或外部的胆管没有正常的开口。在胆道闭锁的情况下,胆汁会被截留、积聚并损伤肝脏。损伤导致瘢痕形成、肝组织丢失和肝硬化。在没有治疗的情况下,肝脏最终衰竭,并且婴儿需要肝移植才能存活。胆道闭锁的两种类型是胎儿型和围产期型。胎儿胆道闭锁在婴儿处于子宫内时出现。围产期胆道闭锁更为常见,并且直到出生后2至4周才变得明显。

[0107] Kasai后胆道闭锁(Post-Kasai Biliary Atresia)

[0108] 胆道闭锁使用称为Kasai手术或肝移植的手术来治疗。Kasai手术通常是胆道闭锁的首选治疗。在Kasai手术期间,儿外科医生切除婴儿受损的胆管,并形成肠环来替换它们。虽然Kasai手术可以恢复胆汁流量并且纠正由胆道闭锁引起的许多问题,但该手术并不能治愈胆道闭锁。如果Kasai手术不成功,则婴儿通常需要在1至2年内进行肝移植。即使手术成功,大多数患有胆道闭锁的婴儿在多年后仍会缓慢发展为肝硬化,并且到成年需要肝移植。Kasai手术后可能的并发症包括腹水、细菌性胆管炎、门静脉高压和瘙痒。

[0109] 肝移植后胆道闭锁

[0110] 如果闭锁完全,则肝移植是唯一的选项。尽管肝移植在治疗胆道闭锁方面通常是成功的,但肝移植可能具有诸如器官排斥的并发症。此外,可能无法获得供体肝脏。此外,在一些患者中,肝移植在治愈胆道闭锁方面可能不成功。

[0111] 黄瘤

[0112] 黄瘤是一种与胆汁淤积性肝病相关的皮肤病症,其中某些脂肪在皮肤的表面下积聚。胆汁淤积会导致脂质代谢的若干种障碍,导致在血液中形成一种被称为脂蛋白X的异常脂质颗粒。脂蛋白X是由胆汁脂质从肝脏回流到血液中形成的,并且不会像正常的LDL那样与LDL受体结合,以将胆固醇递送到全身的细胞中。脂蛋白X使肝脏胆固醇生成增加5倍,并且阻止通过肝脏从血液中正常清除脂蛋白颗粒。

[0113] 一般定义

[0114] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0115] 如在本说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数引用,除非上下文另有明确说明。因此,例如,提及“方法”包括一或多种方法,和/或本文描述的类型步骤,和/或本领域技术人员在阅读本公开后将变得明显的方法。

[0116] 如本文使用的术语“基线”或“施用前基线”是指在研究开始时收集的信息或用于与以后数据进行比较的初始已知值。基线是在早期时间点对可测量条件的初始测量,并且用于随时间进行比较,以了解可测量条件的变化。例如,在施用药物前(基线)和在施用药物后患者中的血清胆汁酸浓度。基线是表示可测量质量的正常或开始水平的观察结果或值,其用于与表示对干预或环境刺激的响应的值进行比较。基线是时间“零”,在研究中的参与者接受实验药剂或干预或阴性对照之前。例如,“基线”在一些情况下可以指1)刚好在临床研究开始之前的可测量量的状态,或2)刚好在将施用于患者的剂量水平或组合物从第一剂量水平或组合物改变为第二剂量水平或组合物之前的可测量量的状态。

[0117] 如本文使用的术语“水平”和“浓度”可互换使用。例如,“高血清水平的胆红素”可以可替换地表达为“高血清浓度的胆红素”。

[0118] 如本文使用的术语“正常化”或“正常范围”表示在对应于健康个体的范围内的年龄特异性值(即,正常或正常化值)。例如,短语“血清胆红素浓度在三周内被正常化”是指血清胆红素浓度落在本领域已知的范围内,以对应于三周内健康个体的浓度(即,在正常且不例如升高的范围内)。在各种实施例中,正常化的血清胆红素浓度为约0.1mg/dL至约1.2mg/dL。在各种实施例中,正常化的血清胆汁酸浓度为约0 $\mu$ mol/L至约25 $\mu$ mol/L。

[0119] 如本文使用的术语“ITCHRO (OBS)”和“ITCHRO”(可替代地,“ItchRO (Pt)”)可与以下限定条件互换使用:使用ITCHRO (OBS)量表来测量18岁以下儿童的瘙痒的严重程度,使用ITCHRO量表来测量至少18岁成人的瘙痒的严重程度。因此,在提及关于成人患者的ITCHRO (OBS)量表时,ITCHRO量表为所指定的量表。类似地,每当提及关于儿童患者的ITCHRO量表时,ITCHRO (OBS)量表通常是所指定的量表(允许一些年龄较大的儿童报告他们自己的评分作为ITCHRO评分)。ITCHRO (OBS)量表的范围是0到4,ITCHRO量表的范围是0到10。

[0120] 如本文使用的术语“胆汁酸(bile acid/bile acids)”包括在动物(例如人)的胆汁中发现的类固醇酸(和/或其羧酸阴离子)以及其盐,包括但不限于胆酸、胆酸盐、脱氧胆

酸、脱氧胆酸盐、猪脱氧胆酸、猪脱氧胆酸盐、甘氨酸、甘氨酸盐、牛磺胆酸、牛磺胆酸盐、鹅脱氧胆酸、熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid)、熊去氧胆酸、牛磺熊脱氧胆酸、甘氨酸熊脱氧胆酸、7-B-甲基胆酸、甲基石胆酸、鹅脱氧胆酸盐、石胆酸、石胆酸盐等。牛磺胆酸和/或牛磺胆酸盐在本文中称为TCA。对本文使用的胆汁酸的任何提及包括对胆汁酸、一种且仅一种胆汁酸、一或多种胆汁酸或至少一种胆汁酸的提及。因此,除非另有说明,否则术语“胆汁酸(bile acid/bile acids)”、“胆汁盐(bile salt/bile salts)”、“胆汁酸/盐(bile acid/salt/bile acids/salts)”在本文中可互换使用。对本文使用的胆汁酸的任何提及包括对胆汁酸或其盐的提及。此外,药学上可接受的胆汁酸酯任选地被用作本文所述的“胆汁酸”,例如与氨基酸(例如甘氨酸或牛磺酸)缀合的胆汁酸/盐。其他胆汁酸酯包括例如取代或未取代的烷基酯、取代或未取代的杂烷基酯、取代或未取代的芳基酯、取代或未取代的杂芳基酯等。例如,术语“胆汁酸”包括与甘氨酸或牛磺酸缀合的胆酸:分别为甘氨酸胆酸盐和牛磺胆酸盐(及其盐)。对本文使用的胆汁酸的任何提及均包括对天然或合成制备的相同化合物的提及。此外,应当理解,对本文使用的组分(胆汁酸或其他)的任何单数提及包括对一种且仅一种、一或多种或至少一种这样的组分的提及。类似地,除非另有说明,否则对本文使用的组分的任何复数提及包括对一种且仅一种、一或多种或至少一种这样的组分的提及。

[0121] 术语“受试者”、“患者”、“参与者”或“个体”在本文中可互换使用,并且指哺乳动物和非哺乳动物,例如患有本文所述的障碍。哺乳动物的示例包括但不限于哺乳动物类的任何成员:人类、非人灵长类诸如黑猩猩以及其他猿类和猴类物种;农场动物,诸如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,诸如兔子、狗和猫;实验动物(包括啮齿动物),诸如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的示例包括但不限于鸟类、鱼类等。在本文提供的方法和组合物中的一个实施例中,哺乳动物是人。

[0122] 如本文使用的术语“约”包括在所述值的10%以内的任何值。

[0123] 如本文使用的术语“组合物”包括组合物和以如本文所述的方法施用的组合物的公开。此外,在一些实施例中,本发明的组合物是或包含如本文所述的“制剂”、口服剂型或直肠剂型。

[0124] 如本文使用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”和其他语法等价物包括减轻、抑制或减轻症状、减轻或抑制疾病或病症症状的严重程度、降低疾病或病症症状的发病率、降低或抑制疾病或病症症状的复发、延迟疾病或病症症状的发作、延迟疾病或病症症状的复发、减轻或改善疾病或病症症状、改善症状的根本原因、抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症的发展、缓解疾病或病症、引起疾病或病症的消退、缓解由疾病或病症引起的病症或停止疾病或病症的症状。所述术语进一步包括实现治疗益处。治疗益处是指根除或改善所治疗的潜在障碍,和/或根除或改善与潜在障碍相关的一或多种生理症状,使得在患者中观察到改善。

[0125] 如本文使用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指待施用的足够量的至少一种药剂(例如,治疗活性剂),其在受试者或个体中实现期望的结果,例如,在一定程度上缓解待治疗的疾病或病症的一或多种症状。在某些情况下,结果是疾病的体征、症状或原因的减轻和/或缓解,或生物系统的任何其他期望的改变。在某些情况下,用于治疗用途的“有效量”是包含如本文所述的药剂的组合物在疾病中提供临床显著降低所需的量。使用任何合适的

技术(诸如剂量递增研究)来确定任何个体病例中的适当“有效”量。在一些实施例中,ASBTI的“治疗有效量”或“有效量”是指足以治疗受试者或个体的胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的ASBTI的量。

[0126] 如本文使用的术语“施用(administer)”、“施用(administering)”、“施用(administration)”等是指可以用于使药剂或组合物能够递送至生物作用的所需部位的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)、局部和直肠施用。任选地与本文所述的药剂和方法一起使用的施用技术在例如戈德曼(Goodman)和吉尔曼(Gilman),治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics),当前版本(current ed.);Pergamon;和雷明顿制药科学公司(Remington's, Pharmaceutical Sciences)(当前版本(current edition)),宾夕法尼亚州伊斯顿麦克出版公司(Mack Publishing Co., Easton, Pa)(所有都通过引用以其整体并入本文用于所有目的)的来源中找到。在某些实施例中,本文所述的药剂和组合物是口服施用的。

[0127] 术语“ASBT抑制剂”是指抑制顶端钠依赖性胆汁转运或任何恢复性胆汁盐转运的化合物。术语顶端钠依赖性胆汁转运体(ASBT)与术语回肠胆汁酸转运体(IBAT)可互换使用。

[0128] 如与本发明的组合物结合使用的短语“药学上可接受的”是指这样的组合物的分子实体和其他成分,其在生理学上是可耐受的,并且当施用给哺乳动物(例如人)时通常不产生不良反应。优选地,如本文所使用的,术语“药学上可接受的”是指经联邦或州政府的监管机构批准或在美国药典或其他公认的药典中列出的用于哺乳动物并且更特别是人。

[0129] 在各种实施例中,作为非限制性示例,本文所述的药学上可接受的盐包括硝酸盐、氯化物、溴化物、磷酸盐、硫酸盐、乙酸盐、六氟磷酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、苯甲酸盐、丙酸盐、丁酸盐、次水杨酸盐、马来酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、氨基磺酸盐、扑酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐等。此外,作为非限制性示例,药物可接受的盐包括碱土金属盐(例如钙或镁)、碱金属盐(例如钠依赖性 or 钾依赖性)、铵盐等。

[0130] 胆汁酸

[0131] 胆汁包含水、电解质和大量的有机分子,包括胆汁酸、胆固醇、磷脂和胆红素。胆汁从肝脏分泌并储存在胆囊中,并且当胆囊收缩时,由于摄入脂肪餐,胆汁穿过胆管进入肠道。胆汁酸/盐对小肠中脂肪和脂溶性维生素的消化和吸收至关重要。成年人每天产生400至800mL胆汁。胆汁的分泌可以被视为在两个阶段中发生。最初,肝细胞将胆汁分泌到小管中,其从小管流入胆管,并且这种肝胆汁包含大量的胆汁酸、胆固醇和其他有机分子。然后,当胆汁流过胆管时,它通过添加来自导管上皮细胞的水样、富含碳酸氢盐的分泌物进行修饰。胆汁在胆囊中储存期间被浓缩,通常被浓缩5倍。

[0132] 在空腹期间胆汁的流量最低,并且大部分被分流到胆囊中用于浓缩。当来自摄取的食糜进入小肠时,酸和部分消化的脂肪和蛋白质刺激胆囊收缩素和分泌素的分泌,这两种物质对胆汁的分泌和流动都很重要。胆囊收缩素(cholecystokinin)(cholecysto=胆囊,kinin=运动)是一种刺激胆囊和胆总管的收缩,从而将胆汁递送到肠道中的激素。用于释放胆囊收缩素的最强刺激是十二指肠中脂肪的存在。分泌素是一种响应于十二指肠中的酸而分泌的激素,并且它模拟胆管细胞以分泌碳酸氢盐和水,从而扩大胆汁的体积并增加

其流入肠道的流量。

[0133] 胆汁酸/盐是胆固醇的衍生物。胆固醇(作为饮食的一部分摄入或来源于肝脏合成)在肝细胞中被转化为胆汁酸/盐。这类胆汁酸/盐的示例包括胆酸和鹅脱氧胆酸,它们然后与氨基酸(诸如甘氨酸或牛磺酸)缀合,以产生缀合形式,该缀合形式被主动分泌到小管中。人体内最丰富的胆汁盐是胆酸盐和脱氧胆酸盐,并且它们通常与甘氨酸或牛磺酸缀合,以分别生成甘氨胆酸盐或牛磺胆酸盐。

[0134] 游离胆固醇实际上不溶于水溶液,然而在胆汁中,由于胆汁酸/盐和脂质的存在,使其可溶。胆汁酸/盐的肝合成占体内胆固醇分解的大部分。在人类中,每天约有500mg的胆固醇被转化为胆汁酸/盐并在胆汁中消除。因此,分泌到胆汁中是用于消除胆固醇的主要途径。每天大量的胆汁酸/盐被分泌到肠道中,但只有相对少量的胆汁酸/盐从体内流失。这是因为递送到十二指肠的胆汁酸/盐的约95%在回肠内被吸收回血液中,这一过程被称为“肠肝再循环”。

[0135] 静脉血从回肠直接进入门静脉,从而通过肝窦。肝细胞非常有效地从窦血中提取胆汁酸/盐,并且很少从健康肝脏逃逸到体循环中。然后,胆汁酸/盐被转运穿过肝细胞,以被重新分泌到小管中。这一肠肝再循环的净效应是,每个胆汁盐分子被重复使用约20次,通常在单个消化阶段期间重复使用2或3次。胆汁生物合成代表了胆固醇的主要代谢命运,占一般成人在代谢过程中消耗的约800mg/天胆固醇的超过一半。相比之下,类固醇激素生物合成每天仅消耗约50mg的胆固醇。每天需要更多400mg的胆汁盐并分泌到肠道中,并且这是通过胆汁盐的再循环实现的。分泌到小肠的上部区域中的大部分胆汁盐与它们在小肠的下端乳化的膳食脂质一起被吸收。将它们从膳食脂质中分离出来,并返回肝脏用于重新使用。因此,再循环每天能够将20-30g的胆汁盐分泌到小肠中。

[0136] 胆汁酸/盐是两亲性的,其中胆固醇衍生的部分包含疏水性(脂溶性)部分和极性(亲水性)部分,而氨基酸缀合物通常是极性和亲水性的。这种两亲性性质使胆汁酸/盐能够实现两个重要功能:脂质聚集体的乳化以及脂质在水性环境中的增溶和转运。胆汁酸/盐对饮食脂肪的颗粒具有去污剂作用,其导致脂肪球分解或被乳化。乳化很重要,因为它大大增加了对于通过脂肪酶消化可用的脂肪的表面积,脂肪酶无法进入脂质滴的内部。此外,胆汁酸/盐是脂质载体,能够通过形成胶束来溶解许多脂质,并且对脂溶性维生素的运输和吸收至关重要。

[0137] 如本文所用的术语“非全身性”或“最低限度吸收”是指所施用的化合物的低全身性生物利用度和/或吸收。在一些实施例中,非全身性化合物是基本上不被全身性吸收的化合物。在一些实施例中,本文所述的ASBTI组合物将ASBTI递送至远端回肠、结肠和/或直肠,并且不是全身性的(例如,相当大部分的ASBTI不是全身性吸收的)。在一些实施例中,非全身性化合物的全身性吸收为施用剂量的<0.1%、<0.3%、<0.5%、<0.6%、<0.7%、<0.8%、<0.9%、<1%、<1.5%、<2%、<3%或<5%(重量%或mol%)。在一些实施例中,非全身性化合物的全身性吸收为施用剂量的<10%。在一些实施例中,非全身性化合物的全身性吸收为施用剂量的<15%。在一些实施例中,非全身性化合物的全身性吸收为施用剂量的<25%。在替代的方法中,非全身性ASBTI是相对于全身性ASBTI的全身性生物利用度具有较低全身性生物利用度的化合物(例如,化合物100A、100C)。在一些实施例中,本文所述的非全身性ASBTI的生物利用度为全身性ASBTI(例如化合物100A、100C)的生物利用度的<30%、<40%、<

50%、<60%或<70%。

[0138] 在另一种替代方法中,配制本文所述的组合物以全身递送<10%的ASBTI施用剂量。在一些实施例中,配制本文所述的组合物以全身递送<20%的ASBTI施用剂量。在一些实施例中,配制本文所述的组合物以全身递送<30%的ASBTI施用剂量。在一些实施例中,配制本文所述的组合物以全身递送<40%的ASBTI施用剂量。在一些实施例中,配制本文所述的组合物以全身递送<50%的ASBTI施用剂量。在一些实施例中,配制本文所述的组合物以全身递送<60%的ASBTI施用剂量。在一些实施例中,配制本文所述的组合物以全身递送<70%的ASBTI施用剂量。在一些实施例中,以任何合适的方式测定全身吸收,包括总循环量、施用后清除的量等。

[0139] 术语“任选取代的”或“取代的”是指被一或多个附加基团取代的提及的基团。在某些实施例中,一或多个附加基团独立地选自酰胺、酯、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂脂环族、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、酯、烷基砷、芳基砷、氰基、卤素、烷酰基、烷酰基氧代、异氰酸根、硫氰酸根、异硫氰酸根、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、氟烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰胺基。

[0140] “烷基”是指脂族烃基团。提及烷基包括“饱和的烷基”和/或“不饱和的烷基”。烷基基团,无论是饱和的还是不饱和的,包括支链基团、直链基团或环状基团。仅作为示例,烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基。在一些实施例中,烷基包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。“低级烷基”是 $C_1-C_6$ 烷基。“杂烷基”用连接有适当数量的氢原子的杂原子(例如,到NH基团或O基团的 $CH_2$ 基团)取代烷基的任何一个碳。

[0141] 术语“亚烷基”是指二价烷基自由基。上述任何一种单价烷基基团都可以通过从烷基中提取第二个氢原子而成为亚烷基。在一个方面中,烯烃是 $C_1-C_{10}$ 亚烷基。在另一个方面中,亚烷基是 $C_1-C_6$ 亚烷基。典型的亚烷基包括但不限于, $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 等。

[0142] “烷氧基”是指(烷基)O-基团,其中烷基如本文所定义。

[0143] 术语“烷基胺”是指-N(烷基) $_x$ H $_y$ 基团,其中烷基如本文所定义,并且x和y选自x=1, y=1和x=2, y=0的群组。当x=2时,烷基与它们所连接的氮一起任选地形成环状环体系。

[0144] “酰胺”是具有式-C(O)NHR或-NHC(O)R的化学部分,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环族(通过环碳键合)。

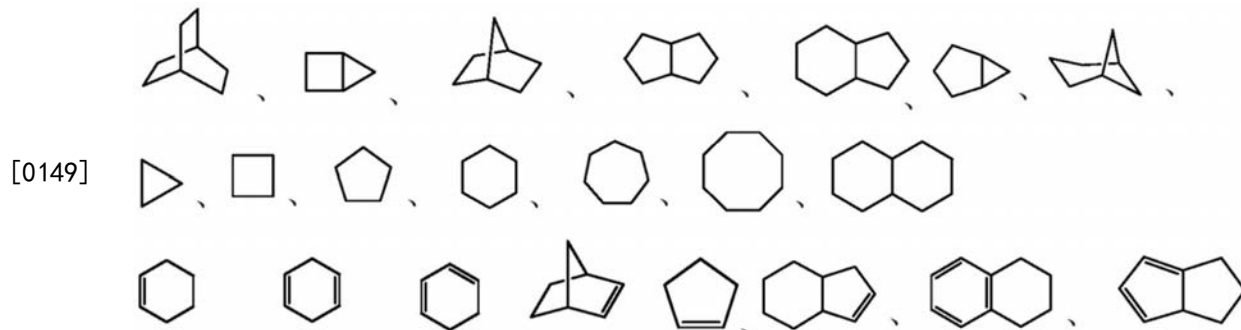
[0145] 术语“酯”是指化学式为-C(=O)OR的化学部分,其中R选自由烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环族组成的群组。

[0146] 如本文所使用的,术语“芳基”是指芳香环,其中形成环的每个原子是碳原子。本文所述的芳基环包括具有五个、六个、七个、八个、九个或超过九个碳原子的环。芳基任选地被取代。芳基的示例包括但不限于苯基和萘基。

[0147] 术语“芳族”是指具有包含 $4n+2\pi$ 个电子的离域 $\pi$ 电子体系的平面环,其中n是整数。芳香环可以由五个、六个、七个、八个、九个、十个或超过十个原子形成。芳族化合物任选地被取代。术语“芳族”包括碳环芳基(“芳基”,例如苯基)和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳

族”) (例如吡啶)。所述术语包括单环或稠环多环 (即共享相邻碳原子对的环) 基团。

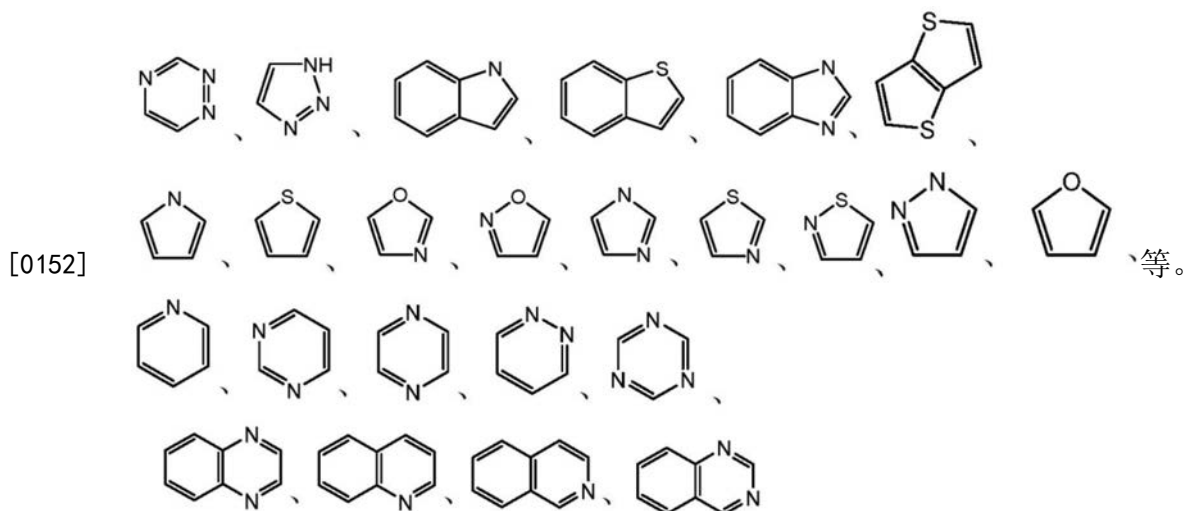
[0148] 术语“环烷基”是指单环或多环非芳族自由基, 其中形成环的每个原子 (即骨架原子) 是碳原子。在各种实施例中, 环烷基是饱和的或部分不饱和的。在一些实施例中, 环烷基与芳香环稠合。环烷基包括具有3至10个环原子的基团。环烷基的说明性示例包括但不限于以下部分:



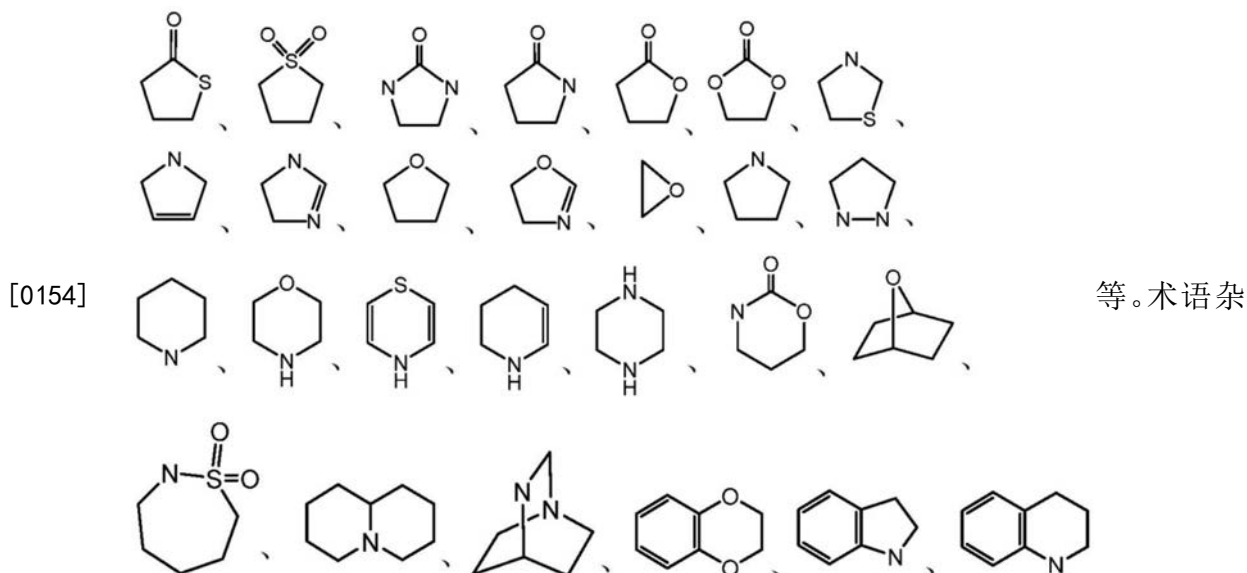
等。单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0150] 术语“杂环”是指包含1-4个杂环原子的杂芳族和杂脂环基团, 每个杂环原子选自O、S和N。在某些情况下, 每个杂环基团在其环体系中具有4-10个原子, 并且条件是所述基团的环不包含两个相邻的O或S原子。非芳族杂环基团包括在其环体系中具有3个原子的基团, 但是芳族杂环基团必须在其环体系中具有至少5个原子。杂环基团包括苯并稠环体系。3元杂环基团的示例是氮丙啶基 (衍生自氮丙啶)。4元杂环基团的示例是氮杂环丁烷基 (azetidiny) (衍生自氮杂环丁烷 (azetidine))。5元杂环基团的示例是噻唑基。6元杂环基团的示例是吡啶基。10元杂环基团的示例是喹啉基。非芳族杂环基团的示例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶基 (piperidino)、吗啉基、硫代吗啉基、噻唞烷基 (thioxanyl)、哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基 (azetidiny)、氧杂环丁烷基 (oxetanyl)、硫代环丁烷基 (thietanyl)、高哌啶基 (homopiperidiny)、氧杂环庚烷基 (oxepanyl)、硫杂环庚烷基 (thiepanyl)、氧氮杂卓基 (oxazepiny)、二氮杂卓基 (diazepiny)、硫氮杂卓基 (thiazepiny)、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯基、3-吡咯基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧戊烷基、吡啶基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基 (dithiolanyl)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡啶基、咪唑基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、3H-吡啶基和喹啉基。芳族杂环基团的示例是吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吡啶基、吡啶基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啉基、萘啶基和呋喃吡啶基。

[0151] 术语“杂芳基”或者可替代地“杂芳族”是指包括一或多个选自氮、氧和硫的杂环原子的芳基。含N的“杂芳族”或“杂芳基”部分是指其中环的至少一个骨架原子是氮原子的芳族基团。在某些实施例中, 杂芳基是单环的或多环的。杂芳基的说明性示例包括以下部分:



[0153] “杂脂环族 (heteroalicyclic)” 基团或“杂环 (heterocyclo)” 基团是指环烷基, 其中至少一个骨架环原子是选自氮、氧和硫的杂原子。在各种实施例中, 自由基是芳基或杂芳基。杂环基团 (也被称为非芳族杂环) 的说明性示例包括:



脂环族也包括碳水化合物的所有环形式, 包括但不限于单糖、二糖和寡糖。

[0155] 术语“卤代 (halo)” 或者可替代地“卤素 (halogen)” 是指氟代、氯代、溴代和碘代。

[0156] 术语“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括被一或多个卤素取代的烷基和烷氧基结构。在实施例中, 在多于一个的卤素被包括在基团中的情况下, 卤素是相同的或它们是不同的。术语“氟烷基”和“氟烷氧基”分别包括卤代烷基和卤代烷氧基, 其中卤代是氟。

[0157] 术语“杂烷基”包括任选取代的烷基、烯基和炔基自由基, 它们具有一或多个骨架链原子, 所述骨架链原子选自除碳以外的原子, 例如氧、氮、硫、磷、硅或其组合。在某些实施例中, 杂原子位于杂烷基的任何内部位置。示例包括但不限于  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$  和  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。在一些实施例中, 多达两个杂原子是连续的, 诸如作为示例,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  和  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0158] “氰基”是指-CN基团。

[0159] “异氰酸根”基团是指-NCO基团。

[0160] “硫氰酸根”基团是指-CNS基团。

[0161] “异硫氰酸根”基团是指-NCS基团。

[0162] “烷酰基氧基 (Alkoyloxy)”是指RC(=O)O-基团。

[0163] “烷酰基”是指RC(=O)-基团。

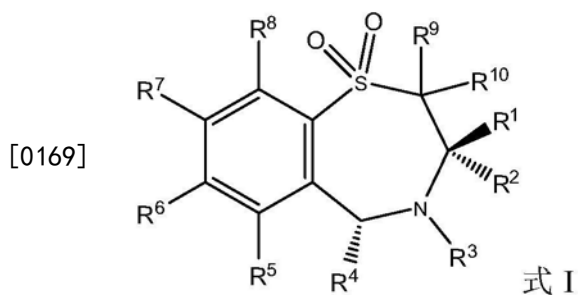
[0164] 如本文使用的术语“调节”指的是对(例如,增加、增强或保持某一水平)具有一些影响。

[0165] 术语“任选取代的”或“取代的”是指所提及的基团可以被一或多个附加基团取代,所述附加基团单独地且独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>杂脂环族、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、芳烷氧基、芳基烷基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、芳硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚砷、芳基亚砷、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基砷、芳基砷、氰基、卤代、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>酰基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>酰氧基、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基和氨基,包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基以及其受保护的衍生物。作为示例,任选取代的基团可以是L<sup>s</sup>R<sup>s</sup>,其中每个L<sup>s</sup>独立地选自键、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、S(=O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(=O)<sub>2</sub>-、-OC(=O)NH-、-NHC(=O)O-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-或-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基)-;每个R<sup>s</sup>独立地选自H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、杂芳基、芳基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基。任选取代的非芳族基团可以被一或多个氧代(=O)取代。可以形成上述取代基的保护衍生物的保护基团是本领域技术人员已知的,并且可以在上述参考文献诸如格林(Greene)和Wuts中找到。在一些实施例中,本文所述的烷基基团任选地被连接至两个相邻碳原子的O取代(即形成环氧化物)。

[0166] ASBT抑制剂

[0167] 在本发明的方法的各种实施例中,向受试者施用ASBT抑制剂。ASBT抑制剂(ASBTI)减少或抑制胆汁酸在远端胃肠道(GI)(包括远端回肠、结肠和/或直肠)中的再循环。抑制顶端钠依赖性胆汁酸转运中断了胆汁酸的肠肝循环,并且导致更多的胆汁酸在粪便中排出,参见图1,导致系统胆汁酸水平降低,从而减轻胆汁酸介导的肝损害和相关的影响和并发症。在某些实施例中,ASBTI被全身吸收。在某些实施例中,ASBTI不被全身吸收。在一些实施例中,本文所述的ASBTI被修饰或取代(例如,用-L-K基团)为非系统性的。在某些实施例中,任何ASBT抑制剂被一或多个带电荷的基团(例如,K)和任选地一或多个接头(例如,L)修饰或取代,其中L和K如本文所定义。

[0168] 在一些实施例中,适合于本文所述方法的ASBTI是式I的化合物:



[0170] 其中:

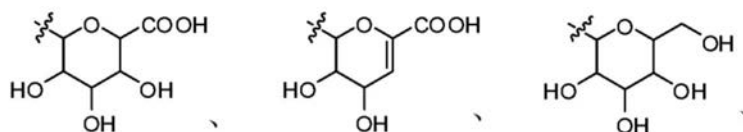
[0171] R<sup>1</sup>是直链C<sub>1-6</sub>烷基;

[0172]  $R^2$ 是直链 $C_{1-6}$ 烷基;

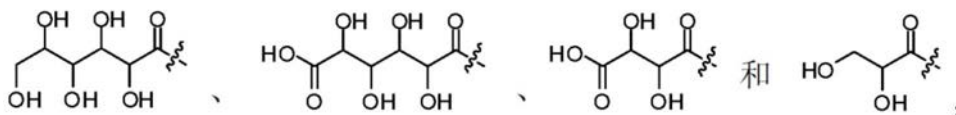
[0173]  $R^3$ 是氢或基团 $OR^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 是氢、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基羰基;

[0174]  $R^4$ 是吡啶基或任选取代的苯基或 $-L_z-K_z$ ;其中 $z$ 是1、2或3;每个 $L$ 独立地是取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;每个 $K$ 是阻止全身吸收的部分;

[0175]  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 相同或不同,并且各自选自氢、卤素、氰基、 $R^5$ -乙炔化物、 $OR^{15}$ 、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $COR^{15}$ 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 $OCF_3$ 、 $OCN$ 、 $SCN$ 、 $NHCN$ 、 $CH_2OR^{15}$ 、 $CHO$ 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2R^{15}$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 $OCH_2OR^{15}$ 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ 和 $-W-R^{31}$ ,其中 $W$ 是 $O$ 或 $NH$ 并且 $R^{31}$ 选自

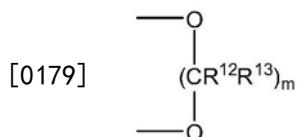


[0176]



[0177] 其中 $p$ 是1-4的整数, $n$ 是0-3的整数,并且 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 独立地选自氢和任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或者

[0178]  $R^6$ 和 $R^7$ 连接以形成基团



[0180] 其中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 如上文所定义,并且 $m$ 是1或2;并且

[0181]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 相同或不同,并且各自选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;以及

[0182] 其盐、溶剂化物和生理功能衍生物。

[0183] 在所述方法的一些实施例中,式I的化合物是这样的化合物

[0184] 其中

[0185]  $R^1$ 是直链 $C_{1-6}$ 烷基;

[0186]  $R^2$ 是直链 $C_{1-6}$ 烷基;

[0187]  $R^3$ 是氢或基团 $OR^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 是氢、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基羰基;

[0188]  $R^4$ 是任选取代的苯基;

[0189]  $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^8$ 独立地选自氢、任选地被氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、卤素或羟基;

[0190]  $R^7$ 选自卤素、氰基、 $R^{15}$ -乙炔化物、 $OR^{15}$ 、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $COR^{15}$ 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 $OCF_3$ 、 $OCN$ 、 $SCN$ 、 $HNCN$ 、 $CH_2OR^{15}$ 、 $CHO$ 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2R^{15}$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 $OCH_2OR^{15}$ 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_pR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ;

[0191] 其中 $n$ 、 $p$ 和 $R^{12}$ 至 $R^{15}$ 如上文所定义;

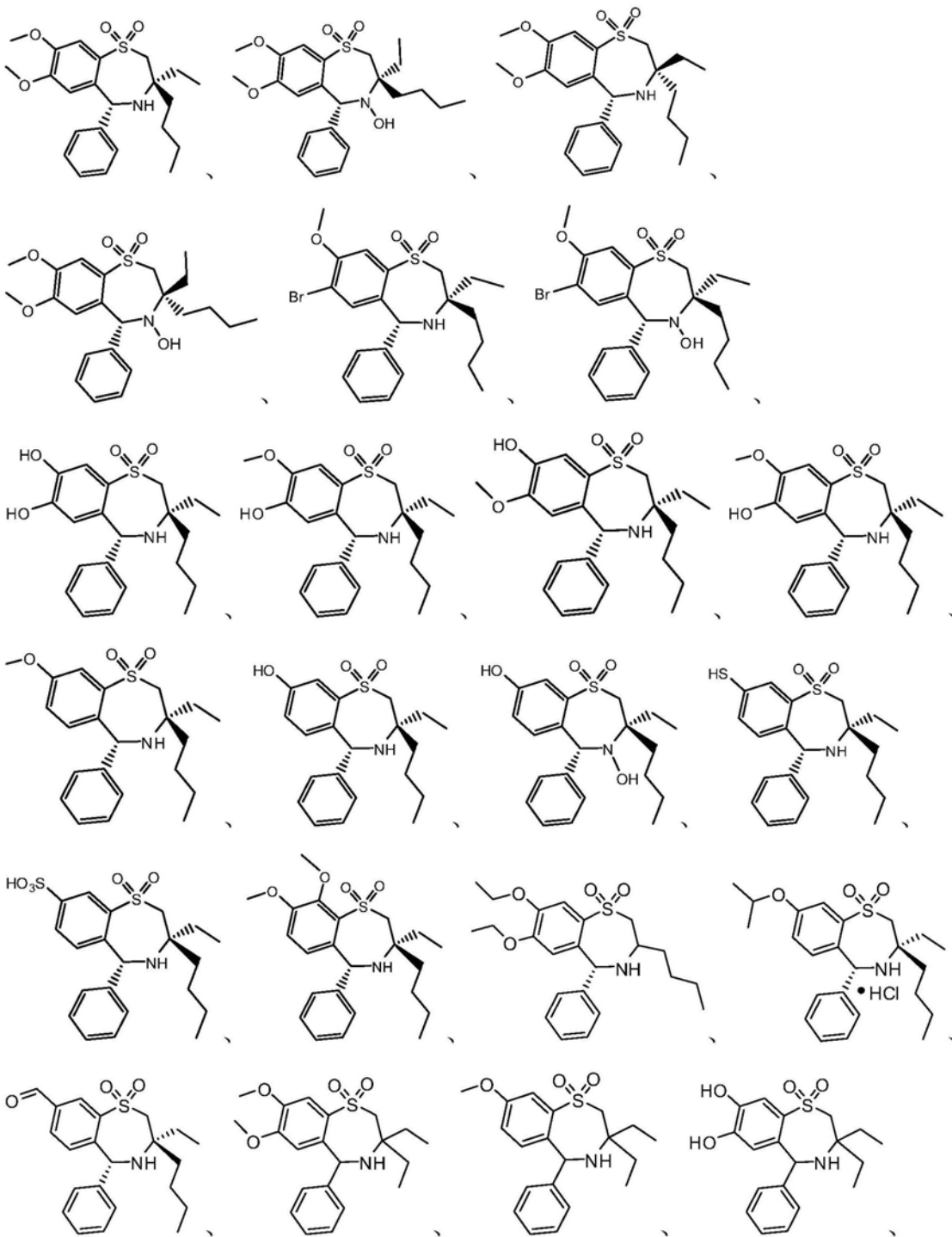
- [0192] 条件是 $R^5$ 至 $R^8$ 中的至少两个不是氢;以及
- [0193] 其盐、溶剂化物和生理功能衍生物。
- [0194] 在本文所述方法的一些实施例中,式I的化合物是这样的化合物
- [0195] 其中
- [0196]  $R^1$ 是直链 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0197]  $R^2$ 是直链 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0198]  $R^3$ 是氢或基团 $OR^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 是氢、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基羰基;
- [0199]  $R^4$ 是未取代的苯基;
- [0200]  $R^5$ 是氢或卤素;
- [0201]  $R^6$ 和 $R^8$ 独立地选自氢、任选地被氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、卤素或羟基;
- [0202]  $R^7$ 选自 $OR^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $OCOR^{15}$ 、 $OCF_3$ 、 $OCN$ 、 $SCN$ 、 $CHO$ 、 $OCH_2OR^{15}$ 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ,其中 $p$ 是1-4的整数, $n$ 是0-3的整数,并且 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 独立地选自氢和任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0203]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 相同或不同,并且各自选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;以及
- [0204] 其盐、溶剂化物和生理功能衍生物。
- [0205] 在所述方法的一些实施例中,其中式I的化合物是这样的化合物
- [0206] 其中
- [0207]  $R^1$ 是甲基、乙基或正丙基;
- [0208]  $R^2$ 是甲基、乙基、正丙基、正丁基或正戊基;
- [0209]  $R^3$ 是氢或基团 $OR^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 是氢、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基羰基;
- [0210]  $R^4$ 是未取代的苯基;
- [0211]  $R^5$ 是氢;
- [0212]  $R^6$ 和 $R^8$ 独立地选自氢、任选地被氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、卤素或羟基;
- [0213]  $R^7$ 选自 $OR^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $OCOR^{15}$ 、 $OCF_3$ 、 $OCN$ 、 $SCN$ 、 $CHO$ 、 $OCH_2OR^{15}$ 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ,其中 $p$ 是1-4的整数, $n$ 是0-3的整数,并且 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 独立地选自氢和任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0214]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 相同或不同,并且各自选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;以及其盐、溶剂化物和生理功能衍生物。
- [0215] 在所述方法的一些实施例中,式I的化合物是这样的化合物
- [0216] 其中
- [0217]  $R^1$ 是甲基、乙基或正丙基;
- [0218]  $R^2$ 是甲基、乙基、正丙基、正丁基或正戊基;
- [0219]  $R^3$ 是氢或基团 $OR^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 是氢、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基羰基;
- [0220]  $R^4$ 是未取代的苯基;
- [0221]  $R^5$ 是氢;
- [0222]  $R^6$ 是 $C_{1-4}$ 烷氧基、卤素或羟基;
- [0223]  $R^7$ 是 $OR^{15}$ ,其中 $R^{15}$ 是氢或任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0224]  $R^8$ 是氢或卤素;
- [0225]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 相同或不同,并且各自选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;以及其盐、溶剂化物和生理功能

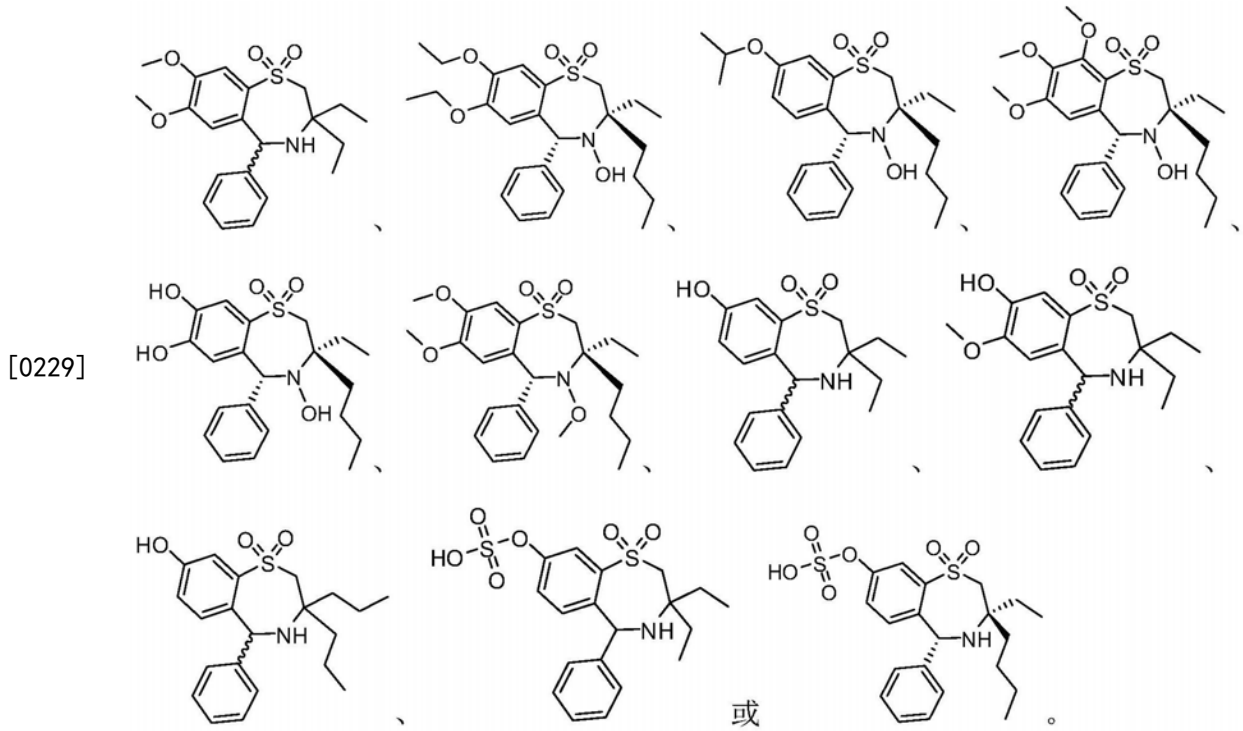
衍生物。

[0226] 在所述方法的一些实施例中,式I的化合物是(3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓(benzothiazepine)1,1-二氧化物;(3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-4-醇1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-4-醇1,1-二氧化物;(3R,5R)-7-溴-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物;(3R,5R)-7-溴-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-4-醇1,1-二氧化物;(3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-7,8-二醇1,1-二氧化物;(3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-7-醇1,1-二氧化物;(3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-8-醇1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-8-醇1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-4,8-二醇;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-8-磺醇1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-8-磺酸1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8,9-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物;(3R,5R)-3-丁基-7,8-二乙氧基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-8-乙氧基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-异丙氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物盐酸盐;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-8-甲醛-1,1-二氧化物;3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物;3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物;3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-4,8-二醇1,1-二氧化物;(RS)-3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-4-羟基-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-8-乙氧基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-4-醇-1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-异丙氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-4-醇1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8,9-三甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-4-醇1,1-二氧化物;(3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-4,7,8-三醇1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-4,7,8-三甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物;3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-8-醇1,1-二氧化物;3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-8-醇1,1-二氧化物;3,3-二丁基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-8-醇1,1-二氧化物;(±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-1,1-二氧代-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-8-基硫酸氢盐;或3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-1,1-二氧代-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓-8-基硫酸氢盐。

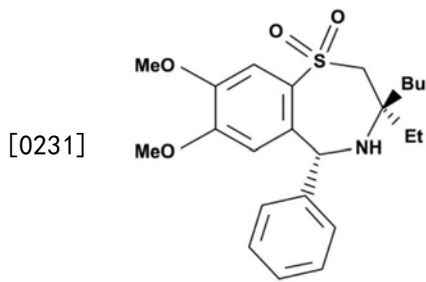
[0227] 在一些实施例中,式I的化合物是

[0228]

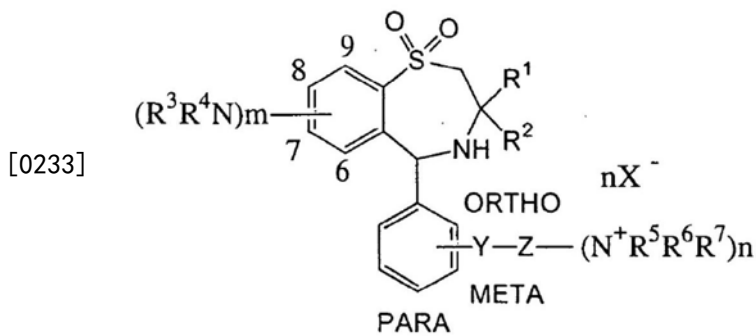




[0230] 在所述方法的一些实施例中,式I的化合物是

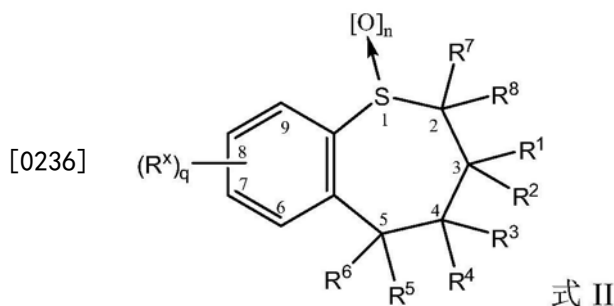


[0232] 在一些实施例中,式I的化合物不是如下所示的结构:



[0234] 其中m代表1或2的整数,并且可以相互不同的R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自代表具有1至5个碳原子的烷基。

[0235] 在一些实施例中,适合于本文所述方法的ASBTI是式II的化合物



[0237] 其中：

[0238] q是1到4的整数；

[0239] n是0到2的整数；

[0240] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自由以下组成的群组：H、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基、烷硫基、(聚烷基)芳基和环烷基，

[0241] 其中烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基、烷硫基、(聚烷基)芳基和环烷基任选地被一或多个选自由以下组成的群组的取代基取代：OR<sup>9</sup>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>R<sup>w</sup>A<sup>-</sup>、SR<sup>9</sup>、S<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>A<sup>-</sup>、P<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>A<sup>-</sup>、S(O)R<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、CN、卤素、氧代和CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

[0242] 其中烷基、烯基、炔基、烷芳基、烷氧基、烷氧基烷基、(聚烷基)芳基和环烷基任选地具有一或多个被O、NR<sup>9</sup>、N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>A<sup>-</sup>、S、SO、SO<sub>2</sub>、S<sup>+</sup>R<sup>9</sup>A<sup>-</sup>、P<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>A<sup>-</sup>或亚苯基取代的碳，

[0243] 其中R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>w</sup>独立地选自由以下组成的群组：H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基(ammoniumalkyl)、芳烷基和烷基铵烷基；或者

[0244] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的碳一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基；

[0245] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自由以下组成的群组：H、烷基、烯基、炔基、酰氧基、芳基、杂环、OR<sup>9</sup>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、SR<sup>9</sup>、S(O)R<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>和SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>，其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>如上定义；或者

[0246] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>一起是=O、=NOR<sup>11</sup>、=S、=NNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、=NR<sup>9</sup>或=CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>，

[0247] 其中R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>独立地选自由以下组成的群组：H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、碳烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、OR<sup>9</sup>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、SR<sup>9</sup>、S(O)R<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、CN、卤素、氧代和CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>如上定义，条件是R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>都不能是OH、NH<sub>2</sub>和SH，或者

[0248] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们所连接的氮或碳原子一起形成环状环；

[0249] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自由以下组成的群组：H、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环、季杂芳基、OR<sup>9</sup>、SR<sup>9</sup>、S(O)R<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>和-L<sub>z</sub>-K<sub>z</sub>；

[0250] 其中z是1、2或3；每个L独立地是取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；每个K是阻止全身吸收的部分；

[0251] 其中烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环和季杂芳基可以被一或多个独立地选自由以下组成的群组的取代基取代：烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、R<sup>15</sup>、OR<sup>13</sup>、OR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、SR<sup>13</sup>、S(O)R<sup>13</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>13</sup>、NR<sup>13</sup>OR<sup>14</sup>、NR<sup>13</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、CN、OM、SO<sub>2</sub>OM、SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、C(O)OM、CR<sup>13</sup>、P(O)R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、P<sup>+</sup>R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>A<sup>-</sup>、P(OR<sup>13</sup>)OR<sup>14</sup>、S<sup>+</sup>R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>A<sup>-</sup>和N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>A<sup>-</sup>，

[0252] 其中:

[0253]  $A^-$  是药学上可接受的阴离子, 并且M是药学上可接受的阳离子, 所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可以进一步被一或多个选自以下组成的群组的取代基取代:  $OR^7$ 、 $NR^7R^8$ 、 $S(O)R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_3R^7$ 、 $CO_2R^7$ 、CN、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$  和  $P(O)(OR^7)OR^8$ , 并且

[0254] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可以任选地具有一或多个被O、 $NR^7$ 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、S、SO、 $SO_2$ 、 $S^+R^7A^-$ 、 $PR^7$ 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$  或亚苯基取代的碳, 并且 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  和  $R^{15}$  独立地选自以下组成的群组: 氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和 -G-T-V-W,

[0255] 其中烷基、烯基、炔基、芳烷基、杂环和聚烷基任选地具有一或多个被O、 $NR^9$ 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 $SO_2$ 、 $S^+R^9A^-$ 、PR、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、亚苯基、碳水化合物、 $C_2$ - $C_7$ 多元醇、氨基酸、肽或多肽取代的碳, 并且

[0256] G、T和V各自独立地是键、-O-、-S-、-N(H)-、取代或未取代的烷基、-O-烷基、-N(H)-烷基、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)-、-N(H)C(O)N(H)-、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的烯基烷基、炔基烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的羧基烷基、取代或未取代的碳烷氧基烷基或取代或未取代的环烷基, 并且

[0257] W是季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $OS(O)_2OM$  或  $S^+R^9R^{10}A^-$ , 并且

[0258]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$  和  $R^{15}$  任选地被一或多个选自以下组成的群组的基团取代: 磺基烷基、季杂环、季杂芳基、 $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_3R^9$ 、氧代、 $CO_2R^9$ 、CN、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 $SO_2OM$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$  和  $C(O)OM$ ,

[0259] 其中 $R^{16}$ 和 $R^{17}$ 独立地选自构成 $R^9$ 和M的取代基; 或者

[0260]  $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 与它们所连接的氮原子一起形成环状环; 并且

[0261] 选自以下组成的群组: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳烷基; 并且

[0262]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地选自氢和烷基组成的群组; 并且

[0263] 一或多个 $R^x$ 独立地选自以下组成的群组: H、烷基、烯基、炔基、聚烷基、酰氧基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环、杂芳基、聚醚、季杂环、季杂芳基、 $OR^{13}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $SO_3R^{13}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $CO_2R^{13}$ 、CN、OM、 $SO_2OM$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 $COR^{13}$ 、 $OR^{18}$ 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}R^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、氨基酸、肽、多肽和碳水化合物,

[0264] 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、聚烷基、杂环、酰氧基、芳烷基、卤代烷基、聚醚、季杂环和季杂芳基可以进一步被 $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_3R^9$ 、氧代、 $CO_2R^9$ 、CN、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 $SO_2OM$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$  或  $C(O)M$  取代, 并且

[0265] 其中 $R^{18}$ 选自以下组成的群组: 酰基、芳基烷氧基羰基、芳烷基、杂环、杂芳基、烷基,

[0266] 其中酰基、芳基烷氧基羰基、芳烷基、杂环、杂芳基、烷基、季杂环和季杂芳基任选地被一或多个选自自由以下组成的群组的取代基取代： $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_3R^9$ 、氧代、 $CO_3R^9$ 、 $CN$ 、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 $SO_3R^9$ 、 $SO_2OM$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 和 $C(O)OM$ ，

[0267] 其中在 $R^x$ 中，一或多个碳任选地被 $O$ 、 $NR^{13}$ 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 $PR^{13}$ 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、亚苯基、氨基酸、肽、多肽、碳水化合物、聚醚或聚烷基取代，

[0268] 其中在所述聚烷基、亚苯基、氨基酸、肽、多肽和碳水化合物中，一或多个碳任选地被 $O$ 、 $NR^9$ 、 $R^9R^{10}A^-$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $S^+R^9A^-$ 、 $PR^9$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 或 $P(O)R^9$ 取代；

[0269] 其中季杂环和季杂芳基任选地被一或多个选自自由以下组成组成的群组的基团取代：烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳烷基、卤素、氧代、 $OR^{13}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $SO_3R^{13}$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CN$ 、 $OM$ 、 $SO_2OM$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $COR^{13}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ，

[0270] 条件是 $R^5$ 和 $R^6$ 都不能是氢或 $SH$ ；

[0271] 条件是当 $R^5$ 或 $R^6$ 是苯基时， $R^1$ 或 $R^2$ 中只有一个是 $H$ ；

[0272] 条件是当 $q=1$ 且 $R^x$ 是苯乙烯基、苯胺基(anilido)或苯胺羰基时， $R^5$ 或 $R^6$ 中只有一个是烷基；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0273] 在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是这样的化合物

[0274] 其中

[0275]  $q$ 是1到4的整数；

[0276]  $n$ 是2；

[0277]  $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自自由以下组成的群组： $H$ 、烷基、烷氧基、二烷基氨基和烷硫基，

[0278] 其中烷基、烷氧基、二烷基氨基和烷硫基任选地被一或多个选自自由以下组成的群组的取代基取代： $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SR^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $CO_2R^9$ 、 $CN$ 、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ ；

[0279] 每个 $R^9$ 和 $R^{10}$ 各自独立地选自自由以下组成的群组： $H$ 、烷基、环烷基、芳基、酰基、杂环和芳烷基；

[0280]  $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自自由以下组成的群组： $H$ 、烷基、酰氧基、 $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SR^9$ 和 $SO_2R^9$ ，其中 $R^9$ 和 $R^{10}$ 如上定义；

[0281]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地选自自由以下组成的群组： $H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、碳烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、 $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_3R^9$ 、 $CO_2R^9$ 、 $CN$ 、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ ，其中 $R^9$ 和 $R^{10}$ 如上定义，条件是 $R^3$ 和 $R^4$ 都不能是 $OH$ 、 $NH_2$ 和 $SH$ ，或者

[0282]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 与它们所连接的氮或碳原子一起形成环状环；

[0283]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自自由以下组成的群组： $H$ 、烷基、芳基、环烷基、杂环和 $-L_z-K_z$ ；

[0284] 其中 $z$ 是1或2；每个 $L$ 独立地是取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；每个 $K$ 是阻止全身吸收的部分；

[0285] 其中烷基、芳基、环烷基和杂环可以被一或多个独立地选自自由以下组成的群组的取代基取代：烷基、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 $OR^{13}$ 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $SR^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CN$ 、 $OM$ 和 $CR^{13}$ ，

[0286] 其中：

[0287]  $A^-$  是药学上可接受的阴离子，并且M是药学上可接受的阳离子；

[0288]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 独立地选自由以下组成的群组：氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基和季杂芳基烷基，其中 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 任选地被一或多个选自由以下组成的群组的基团取代：季杂环、季杂芳基、 $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_3R^9$ 、氧代、 $CO_2R^9$ 、CN、卤素和 $CONR^9R^{10}$ ；或者

[0289]  $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 与它们所连接的氮原子一起形成环状环；并且

[0290] 选自由以下组成的群组：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳烷基；并且

[0291]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地选自由氢和烷基组成的群组；并且

[0292] 一或多个 $R^x$ 独立地选自由以下组成的群组：H、烷基、酰氧基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环、杂芳基、 $OR^{13}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $CO_2R^{13}$ 、CN、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 和 $COR^{13}$ ；

[0293] 条件是 $R^5$ 和 $R^6$ 都不能是氢；

[0294] 条件是当 $R^5$ 或 $R^6$ 是苯基时， $R^1$ 或 $R^2$ 中只有一个是H；

[0295] 条件是当 $q=1$ 且 $R^x$ 是苯乙烯基、苯胺基或苯胺羰基时， $R^5$ 或 $R^6$ 中只有一个是烷基；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0296] 在一些实施例中，式II的化合物是这样的化合物，其中

[0297]  $q$ 是1；

[0298]  $n$ 是2；

[0299]  $R^x$ 是 $N(CH_3)_2$ ；

[0300]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地是H；

[0301]  $R^1$ 和 $R^2$ 是烷基；

[0302]  $R^3$ 是H，并且 $R^4$ 是OH；

[0303]  $R^5$ 是氢，并且 $R^6$ 选自由以下组成的群组：烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环、季杂芳基、 $OR^9$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_3R^9$ 和 $-L_z-K_z$ ；

[0304] 其中 $z$ 是1、2或3；每个L独立地是取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；每个K是阻止全身吸收的部分；

[0305] 其中烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环和季杂芳基可以被一或多个独立地选自由以下组成的群组的取代基取代：烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 $R^{15}$ 、 $OR^{13}$ 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $SO_3R^{13}$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $CO_2R^{13}$ 、CN、OM、 $SO_2OM$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $CR^{13}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ，

[0306] 其中 $A^-$ 是药学上可接受的阴离子，并且M是药学上可接受的阳离子，所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可以进一步被一或多个选自由以下组成的群组的取代基取代： $OR^7$ 、 $NR^7R^8$ 、 $S(O)R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_3R^7$ 、 $CO_2R^7$ 、CN、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 和 $P(O)(OR^7)OR^8$ ，并且

[0307] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可以任选地具有一或多个被O、NR<sup>7</sup>、N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>A<sup>-</sup>、S、SO、SO<sub>2</sub>、S<sup>+</sup>R<sup>7</sup>A<sup>-</sup>、PR<sup>7</sup>、P(O)R<sup>7</sup>、P<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>A<sup>-</sup>或亚苯基取代的碳,并且R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>独立地选自自由以下组成的群组:氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和-G-T-V-W,

[0308] 其中烷基、烯基、炔基、芳烷基、杂环和聚烷基任选地具有一或多个被O、NR<sup>9</sup>、N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>A<sup>-</sup>、S、SO、SO<sub>2</sub>、S<sup>+</sup>R<sup>9</sup>A<sup>-</sup>、PR、P<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>A<sup>-</sup>、P(O)R<sup>9</sup>、亚苯基、碳水化合物、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>多元醇、氨基酸、肽或多肽取代的碳,并且

[0309] G、T和V各自独立地是键、-O-、-S-、-N(H)-、取代或未取代的烷基、-O-烷基、-N(H)-烷基、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)-、-N(H)C(O)N(H)-、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的烯基烷基、炔基烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的羧基烷基、取代或未取代的碳烷氧基烷基或取代或未取代的环烷基,并且

[0310] W是季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>A<sup>-</sup>、P<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>A<sup>-</sup>、OS(O)<sub>2</sub>OM或S<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>A<sup>-</sup>,并且

[0311] R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自自由以下组成的群组:H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳烷基和烷基铵烷基;

[0312] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>独立地选自自由以下组成的群组:H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、碳烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、OR<sup>9</sup>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、SR<sup>9</sup>、S(O)R<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、CN、卤素、氧代和CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>如上定义,条件是R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>都不能是OH、NH<sub>2</sub>和SH,或者

[0313] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们所连接的氮或碳原子一起形成环状环;

[0314] R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>任选地被一或多个选自自由以下组成的群组的基团取代:磺基烷基、季杂环、季杂芳基、OR<sup>9</sup>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>A<sup>-</sup>、SR<sup>9</sup>、S(O)R<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>、氧代、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、CN、卤素、CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、SO<sub>2</sub>OM、SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、PO(OR<sup>16</sup>)OR<sup>17</sup>、P<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>A<sup>-</sup>、S<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>A<sup>-</sup>和C(O)OM,

[0315] 其中R<sup>16</sup>和R<sup>17</sup>独立地选自构成R<sup>9</sup>和M的取代基;或者

[0316] R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>与它们所连接的氮原子一起形成环状环;并且选自自由以下组成的群组:烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳烷基;

[0317] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0318] 在一些实施例中,式II的化合物是这样的化合物,其中

[0319] q是1;

[0320] n是2;

[0321] R<sup>x</sup>是N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

[0322] R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>独立地是H;

[0323] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0324] R<sup>3</sup>是H,并且R<sup>4</sup>是OH;

[0325] R<sup>5</sup>是H,并且R<sup>6</sup>被一或多个取代基取代,所述取代基独立地选自自由以下组成的群组:烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、R<sup>15</sup>、OR<sup>13</sup>、OR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、SR<sup>13</sup>、S(O)R<sup>13</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>13</sup>、NR<sup>13</sup>OR<sup>14</sup>、NR<sup>13</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、CN、OM、SO<sub>2</sub>OM、SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、C(O)OM、CR<sup>13</sup>、P(O)R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、P<sup>+</sup>R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>A<sup>-</sup>、P(OR<sup>13</sup>)

$OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ ，

[0326] 其中 $A^-$ 是药学上可接受的阴离子，并且 $M$ 是药学上可接受的阳离子，所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可以进一步被一或多个选自以下组成的群组的取代基取代： $OR^7$ 、 $NR^7R^8$ 、 $S(O)R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_3R^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $CN$ 、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 和 $P(O)(OR^7)OR^8$ ，并且

[0327] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可以任选地具有一或多个被 $O$ 、 $NR^7$ 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $S^+R^7A^-$ 、 $PR^7$ 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 或亚苯基取代的碳，并且 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 独立地选自以下组成的群组：氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和-G-T-V-W，

[0328] 其中烷基、烯基、炔基、芳烷基、杂环和聚烷基任选地具有一或多个被 $O$ 、 $NR^9$ 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $S^+R^9A^-$ 、 $PR$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、亚苯基、碳水化合物、 $C_2$ - $C_7$ 多元醇、氨基酸、肽或多肽取代的碳，并且

[0329] G、T和V各自独立地是键、-O-、-S-、-N(H)-、取代或未取代的烷基、-O-烷基、-N(H)-烷基、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)-、-N(H)C(O)N(H)-、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的烯基烷基、炔基烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的羧基烷基、取代或未取代的碳烷氧基烷基或取代或未取代的环烷基，并且

[0330] W是季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $OS(O)_2OM$ 或 $S^+R^9R^{10}A^-$ ，并且

[0331]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自以下组成的群组：H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳烷基和烷基铵烷基；

[0332]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地选自以下组成的群组：H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、碳烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、 $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_3R^9$ 、 $CO_2R^9$ 、 $CN$ 、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ ，其中 $R^9$ 和 $R^{10}$ 如上定义，条件是 $R^3$ 和 $R^4$ 都不能是OH、 $NH_2$ 和SH，或者

[0333]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 与它们所连接的氮或碳原子一起形成环状环；

[0334]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 任选地被一或多个选自以下组成的群组的基团取代：磺基烷基、季杂环、季杂芳基、 $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_3R^9$ 、氧代、 $CO_2R^9$ 、 $CN$ 、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 $SO_2OM$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 和 $C(O)OM$ ，

[0335] 其中 $R^{16}$ 和 $R^{17}$ 独立地选自构成 $R^9$ 和 $M$ 的取代基；或者

[0336]  $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 与它们所连接的氮原子一起形成环状环；并且选自以下组成的群组：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳烷基；

[0337] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0338] 在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是这样的化合物

[0339] 其中

[0340]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自以下组成的群组：H、芳基、杂环、季杂环和季杂芳基，

[0341] 其中芳基、杂芳基、季杂环和季杂芳基任选地被一或多个选自以下组成的群组的基团取代：烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳烷基、卤素、

氧代、 $OR^{13}$ 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $SO_3R^{13}$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CN$ 、 $OM$ 、 $SO_2OM$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $COR^{13}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 和 $-L_z-K_z$ 。

[0342] 在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是这样的化合物

[0343] 其中

[0344]  $R^5$ 或 $R^6$ 是 $-Ar-(R^y)_t$

[0345]  $t$ 是0到5的整数；

[0346]  $Ar$ 选自由以下组成的群组：苯基、噻吩基、吡啶基、哌嗪基、胡椒基、吡咯基、萘基、呋喃基、葱基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、嘧啶基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基和苯并异噻唑基；并且

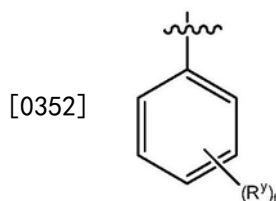
[0347] 一或多个 $R^y$ 独立地选自由以下组成的群组：烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳烷基、卤素、氧代、 $OR^{13}$ 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $SO_3R^{13}$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CN$ 、 $OM$ 、 $SO_2OM$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $COR^{13}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 和 $-L_z-K_z$ ；

[0348] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可以进一步被一或多个选自由以下组成的群组的取代基取代： $OR^{13}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $SO_3R^{13}$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $CO_2R^{13}$ 、 $CN$ 、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 和 $P(O)(OR^7)OR^8$ ，和/或亚苯基；

[0349] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可以任选地具有一或多个被 $O$ 、 $NR^7$ 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $S^+R^7A^-$ 、 $PR^7$ 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 或亚苯基取代的碳。

[0350] 在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是这样的化合物，其中

[0351]  $R^5$ 或 $R^6$ 是



[0353] 在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是其中 $n$ 是1或2的化合物。在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是其中 $R^1$ 和 $R^2$ 独立地是 $H$ 或 $C_{1-7}$ 烷基的化合物。在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是其中每个 $C_{1-7}$ 烷基独立地是乙基、正丙基、正丁基或异丁基的化合物。在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地是 $H$ 或 $OR^9$ 的化合物。在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是其中 $R^9$ 是 $H$ 的化合物。

[0354] 在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是其中一或多个 $R^x$ 位于式II的苯并环的7-、8-或9-位的化合物。在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是其中 $R^x$ 位于式II的苯并环的7位的化合物。在所述方法的一些实施例中，式II的化合物是其中一或多个 $R^x$ 独立地选自 $OR^{13}$ 和 $NR^{13}R^{14}$ 的化合物。

[0355] 在所述方法的一些实施例中,式II的化合物是这样的化合物

[0356] 其中:

[0357] q是1或2;

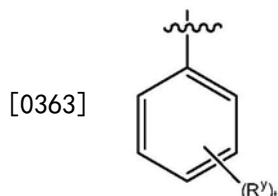
[0358] n是2;

[0359]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自是烷基;

[0360]  $R^3$ 是羟基;

[0361]  $R^4$ 和 $R^6$ 是氢;

[0362]  $R^5$ 具有下式



[0364] 其中

[0365] t是0到5的整数;

[0366] 一或多个 $R^y$ 是 $OR^{13}$ 或 $OR^{13}R^{14}$ ;

[0367]  $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基和季杂芳基烷基;

[0368] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳烷基、杂环和聚烷基任选地具有一或多个被O、 $NR^9$ 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $S^+R^9A^-$ 、 $PR^9$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、亚苯基、碳水化合物、氨基酸、肽或多肽取代的碳;

[0369]  $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 任选地被一或多个独立地选自由以下组成的群组的基团取代:磺基烷基、季杂环、季杂芳基、 $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_3R^9$ 、氧代、 $CO_2R^9$ 、CN、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 $SO_2OM$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 和 $C(O)OM$ ,

[0370] 其中 $A^-$ 是药学上可接受的阴离子,并且M是药学上可接受的阳离子,

[0371]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自由以下组成的群组:H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳烷基和烷基铵烷基;

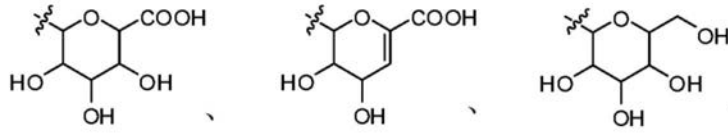
[0372]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地选自由以下组成的群组:H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、碳烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、 $OR^9$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_3R^9$ 、 $CO_2R^9$ 、CN、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ ,其中 $R^9$ 和 $R^{10}$ 如上定义,条件是 $R^3$ 和 $R^4$ 都不能是OH、 $NH_2$ 和SH;或者

[0373]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 与它们所连接的氮或碳原子一起形成环状环;并且

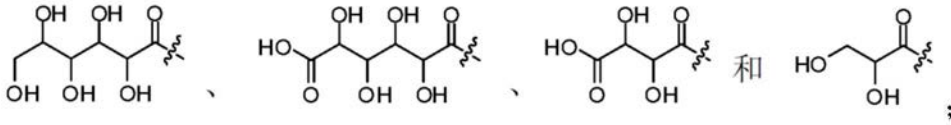
[0374]  $R^{16}$ 和 $R^{17}$ 独立地选自构成 $R^9$ 和M的取代基;

[0375]  $R^7$ 和 $R^8$ 是氢;并且

[0376] 一或多个 $R^x$ 独立地选自由以下组成的群组:烷氧基、烷基氨基和二烷基氨基以及 $-R^{31}$ ,其中W是O或NH,并且 $R^{31}$ 选自

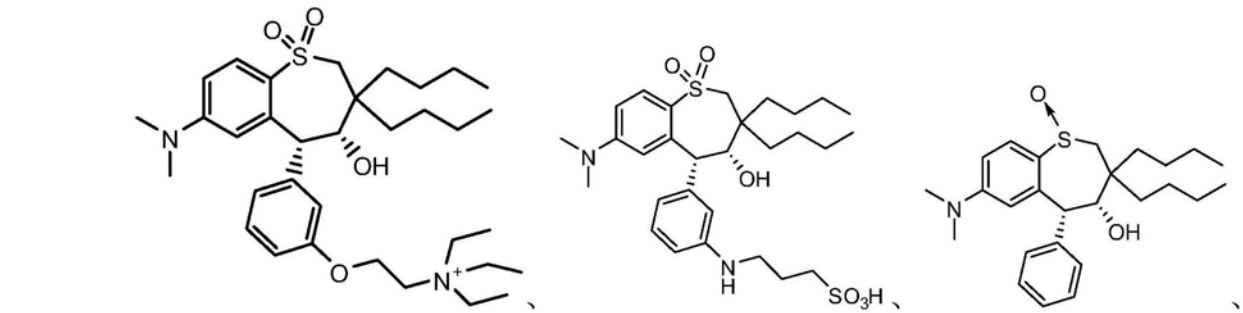
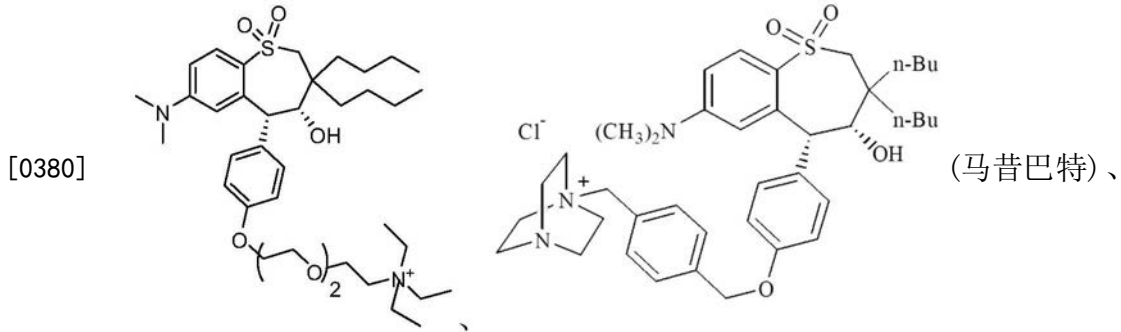


[0377]

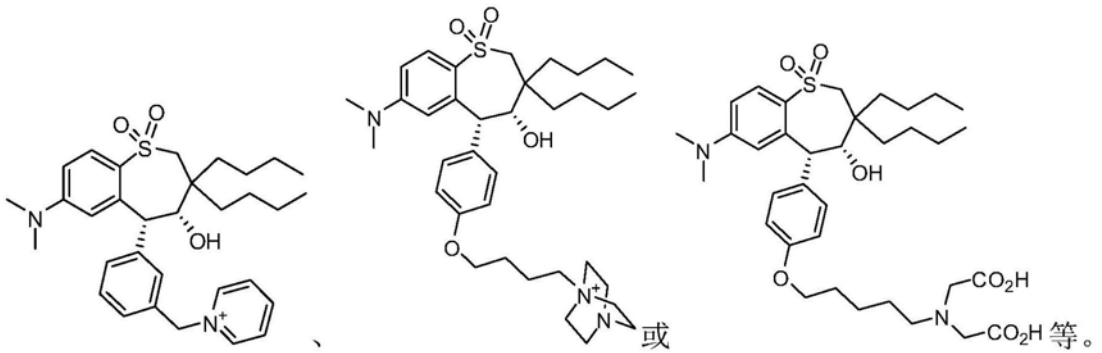


[0378] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

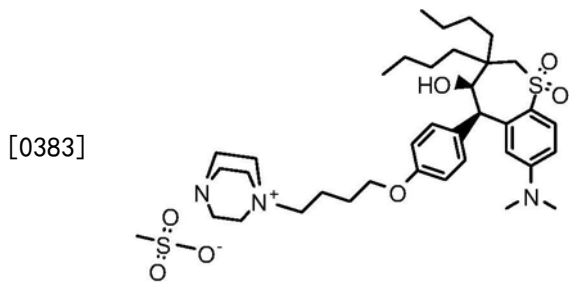
[0379] 在一些实施例中,式II的化合物是



[0381]

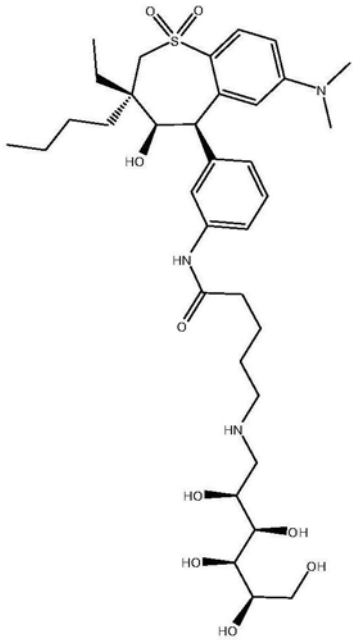


[0382] 在所述方法的一些实施例中,式II的化合物是



[0384] 在某些实施例中,适合于本文所述方法的ASBTI是化合物100C的非系统性类似物。本文提供的某些化合物是被修饰或取代以包含带电荷的基团的化合物100C类似物。在具体实施例中,化合物100C类似物被带电荷的基团修饰或取代,所述带电荷的基团是铵基团(例如,环状或无环铵基团)。在某些实施例中,铵基团是含有季氮的非质子铵基团。

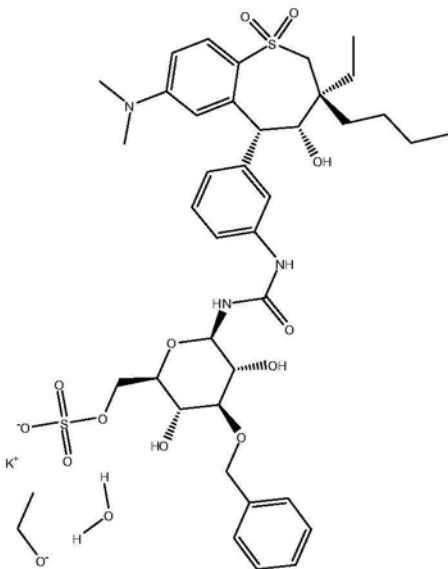
[0385] 在一些实施例中,式II的化合物是



[0386]

[0387] 在一些实施例中,式II的化合物是1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-丁基-7-(二甲基氨基)-3-乙基-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并噁吩-5-基]苯基]氨基]-5-氧代戊基]氨基]-1-脱氧-D-葡糖醇或SA HMR1741(又名BARI-1741)。

[0388] 在一些实施例中,式II的化合物是

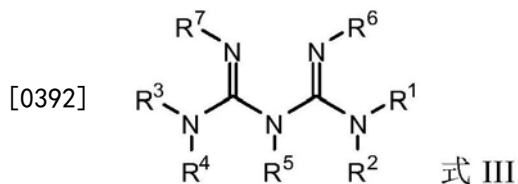


[0389]

(伏昔巴特钾(volixibat potassium))。

[0390] 在一些实施例中,式II化合物是钾((2R,3R,4S,5R,6R)-4-苄氧基-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-丁基-7-二甲基氨基-3-乙基-4-羟基-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]硫杂卓-5-基)-苯基]-脲基}-3,5-二羟基-四氢-吡喃-2-基)硫酸盐乙醇化物、水合物或SAR548304B(又名SAR-548304)。

[0391] 在一些实施例中,适合于本文所述方法的ASBTI是式III的化合物:



[0393] 其中:

[0394] 每个 $R^1$ 、 $R^2$ 独立地是H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烷基-环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基-杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K;或者 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成任选地被 $R^8$ 取代的3-8元环;

[0395] 每个 $R^3$ 、 $R^4$ 独立地是H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烷基-环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基-杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K;

[0396]  $R^5$ 是H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烷基-环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基-杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的烷基-杂环烷基,

[0397] 每个 $R^6$ 、 $R^7$ 独立地是H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烷基-环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基-杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K;或者 $R^6$ 和 $R^7$ 一起形成键;

[0398] 每个X独立地是NH、S或O;

[0399] 每个Y独立地是NH、S或O;

[0400]  $R^8$ 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烷基-环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基-杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K;

[0401] L是 $A_n$ ,其中

[0402] 每个A独立地是 $NR^1$ 、 $S(O)_m$ 、O、 $C(=X)Y$ 、 $Y(C=X)$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;其中每个m独立地是0-2;

[0403] n是0-7;

[0404] K是阻止全身吸收的部分;

[0405] 条件是 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 或 $R^4$ 中的至少一个是-L-K;

[0406] 或其药学上可接受的前药。

[0407] 在式III的化合物的一些实施例中, $R^1$ 和 $R^3$ 是-L-K。在一些实施例中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 是-

L-K。

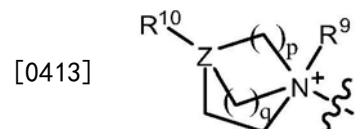
[0408] 在一些实施例中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 中的至少一个是H。在某些实施例中， $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 是H，并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 是烷基、芳基、烷基-芳基或杂烷基。在一些实施例中， $R^1$ 和 $R^2$ 是H。在一些实施例中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 是H。在一些实施例中， $R^6$ 和 $R^7$ 一起形成键。在某些实施例中， $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 是H、烷基或O-烷基。

[0409] 在一些实施例中， $R^1$ 和 $R^3$ 是-L-K。在一些实施例中， $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 是-L-K。在一些实施例中， $R^3$ 和 $R^4$ 是-L-K。在一些实施例中， $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成3-8元环，并且所述环被-L-K取代。在一些实施例中， $R^1$ 或 $R^2$ 或 $R^3$ 或 $R^4$ 是任选地被-L-K取代的芳基。在一些实施例中， $R^1$ 或 $R^2$ 或 $R^3$ 或 $R^4$ 是任选地被-L-K取代的烷基。在一些实施例中， $R^1$ 或 $R^2$ 或 $R^3$ 或 $R^4$ 是任选地被-L-K取代的烷基-芳基。在一些实施例中， $R^1$ 或 $R^2$ 或 $R^3$ 或 $R^4$ 是任选地被-L-K取代的杂烷基。

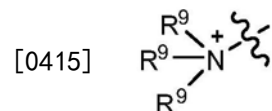
[0410] 在一些实施例中，L是 $C_1$ - $C_7$ 烷基。在一些实施例中，L是杂烷基。在某些实施例中，L是 $C_1$ - $C_7$ 烷基-芳基。在一些实施例中，L是 $C_1$ - $C_7$ 烷基-芳基- $C_1$ - $C_7$ 烷基。

[0411] 在某些实施例中，K是非质子带电荷的基团。在一些具体的实施例中，每个K是铵基团。在一些实施例中，每个K是环状非质子铵基团。在一些实施例中，每个K是无环非质子铵基团。

[0412] 在某些实施例中，每个K是以下结构的环状非质子铵基团：



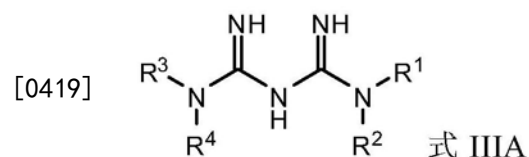
[0414] 在某些实施例中，K是以下结构的无环非质子铵基团：



[0416] 其中p、q、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和Z如上定义。在某些实施例中，p是1。在其他实施例中，p是2。在另外的实施例中，p是3。在一些实施例中，q是0。在其他实施例中，q是1。在一些其他实施例中，q是2。

[0417] 所述化合物进一步包含1、2、3或4个阴离子抗衡离子，其选自 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ 、 $R^{11}SO_3^-$ 、 $(SO_3^- - R^{11} - SO_3^-)$ 、 $R^{11}CO_2^-$ 、 $(CO_2^- - R^{11} - CO_2^-)$ 、 $(R^{11})_2(P=O)O^-$ 和 $(R^{11})(P=O)O_2^{2-}$ ；其中 $R^{11}$ 如上所定义。在一些实施例中，抗衡离子是 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ 、 $CH_2CO_2^-$ 、 $CH_3SO_3^-$ 或 $C_6H_5SO_3^-$ 或 $CO_2^- - (CH_2)_2 - CO_2^-$ 。在一些实施例中，式III的化合物具有一个K基团和一个抗衡离子。在其他实施例中，式III的化合物具有一个K基团，并且式III的化合物的两个分子具有一个抗衡离子。在又其他实施例中，式III的化合物具有两个K基团和两个抗衡离子。在一些其他实施例中，式III的化合物具有一个包含两个铵基团的K基团和两个抗衡离子。

[0418] 本文还描述了具有式III A的化合物：



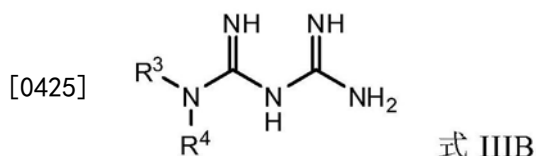
[0420] 其中：

[0421] 每个 $R^1$ 、 $R^2$ 独立地是H、取代或未取代的烷基或-L-K；或者 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成任选地被 $R^8$ 取代的3-8元环；

[0422] 并且 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、L和K如上定义。

[0423] 在式IIIA的化合物的一些实施例中，L是 $A_n$ ，其中每个A是取代或未取代的烷基，或取代或未取代的杂烷基，并n是0-7。在式IIIA的化合物的某些具体实施例中， $R^1$ 是H。在式IIIA的一些实施例中， $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成3-8元环，所述环任选地被-L-K取代。

[0424] 本文还描述了具有式IIIB的化合物：



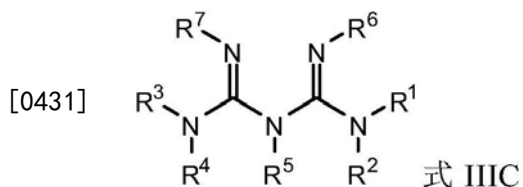
[0426] 其中：

[0427] 每个 $R^3$ 、 $R^4$ 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基或-L-K；

[0428] 并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、L和K如上定义。

[0429] 在式IIIB的某些实施例中， $R^3$ 是H。在某些实施例中， $R^3$ 和 $R^4$ 各自是-L-K。在一些实施例中， $R^3$ 是H，并且 $R^4$ 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、含有一个或两个-L-K基团的取代或未取代的烷基-芳基。

[0430] 在一些实施例中，适合于本文所述方法的ASBTI是式IIIC的化合物



[0432] 其中：

[0433] 每个 $R^1$ 、 $R^2$ 独立地是H、羟基、烷基、烷氧基、-C(=X)YR<sup>8</sup>、-YC(=X)R<sup>8</sup>、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烷基-环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基-杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K；或者 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成任选地被 $R^8$ 取代的3-8元环；

[0434] 每个 $R^3$ 、 $R^4$ 独立地是H、羟基、烷基、烷氧基、-C(=X)YR<sup>8</sup>、-YC(=X)R<sup>8</sup>、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烷基-环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基-杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K；

[0435]  $R^5$ 是H、羟基、烷基、烷氧基、-C(=X)YR<sup>8</sup>、-YC(=X)R<sup>8</sup>、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烷基-环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基-杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的烷基-杂环烷基，

[0436] 每个 $R^6$ 、 $R^7$ 独立地是H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烷基-环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基-杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K；或者 $R^6$ 和 $R^7$ 一起形成键；

[0437] 每个X独立地是NH、S或O；

[0438] 每个Y独立地是NH、S或O；

[0439]  $R^8$ 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基-芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烷基-环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基-杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K；

[0440] L是 $A_n$ ，其中

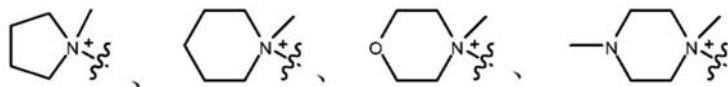
[0441] 每个A独立地是 $NR^1$ 、 $S(O)_m$ 、O、 $C(=X)Y$ 、 $Y(C=X)$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；其中每个m独立地是0-2；

[0442] n是0-7；

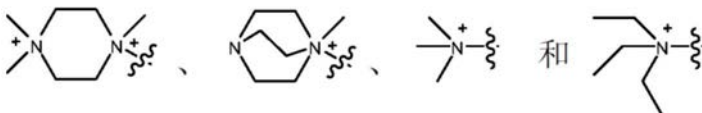
[0443] K是阻止全身吸收的部分；

[0444] 或其药学上可接受的盐。

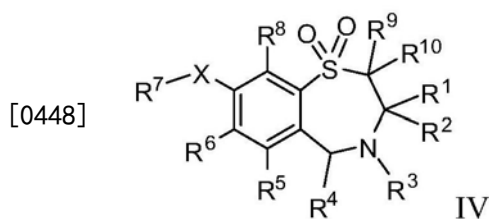
[0445] 在式I、II或III的一些具体实施例中，K选自



[0446]



[0447] 在一些实施例中，适合于本文所述方法的ASBTI是式IV的化合物：



[0449] 其中

[0450]  $R^1$ 是直链 $C_{1-6}$ 烷基；

[0451]  $R^2$ 是直链 $C_{1-6}$ 烷基；

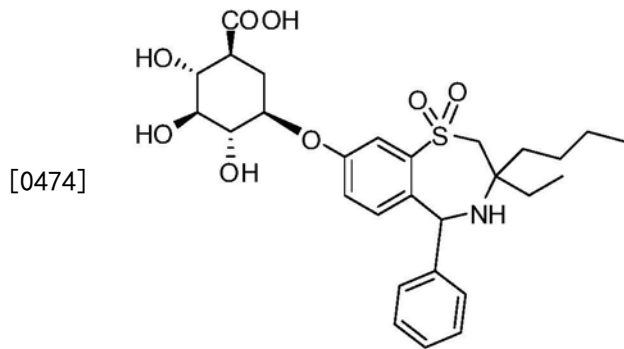
[0452]  $R^3$ 是氢或基团 $OR^{11}$ ，其中 $R^{11}$ 是氢、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基羰基；

[0453]  $R^4$ 是吡啶基或任选取代的苯基；

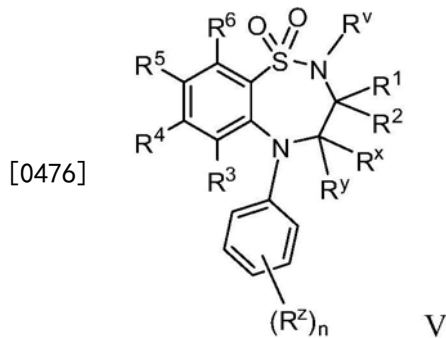
[0454]  $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^8$ 相同或不同，并且各自选自：

[0455] 氢、卤素、氰基、 $R^{15}$ -乙炔化物、 $OR^{15}$ 、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $COR^{15}$ 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 $OCF_3$ 、 $OCN$ 、 $SCN$ 、 $NHCN$ 、 $CH_2OR^{15}$ 、 $CHO$ 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)$





[0475] 在一些实施例中,适合于本文所述方法的ASBTI是式V的化合物:



[0477] 其中:

[0478]  $R^v$ 选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

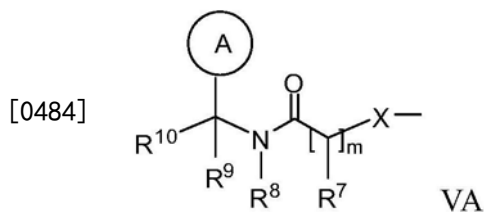
[0479]  $R^1$ 和 $R^2$ 之一选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基,并且另一个选自 $C_{1-6}$ 烷基;

[0480]  $R^x$ 和 $R^y$ 独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$ 烷基S(O)<sub>a</sub>,其中a是0至2;

[0481]  $R^z$ 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷酰基、 $C_{1-6}$ 烷酰基氧基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$ 烷酰基氨基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基S(O)<sub>a</sub>(其中a是0至2)、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)氨磺酰基和N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基;

[0482] n是0-5;

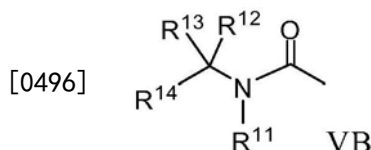
[0483]  $R^4$ 和 $R^5$ 之一是式(VA)的基团:



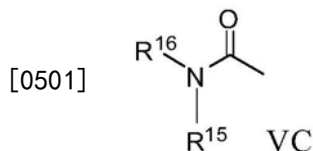
[0485]  $R^3$ 和 $R^6$ 以及 $R^4$ 和 $R^5$ 中的另一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷酰基、 $C_{1-6}$ 烷酰基氧基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$ 烷酰基氨基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基S(O)<sub>a</sub>(其中a是0至2)、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)氨磺酰基和N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基;

[0486] 其中 $R^3$ 和 $R^6$ 以及 $R^4$ 和 $R^5$ 中的另一个可以任选地在碳上被一或多个 $R^{17}$ 取代;

- [0487] X是—O—、—N(R<sup>a</sup>)—、—S(O)<sub>b</sub>—或—CH(R<sup>a</sup>)—；
- [0488] 其中R<sup>a</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基，并且b是0-2；
- [0489] 环A是芳基或杂芳基；
- [0490] 其中环A任选地在碳上被一或多个选自R<sup>18</sup>的取代基取代；
- [0491] R<sup>7</sup>是氢、C<sub>1-6</sub>烷基、碳环基或杂环基；
- [0492] 其中R<sup>7</sup>任选地在碳上被一或多个选自R<sup>19</sup>的取代基取代；并且其中如果所述杂环基含有一NH—基团，则该氮可以任选地被选自R<sup>20</sup>的基团取代；
- [0493] R<sup>8</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0494] R<sup>9</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0495] R<sup>10</sup>是氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷酰基、C<sub>1-10</sub>烷酰基氧基、N—(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基、N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、N,N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>3</sub>氨基、C<sub>1-10</sub>烷酰基氨基、N—(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、C<sub>1-10</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>（其中a是0至2）、N—(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基、N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、N—(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基氨基、N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基氨基、C<sub>1-10</sub>烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基C<sub>1-10</sub>烷基、杂环基、杂环基C<sub>1-10</sub>烷基、碳环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>p</sub>-R<sup>21</sup>—(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>r</sub>-R<sup>22</sup>—(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>s</sub>-；其中R<sup>10</sup>在碳上任选地被一或多个选自R<sup>23</sup>的取代基取代；并且其中如果所述杂环基含有一NH—基团，则该氮可以任选地被选自R<sup>24</sup>的基团取代；或者R<sup>10</sup>是式(VB)的基团：



- [0497] 其中：
- [0498] R<sup>11</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0499] R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地选自氢、卤素、氨基甲酰基、氨磺酰基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷酰基、N—(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、C<sub>1-10</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>（其中a是0至2）、N—(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基、N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、N—(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基氨基、N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基氨基、碳环基或杂环基；其中R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>可以独立地任选地在碳上被一或多个选自R<sup>25</sup>的取代基取代；并且其中如果所述杂环基含有一NH—基团，则该氮可以任选地被选自R<sup>26</sup>的基团取代；
- [0500] R<sup>14</sup>选自氢、卤素、氨基甲酰基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷酰基、N—(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、C<sub>1-10</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>（其中a是0至2）、N—(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基、N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、N—(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基氨基、N,N—(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基氨基、碳环基、碳环基C<sub>1-10</sub>烷基、杂环基、杂环基C<sub>1-10</sub>烷基、碳环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>p</sub>-R<sup>27</sup>—(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>r</sub>-R<sup>28</sup>—(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>s</sub>-；其中R<sup>14</sup>可以任选地在碳上被一或多个选自R<sup>29</sup>的取代基取代；并且其中如果所述杂环基含有一NH—基团，则该氮可以任选地被选自R<sup>30</sup>的基团取代；或者R<sup>14</sup>是式(VC)的基团：



[0502]  $R^{15}$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基；并且  $R^{16}$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基；其中  $R^{16}$  可以任选地在碳上被一或多个选自  $R^{31}$  的基团取代；

[0503] 或者  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与它们所连接的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可以任选地在碳上被一或多个  $R^{37}$  取代；并且其中如果所述杂环基含有一  $NH$  基团，则该氮可以任选地被选自  $R^{38}$  的基团取代；

[0504]  $m$  是 1-3；其中  $R^7$  的值可以相同或不同；

[0505]  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{37}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷酰基、 $C_{1-10}$  烷酰基氧基、 $N$ -( $C_{1-10}$  烷基) 氨基、 $N$ -( $C_{1-10}$  烷基) $_2$  氨基、 $N,N,N$ -( $C_{1-10}$  烷基) $_3$  氨基、 $C_{1-10}$  烷酰基氨基、 $N$ -( $C_{1-10}$  烷基) 氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-10}$  烷基) $_2$  氨基甲酰基、 $C_{1-10}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0 至 2)、 $N$ -( $C_{1-10}$  烷基) 氨磺酰基、 $N,N$ -( $C_{1-10}$  烷基) $_2$  氨磺酰基、 $N$ -( $C_{1-10}$  烷基) 氨磺酰基氨基、 $N,N$ -( $C_{1-10}$  烷基) $_2$  氨磺酰基氨基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基  $C_{1-10}$  烷基、杂环基、杂环基  $C_{1-10}$  烷基、碳环基-( $C_{1-10}$  亚烷基) $_p$ - $R^{32}$ -( $C_{1-10}$  亚烷基) $_q$ -或杂环基-( $C_{1-10}$  亚烷基) $_r$ - $R^{33}$ -( $C_{1-10}$  亚烷基) $_s$ ；其中  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{37}$  可以独立地任选在碳上被一或多个  $R^{34}$  取代；并且其中如果所述杂环基含有一  $NH$  基团，则该氮可以任选地被选自  $R^{35}$  的基团取代；

[0506]  $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{32}$  或  $R^{33}$  独立地选自  $-O-$ 、 $-NR^{36}-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-NR^{36}C(O)NR^{36}-$ 、 $-NR^{36}C(S)NR^{36}-$ 、 $-OC(O)N=C-$ 、 $-NR^{36}C(O)-$  或  $-C(O)NR^{36}-$ ；其中  $R^{36}$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基，并且  $x$  是 0-2；

[0507]  $p$ 、 $q$ 、 $r$  和  $s$  独立地选自 0-2；

[0508]  $R^{34}$  选自卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、脲基、氨基、硝基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲酰基、乙酰基、甲酰胺基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、 $N$ -甲基氨基甲酰基、 $N,N$ -二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基磺酰基、甲磺酰基 (mesyl)、 $N$ -甲基氨磺酰基、 $N,N$ -二甲基氨磺酰基、 $N$ -甲基氨磺酰基氨基和  $N,N$ -二甲基氨磺酰基氨基；

[0509]  $R^{20}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{35}$  和  $R^{38}$  独立地选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷基氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苄甲酰基和苄基氨磺酰基；并且

[0510] 其中“杂芳基”是含有 3-12 个原子 (其中至少一个原子选自氮、硫和氧) 的完全不饱和的单环或双环，除非另有说明，否则所述杂芳基可以是碳或氮连接的；

[0511] 其中“杂环基”是含有 3-12 个原子 (其中至少一个原子选自氮、硫和氧) 的饱和、部分饱和或不饱和的单环或双环，除非另有说明，否则所述杂环基可以是碳或氮连接的，其中  $-CH_2-$  基团可以任选地被  $-C(O)-$  基团取代，并且环硫原子可以任选地被氧化以形成  $S$ -氧化物；并且

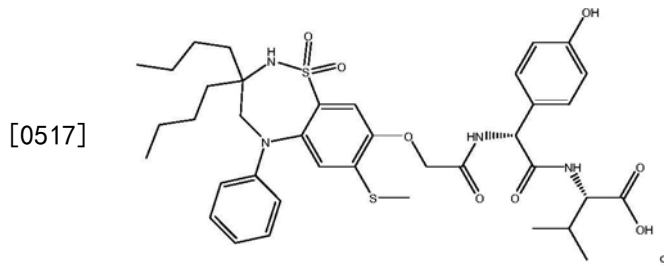
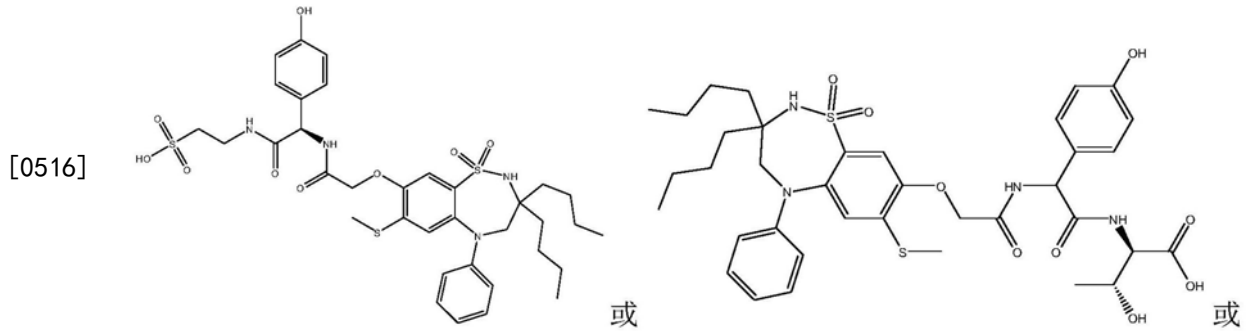
[0512] 其中“碳环基”是含有 3-12 个原子的饱和、部分饱和或不饱和的单或双环碳环；其

中—CH<sub>2</sub>-基团可以任选地被—C(O)基团取代；

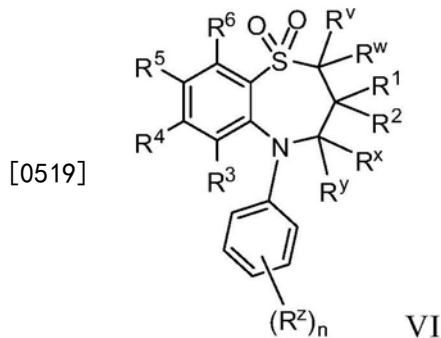
[0513] 或其药学上可接受的盐或在可利用的羧基或羟基上形成的体内可水解的酯或酰胺。

[0514] 在一些实施例中，式V的化合物是1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基-2-甲基丙基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基丁基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧丙基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧乙基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-磺乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧乙基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(R)-1-羧基-2-甲硫基乙基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-{(S)-1-[N-(S)-2-羟基-1-羧乙基]氨基甲酰基}丙基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基-2-甲基丙基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧丙基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-{(R)- $\alpha$ -羧基-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓；或1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧甲基)氨基甲酰基}苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓或其盐。

[0515] 在一些实施例中，式V的化合物是



[0518] 在一些实施例中,适合于本文所述方法的ASBTI是式VI的化合物:



[0520] 其中:

[0521]  $R^v$ 和 $R^w$ 独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

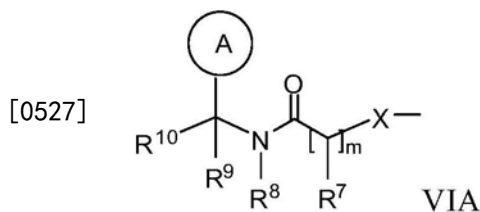
[0522]  $R^1$ 和 $R^2$ 之一选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基,并且另一个选自 $C_{1-6}$ 烷基;

[0523]  $R^x$ 和 $R^y$ 独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基,或者 $R^x$ 和 $R^y$ 之一是氢或 $C_{1-6}$ 烷基,并且另一个是羟基或 $C_{1-6}$ 烷氧基;

[0524]  $R^z$ 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷酰基、 $C_{1-6}$ 烷酰基氧基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$ 烷酰基氨基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基S(O)<sub>a</sub>(其中a是0至2)、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)氨磺酰基和N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基;

[0525] n是0-5;

[0526]  $R^4$ 和 $R^5$ 之一是式(VIA)的基团:



[0528]  $R^3$ 和 $R^6$ 以及 $R^4$ 和 $R^5$ 中的另一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、

氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷酰基、 $C_{1-6}$ 烷酰基氧基、 $N-(C_{1-6}烷基)氨基$ 、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2氨基$ 、 $C_{1-6}烷酰基氨基$ 、 $N-(C_{1-6}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2氨基甲酰基$ 、 $C_{1-6}烷基S(O)_a$  (其中 $a$ 是0至2)、 $C_{1-6}烷氧基羰基$ 、 $N-(C_{1-6}烷基)氨磺酰基$ 和 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2氨磺酰基$ ;其中 $R^3$ 和 $R^6$ 以及 $R^4$ 和 $R^5$ 中的另一个可以任选地在碳上被一或多个 $R^{17}$ 取代;

[0529] X是—O—、—N( $R^a$ )—、—S(O) $_b$ —或—CH( $R^a$ )—;其中 $R^a$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基,并且 $b$ 是0-2;

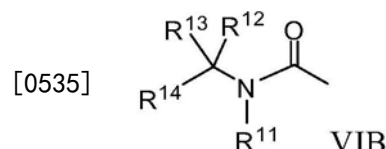
[0530] 环A是芳基或杂芳基;其中环A在碳上任选地被一或多个选自 $R^{18}$ 的取代基取代;

[0531]  $R^7$ 是氢、 $C_{1-6}$ 烷基、碳环基或杂环基;其中 $R^7$ 在碳上任选地被一或多个选自 $R^{19}$ 的取代基取代;并且其中如果所述杂环基含有-NH-基团,则该氮可以任选地被选自 $R^{20}$ 的基团取代;

[0532]  $R^8$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0533]  $R^9$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0534]  $R^{10}$ 是氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{1-10}$ 烷氧基、 $C_{1-10}$ 烷酰基、 $C_{1-10}$ 烷酰基氧基、 $N-(C_{1-10}烷基)氨基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨基$ 、 $N,N,N-(C_{1-10}烷基)_3氨基$ 、 $C_{1-10}烷酰基氨基$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨基甲酰基$ 、 $C_{1-10}烷基S(O)_a$  (其中 $a$ 是0至2)、 $N-(C_{1-10}烷基)氨磺酰基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨磺酰基$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)氨磺酰基氨基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨磺酰基氨基$ 、 $C_{1-10}烷氧基羰基氨基$ 、碳环基、碳环基 $C_{1-10}$ 烷基、杂环基、杂环基 $C_{1-10}$ 烷基、碳环基- $(C_{1-10}亚烷基)_p-R^{21}-(C_{1-10}亚烷基)_q$ -或杂环基- $(C_{1-10}亚烷基)_r-R^{22}-(C_{1-10}亚烷基)_s$ -;其中 $R^{10}$ 在碳上任选地被一或多个选自 $R^{23}$ 的取代基取代;并且其中如果所述杂环基含有-NH-基团,则该氮可以任选地被选自 $R^{24}$ 的基团取代;或者 $R^{10}$ 是式(VIB)的基团:



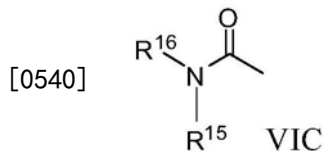
[0536] 其中:

[0537]  $R^{11}$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0538]  $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{1-10}$ 烷氧基、 $C_{1-10}$ 烷酰基、 $C_{1-10}$ 烷酰基氧基、 $N-(C_{1-10}烷基)氨基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨基$ 、 $C_{1-10}烷酰基氨基$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨基甲酰基$ 、 $C_{1-10}烷基S(O)_a$  (其中 $a$ 是0至2)、 $N-(C_{1-10}烷基)氨磺酰基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨磺酰基$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)氨磺酰基氨基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨磺酰基氨基$ 、碳环基或杂环基;其中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 可以独立地任选地在碳上被一或多个选自 $R^{25}$ 的取代基取代;并且其中如果所述杂环基含有-NH-基团,则该氮可以任选地被选自 $R^{26}$ 的基团取代;

[0539]  $R^{14}$ 选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{1-10}$ 烷氧基、 $C_{1-10}$ 烷酰基、 $C_{1-10}$ 烷酰基氧基、 $N-(C_{1-10}烷基)氨基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨基$ 、 $N,N,N-(C_{1-10}烷基)_3氨基$ 、 $C_{1-10}烷酰基氨基$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨基甲酰基$ 、 $C_{1-10}烷基S(O)_a$  (其中 $a$ 是0至2)、 $N-(C_{1-10}烷基)$

基) 氨磺酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub> 氨磺酰基、N-(C<sub>1-10</sub>烷基) 氨磺酰基氨基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub> 氨磺酰基氨基、C<sub>1-10</sub>烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基C<sub>1-10</sub>烷基、杂环基、杂环基C<sub>1-10</sub>烷基、碳环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>p</sub>-R<sup>27</sup>-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>r</sub>-R<sup>28</sup>-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>s</sub>-; 其中R<sup>14</sup>可以任选地在碳上被一或多个选自R<sup>29</sup>的取代基取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-基团, 则该氮可以任选地被选自R<sup>30</sup>的基团取代; 或者R<sup>14</sup>是式(VIC)的基团:



[0541] R<sup>15</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

[0542] R<sup>16</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基; 其中R<sup>16</sup>可以任选地在碳上被一或多个选自R<sup>31</sup>的基团取代;

[0543] n是1-3; 其中R<sup>7</sup>的值可以相同或不同;

[0544] R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>29</sup>或R<sup>31</sup>独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、脒基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷酰基、C<sub>1-10</sub>烷酰基氧基、(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>3</sub>甲硅烷基、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、N,N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>3</sub>胺基、C<sub>1-10</sub>烷酰基氨基、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、C<sub>1-10</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>(其中a是0至2)、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基氨基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基氨基、C<sub>1-10</sub>烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基C<sub>1-10</sub>烷基、杂环基、杂环基C<sub>1-10</sub>烷基、碳环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>p</sub>-R<sup>32</sup>-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>r</sub>-R<sup>33</sup>-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>s</sub>-; 其中R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>29</sup>或R<sup>31</sup>可以独立地任选地在碳上被一或多个R<sup>34</sup>取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-基团, 则该氮可以任选地被选自R<sup>35</sup>的基团取代;

[0545] R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、R<sup>32</sup>或R<sup>33</sup>独立地选自-O-、-NR<sup>36</sup>-、-S(O)<sub>x</sub>-、-NR<sup>36</sup>C(O)NR<sup>36</sup>-、-NR<sup>36</sup>C(S)NR<sup>36</sup>-、-OC(O)N=C-、-NR<sup>36</sup>C(O)-或-C(O)NR<sup>36</sup>-; 其中R<sup>36</sup>选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基, 并且x是0-2;

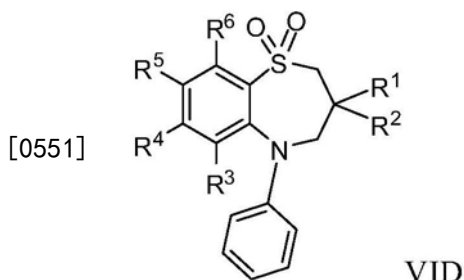
[0546] p、q、r和s独立地选自0-2;

[0547] R<sup>34</sup>选自卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、脒基、氨基、硝基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲酰基、乙酰基、甲酰胺基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基磺酰基、甲磺酰基、N-甲基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N-甲基氨磺酰基氨基和N,N-二甲基氨磺酰基氨基;

[0548] R<sup>20</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>30</sup>或R<sup>35</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苄甲酰基和苄磺酰基;

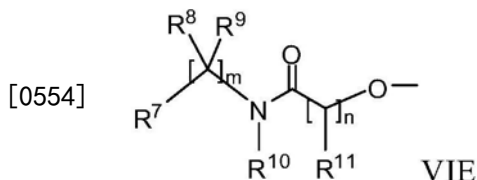
[0549] 或药学上可接受的盐、溶剂化物或这种盐的溶剂化物, 或在其可利用的羧基或羟基上形成的体内可水解酯, 或在其可利用的羧基上形成的体内可水解酰胺。

[0550] 在一些实施例中, 式VI的化合物具有式VID的结构:



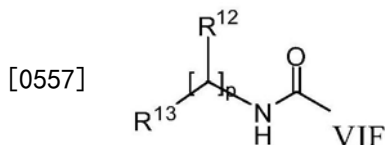
[0552] 其中:

[0553]  $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基;  $R^4$ 和 $R^5$ 之一是式(VI)的基团:



[0555]  $R^3$ 和 $R^6$ 以及 $R^4$ 和 $R^5$ 中的另一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷酰基、 $C_{1-4}$ 烷酰基氧基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)氨基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-4}$ 烷酰基氨基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-4}$ 烷基S(O)<sub>a</sub>(其中a是0至2)、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)氨磺酰基和N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基;其中 $R^3$ 和 $R^6$ 以及 $R^4$ 和 $R^5$ 中的另一个可以任选地在碳上被一或多个 $R^{14}$ 取代;

[0556]  $R^7$ 是羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、 $-P(O)(OR^a)(OR^b)$ 、 $-P(O)(OH)(OR_a)$ 、 $-P(O)(OH)(R^a)$ 或 $-P(O)(OR^a)(R^b)$ ,其中 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基;或者 $R^7$ 是式(VII)的基团:



[0558]  $R^8$ 和 $R^9$ 独立地是氢、 $C_{1-4}$ 烷基或饱和环状基团,或者 $R^8$ 和 $R^9$ 一起形成 $C_{2-6}$ 亚烷基;其中 $R^8$ 和 $R^9$ 或 $R^8$ 和 $R^9$ 一起可以独立地任选地在碳上被一或多个选自 $R^{15}$ 的取代基取代;并且其中如果所述饱和环状基团含有-NH-部分,则该氮可以任选地被一或多个 $R^{20}$ 取代;

[0559]  $R^{10}$ 是氢或 $C_{1-4}$ 烷基;其中 $R^{10}$ 在碳上任选地被一或多个选自 $R^{24}$ 的取代基取代;

[0560]  $R^{11}$ 是氢、 $C_{1-4}$ 烷基、碳环基或杂环基;其中 $R^{11}$ 任选地在碳上被一或多个选自 $R^{16}$ 的取代基取代;并且其中如果所述杂环基含有-NH-部分,则该氮可以任选地被一或多个 $R^{21}$ 取代;

[0561]  $R^{12}$ 是氢或 $C_{1-4}$ 烷基、碳环基或杂环基;其中 $R^{12}$ 任选地在碳上被一或多个选自 $R^{17}$ 的取代基取代;并且其中如果所述杂环基含有-NH-部分,则该氮可以任选地被一或多个 $R^{22}$ 取代;

[0562]  $R^{13}$ 是羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、 $-P(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^c)$ 、 $-P(O)(OH)(R^c)$ 或 $-P(O)(OR^c)(R^d)$ ,其中 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基;

[0563] m是1-3;其中 $R^8$ 和 $R^9$ 的值可以相同或不同;

[0564] n是1-3;其中 $R^{11}$ 的值可以相同或不同;

[0565] p是1-3;其中 $R^{12}$ 的值可以相同或不同;

[0566]  $R^{14}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰

基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷酰基、 $C_{1-4}$ 烷酰基氧基、 $N-(C_{1-4}烷基)氨基$ 、 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨基$ 、 $C_{1-4}烷酰基氨基$ 、 $N-(C_{1-4}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨基甲酰基$ 、 $C_{1-4}烷基S(O)_a$  (其中 $a$ 是0至2)、 $C_{1-4}烷氧基羰基$ 、 $N-(C_{1-4}烷基)氨磺酰基$ 和 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨磺酰基$ ;其中 $R^{14}$ 和 $R^{16}$ 可以独立地任选地在碳上被一或多个 $R^{18}$ 取代;

[0567]  $R^{15}$ 和 $R^{17}$ 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷酰基、 $C_{1-4}$ 烷酰基氧基、 $N-(C_{1-4}烷基)氨基$ 、 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨基$ 、 $C_{1-4}烷酰基氨基$ 、 $N-(C_{1-4}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨基甲酰基$ 、 $C_{1-4}烷基S(O)_a$  (其中 $a$ 是0至2)、 $C_{1-4}烷氧基羰基$ 、 $N-(C_{1-4}烷基)氨磺酰基$ 和 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨磺酰基$ 、碳环基、杂环基、磺基、亚磺基、脒基、膦酰基、 $-P(O)(OR^e)(OR^f)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^e)$ 、 $-P(O)(OH)(R^e)$ 或 $-P(O)(OR^e)(R^f)$ ,其中 $R^e$ 和 $R^f$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基;其中 $R^{15}$ 和 $R^{17}$ 可以独立地任选地在碳上被一或多个 $R^{19}$ 取代;并且其中如果所述杂环基含有-NH-部分,则该氮可以任选地被一或多个 $R^{23}$ 取代;

[0568]  $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 和 $R^{25}$ 独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、脒基氨基硝基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲氧基羰基、甲酰基、乙酰基、甲酰胺基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲氨基、 $N$ -甲基氨基甲酰基、 $N,N$ -二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基磺酰基、甲磺酰基、 $N$ -甲基氨磺酰基和 $N,N$ -二甲基氨磺酰基;

[0569]  $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 和 $R^{26}$ 独立地是 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷酰基、 $C_{1-4}$ 烷基磺酰基、氨磺酰基、 $N-(C_{1-4}烷基)氨磺酰基$ 、 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨磺酰基$ 、 $C_{1-4}烷氧基羰基$ 、氨基甲酰基、 $N-(C_{1-4}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨基甲酰基$ 、苄基、苄乙基、苄甲酰基、苄基磺酰基和苯基;

[0570]  $R^{24}$ 选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷酰基、 $C_{1-4}$ 烷酰基氧基、 $N-(C_{1-4}烷基)氨基$ 、 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨基$ 、 $C_{1-4}烷酰基氨基$ 、 $N-(C_{1-4}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨基甲酰基$ 、 $C_{1-4}烷基S(O)_a$  (其中 $a$ 是0至2)、 $C_{1-4}烷氧基羰基$ 、 $N-(C_{1-4}烷基)氨磺酰基$ 和 $N,N-(C_{1-4}烷基)_2氨磺酰基$ 、碳环基、杂环基;其中 $R^{24}$ 可以独立地任选地在碳上被一或多个 $R^{25}$ 取代;并且其中如果所述杂环基含有-NH-部分,则该氮可以任选地被一或多个 $R^{26}$ 取代;

[0571] 其中任何饱和环状基团是含有3-12个原子的完全或部分饱和的单环或双环,其中0-4个原子选自氮、硫或氧,它们可以是碳或氮连接的;

[0572] 其中任何杂环基是含有3-12个原子的饱和、部分饱和或不饱和的单环或双环,其中至少一个原子选自氮、硫或氧,它们可以是碳或氮连接的,其中 $-CH_2-$ 基团可以任选地被 $-C(O)-$ 取代,或者环硫原子可以任选地被氧化以形成S-氧化物;并且

[0573] 其中任何碳环基是含有3-12个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单或双环碳环,其中 $-CH_2-$ 基团可以任选地被 $-C(O)-$ 取代;

[0574] 或其药学上可接受的盐。

[0575] 在一些实施例中,式IV的化合物是1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-( $N-\{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]甲基\}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5$ -四氢-1,5-苯并噻二氮杂卓;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-( $N-\{(R)-\alpha-[N'-(S)-1-羧丙基]氨基甲酰基]-4-羟基苄基\}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5$ -四氢-1,5-苯并噻二氮杂卓;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-( $N-\{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧$

甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻二氮杂卓;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-羧乙基)氨基甲酰基]苯基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻二氮杂卓;或其盐。

[0576] 在一些实施例中,本文所述的任何化合物使用任何合适的方法与胆汁酸共价缀合。在一些实施例中,本文所述的化合物与环糊精或生物可降解聚合物(例如多糖)共价键合。

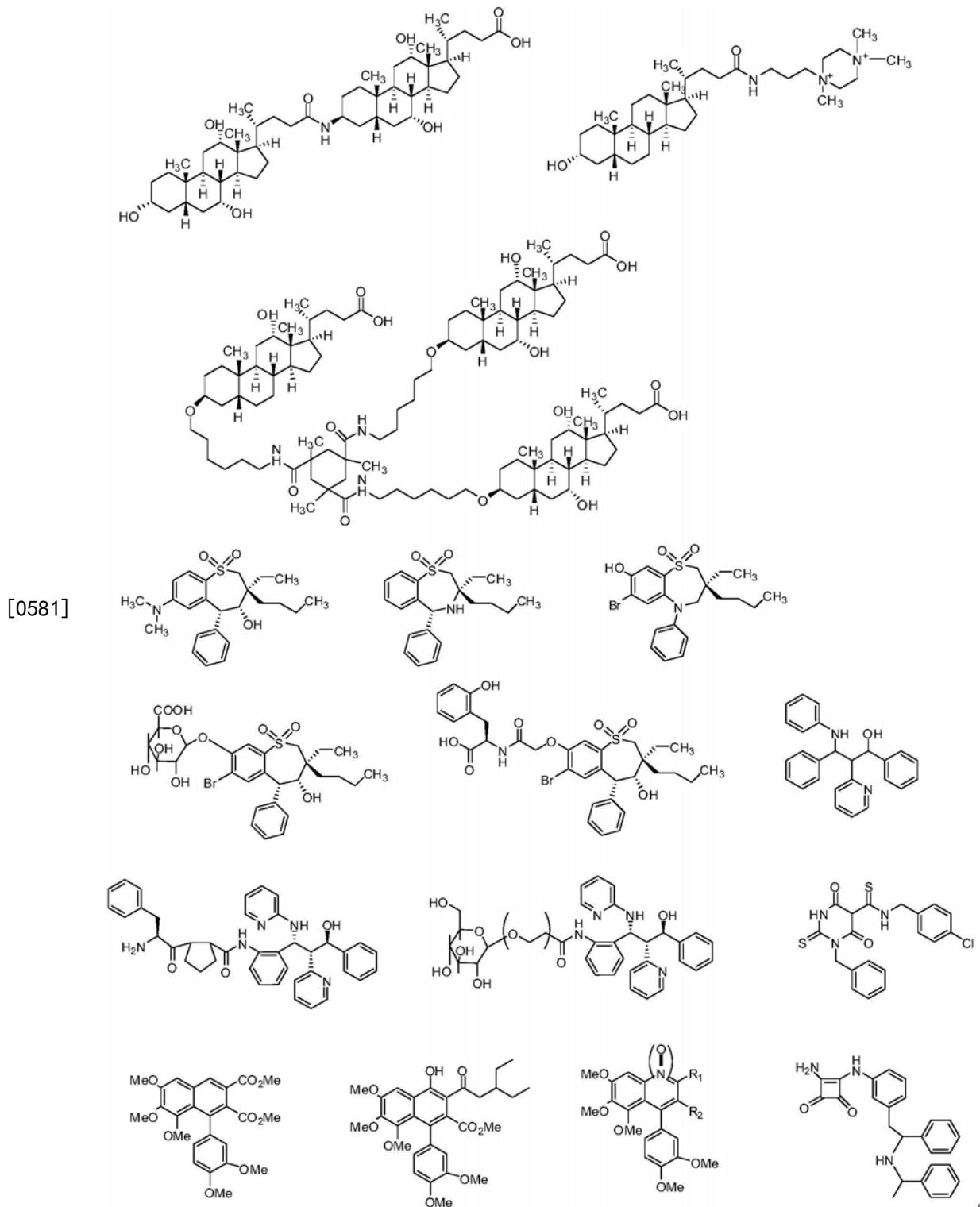
[0577] 在某些实施例中,本文所述的化合物不是全身吸收的。此外,本文提供了抑制个体的胃肠道中胆汁盐再循环的化合物。在一些实施例中,本文所述的化合物可能不从肠腔转运和/或不与ASBT相互作用。在一些实施例中,本文所述的化合物不影响脂肪消化和/或吸收或最低限度地影响脂肪消化和/或吸收。在某些实施例中,施用治疗有效量的本文所述的任何化合物不会导致个体中的胃肠紊乱或乳酸性酸中毒。在某些实施例中,本文所述的化合物口服施用。在一些实施例中,ASBTI在远端回肠中释放。与本文所述方法相容的ASBTI可以是顶端钠依赖性胆汁酸转运体的直接抑制剂、变构抑制剂或部分抑制剂。

[0578] 在某些实施例中,抑制ASBT或任何恢复性胆汁酸转运体的化合物是在EP1810689、美国专利号6,458,851、7413536、7514421、美国申请公开号2002/0147184、2003/0119809、2003/0149010、2004/0014806、2004/0092500、2004/0180861、2004/0180860、2005/0031651、2006/0069080、2006/0199797、2006/0241121、2007/0065428、2007/0066644、2007/0161578、2007/0197628、2007/0203183、2007/0254952、2008/0070888、2008/0070892、2008/0070889、2008/0070984、2008/0089858、2008/0096921、2008/0161400、2008/0167356、2008/0194598、2008/0255202、2008/0261990、WO 2002/50027、WO2005/046797、WO2006/017257、WO2006/105913、WO2006/105912、WO2006/116499、WO2006/117076、WO2006/121861、WO2006/122186、WO2006/124713、WO2007/050628、WO2007/101531、WO2007/134862、WO2007/140934、WO2007/140894、WO2008/028590、WO2008/033431、WO2008/033464、WO2008/031501、WO2008/031500、WO2008/033465、WO2008/034534、WO2008/039829、WO2008/064788、WO2008/064789、WO2008/088836、WO2008/104306、WO2008/124505和WO2008/130616中描述的化合物;其中描述的抑制恢复性胆汁酸转运的化合物据此通过引用并入本文。

[0579] 在某些实施例中,抑制ASBT或任何恢复性胆汁酸转运体的化合物是在W093/16055、W094/18183、W094/18184、W096/05188、W096/08484、W096/16051、W097/33882、W098/38182、W099/35135、W098/40375、W099/64409、W099/64410、W000/01687、W000/47568、W000/61568、DE 19825804、W000/38725、W000/38726、W000/38727(包括具有2,3,4,5-四氢-1-苯并噻吩-1,1-二氧化物结构的那些化合物)、W000/38728、W001/66533、W002/50051、EP0864582(例如(3R,5R)-3-丁基-3-乙基-1,1-二氧杂-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并-硫氮卓(thiazepin)-8-基( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖酸)、W094/24087、W098/07749、W098/56757、W099/32478、W099/35135、W000/20392、W000/20393、W000/20410、W000/20437、W001/34570、W000/35889、W001/68637、W001/68096、W002/08211、W003/020710、W003/022825、W003/022830、W003/022861、JP10072371、美国专利号5,910,494;5,723,458;5,817,652;5,663,165;5,998,400;6,465,451;5,994,391;6,107,494;6,387,924;6,784,201;6,875,877;6,740,663;6,852,753;5,070,103;6,114,322;6,020,330;7,179,792、EP251315、EP417725、EP489-423、EP549967、EP573848、EP624593、EP624594、EP624595、EP869121、EP1070703、

W004/005247中描述的化合物、在未来的药物 (Drugs of the Future) ,24,425-430 (1999) , 药物化学杂志 (Journal of Medicinal Chemistry) ,48,5837-5852, (2005) 和当前药物化学 (Current Medicinal Chemistry) ,13,997-1016, (2006) 中公开为具有IBAT活性的化合物;其中描述的抑制恢复性胆汁酸转运的化合物据此通过引用并入本文。

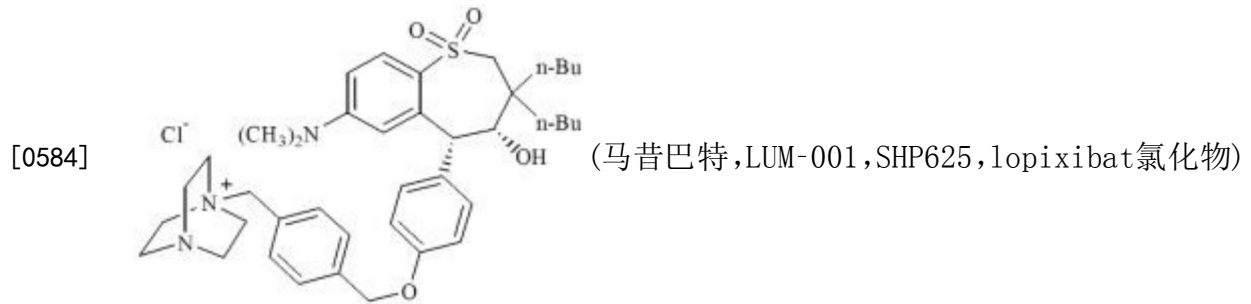
[0580] 在一些实施例中,抑制ASBT或任何恢复性胆汁酸转运体的化合物是苯并噻吩、苯并硫氮卓(包括1,2-苯并硫氮卓;1,4-苯并硫氮卓;1,5-苯并硫氮卓;和/或1,2,5-苯并硫氮卓)。在一些实施例中,抑制ASBT或任何恢复性胆汁酸转运体的化合物包括但不限于S-8921 (公开于EP597107,W0 93/08155中),在W0 96/05188中公开的264W94 (GSK) ;SC-435 (1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-二丁基-7-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫氮卓-5-基]苯氧基]丁基]4-氮杂-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷甲磺酸盐),SC-635 (Searle) ;2164U90 (3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮卓1,1-二氧化物) ;BARI-1741 (Aventis SA) ,AZD 7508 (Astra Zeneca) ;巴昔巴特 (barixibat) (11-(D-葡糖胺基)-N-{2-[(1S,2R,3S)-3-羟基-3-苯基-2-(2-吡啶基)-1-(2-吡啶基氨基)丙基]苯基}十一酰胺) 等或其组合。在一些实施例中,ASBTI是:



[0582] 在某些实施例中，本文所述的化合物具有一或多个手性中心。因此，本文设想了所有立体异构体。在各种实施例中，本文所述的化合物以光学活性或外消旋形式存在。应当理解，本发明的化合物涵盖具有本文所述的治疗有用性质的外消旋、光学活性、区域异构体和立体异构体形式或其组合。光学活性形式的制备以任何合适的方式实现，包括作为非限制性示例，通过经由重结晶技术拆分外消旋形式，通过从光学活性起始材料合成，通过手性合成，或通过使用手性固定相的色谱分离。在一些实施例中，一或多种异构体的混合物用作本文所述的治疗化合物。在某些实施例中，本文所述的化合物包含一或多个手性中心。这些化

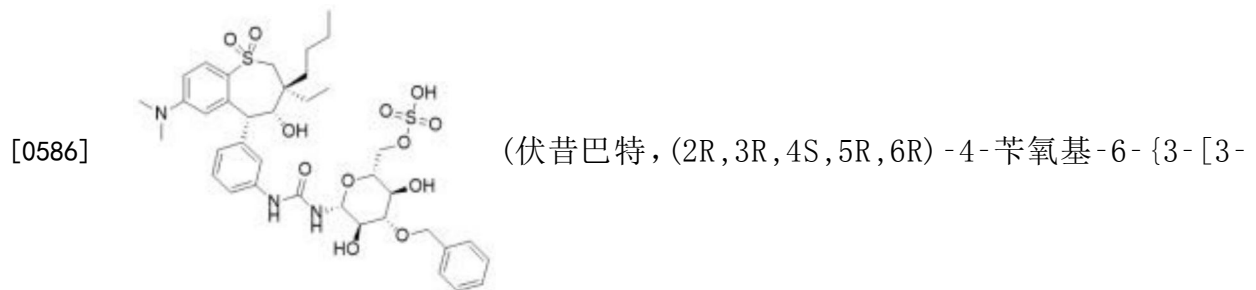
合物可通过任何手段制备,包括对映异构体和/或非对映异构体的混合物的对映选择性合成和/或分离。化合物和其异构体的分离可以通过任何手段来实现,包括作为非限制性示例化学工艺、酶促工艺、分步结晶、蒸馏、色谱法等。

[0583] 在一些实施例中,ASBTI是



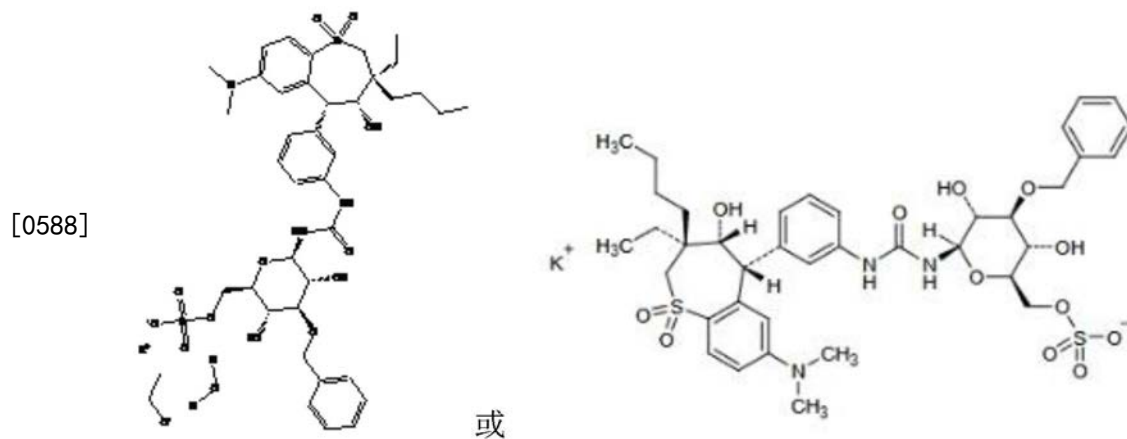
或其可选择的药学上可接受的盐。

[0585] 在一些实施例中,ASBTI是



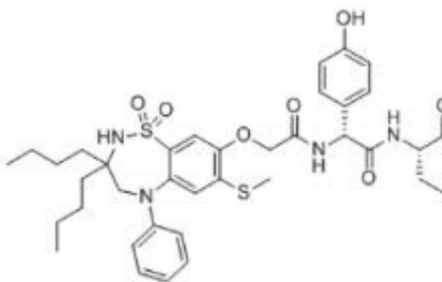
((3S, 4R, 5R) -3-丁基-7-二甲基氨基-3-乙基-4-羟基-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]硫杂卓-5-基)-苯基]-脲基)-3,5-二羟基-四氢-吡喃-2-基甲基) 硫酸氢盐) 或其药学上可接受的盐。

[0587] 在一些实施例中,ASBTI是



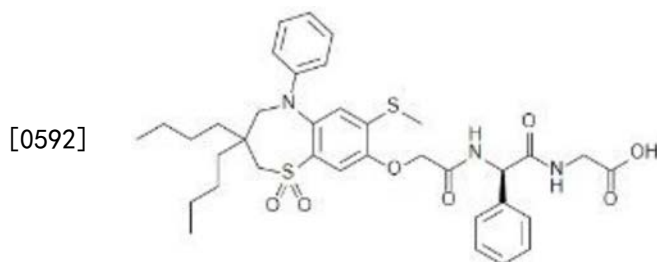
[0589] (LUM-002; SHP626; SAR548304; 伏昔巴特钾) 或其可选择的药学上可接受的盐。

[0590] 在各种实施例中,ASBTI是



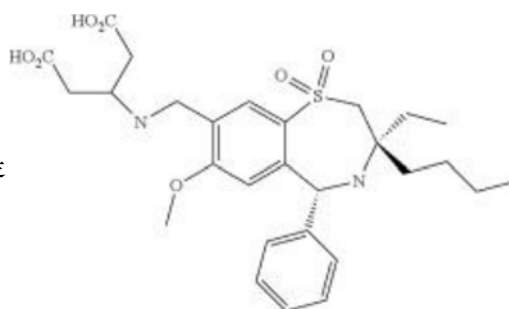
AZD8294;WH010706;AR-H064974;SCHEMBL946468;A4250;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-a-[N-(S)-1-羧丙基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻二氮杂卓)或其药学上可接受的盐。

[0591] 在一些实施例中,ASBTI是



[0593] (埃洛比昔巴特;2-[[[(2R)-2-[[2-[(3,3-二丁基-7-甲基磺酰基-1,1-二氧化-5-苯基-2,4-二氢-1λ6,5-苯并硫氮杂卓-8-基)氧基]乙酰基]氨基]-2-苯基乙酰基]氨基]乙酸)或其药学上可接受的盐。

[0594] 在一些实施例中,ASBTI是



(GSK2330672;

linerixibat;3-(((3R,5R)-3-丁基-3-乙基-7-(甲氧基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并硫氮杂卓-8-基)甲基)氨基)戊二酸)或其药学上可接受的盐。

[0595] 在一些实施例中,如在例如W0 96/05188、美国专利号5,994,391;7,238,684;6,906,058;6,020,330;和6,114,322中所述来合成本文所述的ASBTI。

[0596] 在一些实施例中,在本发明的方法或组合物中使用的ASBTI是马昔巴特(SHP625)、伏昔巴特(SHP626)或奥维昔巴特(A4250)或其药学上可接受的盐。

[0597] 在一些实施例中,在本发明的方法或组合物中使用的ASBTI是马昔巴特或其药学上可接受的盐。

[0598] 在一些实施例中,在本发明的方法或组合物中使用的ASBTI是伏昔巴特或其药学上可接受的盐。

[0599] 在一些实施例中,在本发明方法或组合物中使用的ASBTI是奥维昔巴特或其药学上可接受的盐。

[0600] 在一些实施例中,在本发明的方法或组合物中使用的ASBTI是埃洛比昔巴特或其

药学上可接受的盐。

[0601] 在一些实施例中,在本发明的方法或组合物中使用的ASBTI是GSK2330672或其药学上可接受的盐。

[0602] 在一些实施例中,ASBTI可以包含不同ASBTI的混合物;例如,ASBTI可以是包含马昔巴特、伏昔巴特、奥维昔巴特、GSK2330672、埃洛比昔巴特或其各种组合的组合物。

[0603] 方法

[0604] 本文提供了用于增加患有胆汁淤积性肝病的儿童受试者的生长的方法。所述方法包含向所述受试者施用有效量的ASBTI。在各种实施例中,胆汁淤积性肝病是上述小儿胆汁淤积性肝病之一。在一些实施例中,胆汁淤积性肝病是PFIC、胆道闭锁或ALGS。在各种实施例中,胆汁淤积性肝病是PFIC 1、PFIC 2或PFIC 3。在一些实施例中,患者患有导致低于正常生长、身高或体重的任何小儿胆汁淤积性病症。在一些实施例中,患者患有妊娠肝内胆汁淤积(ICP)。

[0605] 在某些实施例中,胆汁淤积性肝病是进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)、1型PFIC、2型PFIC、3型PFIC、Alagille综合征、杜宾-约翰逊综合征、胆道闭锁、Kasai后胆道闭锁、肝移植后胆道闭锁、肝移植后胆汁淤积、肝移植后相关肝病、肠衰竭相关肝病、胆汁酸介导的肝损伤、小儿原发性硬化性胆管炎、MRP2缺乏综合征、新生儿硬化性胆管炎、小儿梗阻性胆汁淤积、小儿非梗阻性胆汁淤积、小儿肝外胆汁淤积、小儿肝内胆汁淤积、小儿原发性肝内胆汁淤积、小儿继发性肝内胆汁淤积、良性复发性肝内胆汁淤积(BRIC)、1型BRIP、2型BRIC、3型BRIC、全胃肠外营养相关性胆汁淤积、副肿瘤性胆汁淤积、斯道弗综合征(Stauffer syndrome)、药物相关性胆汁淤积、感染相关性胆汁淤积或胆结石疾病。在一些实施例中,胆汁淤积性肝病是肝病的儿科形式。

[0606] 在某些实施例中,胆汁淤积性肝病的特征在于选自以下的一或多种症状:黄疸、瘙痒、肝硬化、高胆固醇血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、胆汁酸血清浓度增加、胆汁酸肝浓度增加、胆红素血清浓度增加、肝细胞损伤、肝瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力损失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、尿暗、便溏、脂肪泻、发育停滞和/或肾衰竭。

[0607] 在某些实施例中,本发明的方法包含非全身性施用治疗有效量的ASBTI。在某些实施例中,所述方法包含使需要其的个体的胃肠道(包括远端回肠和/或结肠和/或直肠)与ASBTI接触。在各种实施例中,本发明的方法引起肠细胞内胆汁酸的减少,或由胆汁淤积或胆汁淤积性肝病引起的对肝细胞或肠结构的损伤的减少。

[0608] 在各种实施例中,受试者患有与BSEP缺乏症相关、由BSEP缺乏症引起或部分地由BSEP缺乏症引起的病症。在某些实施例中,与BSEP缺乏症相关、由BSEP缺乏症引起或部分地由BSEP缺乏症引起的病症是新生儿肝炎、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、PFIC 2、良性复发性肝内胆汁淤积(BRIC)、妊娠肝内胆汁淤积(ICP)、药物诱导的胆汁淤积、口服避孕药诱导的胆汁淤积、胆道闭锁或其组合。

[0609] 在各种实施例中,本发明的方法包含向个体的回肠或结肠递送治疗有效量的本文所述的任何ASBTI。

[0610] 在各种实施例中,本发明的方法包含减少胆汁淤积或胆汁淤积性肝病对肝细胞或肠结构或细胞的损伤,包含施用治疗有效量的ASBTI。在某些实施例中,本发明的方法包含

通过向需要其的个体施用治疗有效量的ASBTI来减少肠细胞内胆汁酸/盐。

[0611] 在一些实施例中,本发明的方法在向个体施用本文所述的任何化合物时提供胆汁盐再循环的抑制。在一些实施例中,本文所述的ASBTI在施用时被全身吸收。在一些实施例中,本文所述的ASBTI不是全身吸收的。在一些实施例中,本文中ASBTI通过口服施用给个体。在一些实施例中,本文所述的ASBTI在个体的远端回肠中递送和/或释放。

[0612] 在各种实施例中,使个体的远端回肠与ASBTI(例如,本文所述的任何ASBTI)接触抑制胆汁酸再摄取并增加远端回肠和/或结肠和/或直肠中L-细胞附近的胆汁酸/盐的浓度,从而减少肠内胆汁酸,减少血清和/或肝胆汁酸水平,减轻总血清胆汁酸负荷,和/或减轻由胆汁淤积或胆汁淤积性肝病引起的对回肠结构的损伤。不受任何特定理论的限制,降低血清和/或肝胆汁酸水平可改善高胆固醇血症和/或胆汁淤积性疾病。

[0613] 本文所述化合物的施用可以以任何合适的方式实现,包括,作为非限制性示例,通过口服、肠内、肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌内)、鼻内、口腔、局部、直肠或透皮施用途径。本文所述的任何化合物或组合物可以以适于治疗新生儿或婴儿的方法或制剂施用。本文所述的任何化合物或组合物可以以口服制剂(例如固体或液体)形式施用,以治疗新生儿或婴儿。本文所述的任何化合物或组合物可以在摄入食物之前、与食物一起或在摄入食物之后施用。

[0614] 在某些实施例中,施用本文所述的化合物或包含化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗应用中,将所述组合物以足以治愈或至少部分地抑制疾病或病症的症状的量施用于已患有所述疾病或病症的个体。在各种情况下,用于这一用途的有效量取决于疾病或病症的严重程度和病程、先前的疗法、个体的健康状态、体重和对药物的反应以及治疗医师的判断。

[0615] 在预防性应用中,可以将本文所述的化合物或含有化合物的组合物施用给易患特定疾病、障碍或病症或以其他方式处于特定疾病、障碍或病症的风险中的个体。在这一用途的某些实施例中,所施用的化合物的精确量取决于个体的健康状态、体重等。此外,在一些情况下,当本文所述的化合物或组合物施用于个体时,用于这一用途的有效量取决于疾病、障碍或病症的严重程度和病程、先前的疗法、个体的健康状态和对药物的反应以及治疗医师的判断。

[0616] 在本发明的方法的某些实施例中,其中在施用选定剂量的本文所述的化合物或组合物之后,个体的病症没有改善,根据医生的判断,任选地慢性施用本文所述的化合物或组合物,即持续延长的时间段,包括贯穿个体的生命持续时间,以便改善或以其他方式控制或限制个体的障碍、疾病或病症的症状。

[0617] 在本发明的方法的某些实施例中,给定药剂的有效量根据许多因素中的一或多种而变化,所述因素诸如特定的化合物、疾病或病症以及其严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特性(例如,体重),并且根据病例周围的特定情况确定,所述情况包括例如待施用的特定药剂、施用途径、待治疗的病症和待治疗的受试者或宿主。在一些实施例中,所施用的剂量包括至多最高可耐受剂量的剂量。在一些实施例中,所施用的剂量包括至多新生儿或婴儿的最高可耐受剂量的剂量。

[0618] 在本发明的方法的各种实施例中,所需的剂量方便地以同时(或在短时间段内)或以适当的间隔施用的单剂量或分剂量形式存在,例如以每天两次、三次、四次或更多次亚剂

量的形式存在。在各种实施例中,每6小时、每12小时、每24小时、每48小时、每72小时、每96小时、每5天、每6天或每周一次施用单剂量的ASBTI。在一些实施例中,ASBTI的总单剂量在下述范围内。

[0619] 在本发明的方法的各种实施例中,在其中患者的状态确实改善的情况下,根据医生的判断,任选地连续给予ASBTI;可替代地,暂时减少或暂时中止待施用的药物的剂量一定的时间长度(即“药物假期”)。药物假期的长度任选地在2天与1年之间变化,仅作为示例包括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。在药物休假期间的剂量减少包括原始剂量的10%-100%,仅作为示例,包括原始剂量的10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些实施例中,ASBTI的总单剂量在下述范围内。

[0620] 一旦已经出现患者的病症的改善,如有必要,可以施用维持剂量。随后,作为症状的函数,将剂量或施用频率或两者降低至保留改善的疾病、障碍或病症的水平。在一些实施例中,在症状的任何复发时,患者需要在长期基础上间歇性治疗。

[0621] 在某些情况下,关于个体治疗方案存在大量变量,并且在本文所述的范围内考虑与这些推荐值的相当大的偏移。本文所述的剂量任选地根据许多变量而改变,诸如,作为非限制性示例,所用化合物的活性、待治疗的疾病或病症、施用模式、个体受试者的要求、待治疗的疾病或病症的严重程度以及执业医生的判断。

[0622] 此类治疗方案的毒性和治疗效力任选地通过细胞培养物或实验动物中的药理学程序来测定,包括但不限于测定LD<sub>50</sub>(对50%人群致死的剂量)和ED<sub>50</sub>(对50%人群治疗有效的剂量)。毒性作用与治疗作用的剂量比率为治疗指数,并且其可以被表示为LD<sub>50</sub>与ED<sub>50</sub>之间的比率。显示高治疗指数的化合物是优选的。在某些实施例中,从细胞培养测定和动物研究获得的数据用于配制一系列用于人类的剂量。在具体实施例中,本文所述的化合物的剂量在包括具有最小毒性的ED<sub>50</sub>的循环浓度的范围内。剂量任选地在这一范围内变化,这取决于所采用的剂型和所采用的施用途径。

[0623] 在某些实施例中,所使用的或施用的组合物包含吸收抑制剂、载体以及胆固醇吸收抑制剂、肠内分泌肽、肽酶抑制剂、铺展剂和润湿剂中的一或多种。

[0624] 在本发明的方法的一些实施例中,用于制备口服剂型或口服施用的组合物包含吸收抑制剂、口服合适的载体、任选的胆固醇吸收抑制剂、任选的肠内分泌肽、任选的肽酶抑制剂、任选的铺展剂和任选的润湿剂。在某些实施例中,口服施用的组合物引起肛门直肠反应。在具体的实施例中,肛门直肠反应是结肠和/或直肠中的细胞(例如,结肠、回肠、直肠或其组合的上皮层的L细胞)分泌一或多种肠内分泌的增加。在一些实施例中,肛门直肠反应持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时。在其他实施例中,肛门直肠反应持续24小时与48小时之间的时间段,而在其他实施例中,肛门直肠反应持续大于48小时的时间段。

[0625] 剂量

[0626] 在各种实施例中,患者是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18岁以下的儿科患者。在某些实施例中,儿科受试者是新生儿、足月前新生儿、婴儿、幼儿、学龄前儿童、学龄儿童、青春期前儿童、青春期后儿童、青少年或十八岁以下的青少年。在一些实

施例中,儿科受试者是新生儿、足月前新生儿、婴儿、幼儿、学龄前儿童或学龄儿童。在一些实施例中,儿科受试者是新生儿、足月前新生儿、婴儿、幼儿或学龄前儿童。在一些实施例中,儿科受试者是新生儿、足月前新生儿、婴儿或幼儿。在一些实施例中,儿科受试者是新生儿、足月前新生儿或婴儿。在一些实施例中,儿科受试者是新生儿。在一些实施例中,儿科受试者是婴儿。在一些实施例中,儿科受试者是幼儿。

[0627] 在各种实施例中,ASBTI是马昔巴特或伏昔巴特或其药学上可接受的盐。

[0628] 在各种实施例中,通过测量7 $\alpha$ -羟基-4-胆甾烯-3-酮(7 $\alpha$ C4)的血清水平、sBA浓度、7 $\alpha$ C4与sBA的比率(7 $\alpha$ C4:sBA)、血清总胆固醇浓度、血清LDL-C胆固醇浓度、血清胆红素浓度、血清ALT浓度、血清AST浓度或其组合来监测对患者施用ASBTI的疗效和安全性。在各种实施例中,通过监测观察者报告的瘙痒报告结果(ITCHRO(OBS))评分、HRQoL(例如PedsQL)评分、CSS评分、黄瘤评分、身高Z评分、体重Z评分或其各种组合来测量ASBTI施用的疗效。在各种实施例中,所述方法包括监测7 $\alpha$ -羟基-4-胆甾烯-3-酮(7 $\alpha$ C4)的血清水平、sBA浓度、7 $\alpha$ C4与sBA的比率(7 $\alpha$ C4:sBA)、血清总胆固醇浓度、血清LDL-C胆固醇浓度、血清胆红素浓度、血清ALT浓度、血清AST浓度或其组合。在各种实施例中,所述方法包括监测观察者报告的瘙痒报告结果(ITCHRO(OBS))评分、HRQoL(例如PedsQL)评分、CSS评分、黄瘤评分、身高Z评分、体重Z评分或其各种组合。

[0629] 在一些实施例中,ASBTI以约或至少约0.5 $\mu$ g/kg、1 $\mu$ g/kg、2 $\mu$ g/kg、3 $\mu$ g/kg、4 $\mu$ g/kg、5 $\mu$ g/kg、6 $\mu$ g/kg、7 $\mu$ g/kg、8 $\mu$ g/kg、9 $\mu$ g/kg、10 $\mu$ g/kg、15 $\mu$ g/kg、20 $\mu$ g/kg、25 $\mu$ g/kg、30 $\mu$ g/kg、35 $\mu$ g/kg、40 $\mu$ g/kg、45 $\mu$ g/kg、50 $\mu$ g/kg、55 $\mu$ g/kg、60 $\mu$ g/kg、65 $\mu$ g/kg、70 $\mu$ g/kg、75 $\mu$ g/kg、80 $\mu$ g/kg、85 $\mu$ g/kg、90 $\mu$ g/kg、100 $\mu$ g/kg、140 $\mu$ g/kg、150 $\mu$ g/kg、200 $\mu$ g/kg、240 $\mu$ g/kg、280 $\mu$ g/kg、300 $\mu$ g/kg、250 $\mu$ g/kg、280 $\mu$ g/kg、300 $\mu$ g/kg、400 $\mu$ g/kg、500 $\mu$ g/kg、560 $\mu$ g/kg、600 $\mu$ g/kg、700 $\mu$ g/kg、800 $\mu$ g/kg、900 $\mu$ g/kg、1,000 $\mu$ g/kg、1,100 $\mu$ g/kg、1,200 $\mu$ g/kg、1,300 $\mu$ g/kg、1,400 $\mu$ g/kg、1500 $\mu$ g/kg、1,600 $\mu$ g/kg、1,700 $\mu$ g/kg、1,800 $\mu$ g/kg、1,900 $\mu$ g/kg或2,000 $\mu$ g/kg的剂量施用。在一些实施例中,ASBTI以不超过约1 $\mu$ g/kg、2 $\mu$ g/kg、3 $\mu$ g/kg、4 $\mu$ g/kg、5 $\mu$ g/kg、6 $\mu$ g/kg、7 $\mu$ g/kg、8 $\mu$ g/kg、9 $\mu$ g/kg、10 $\mu$ g/kg、15 $\mu$ g/kg、20 $\mu$ g/kg、25 $\mu$ g/kg、30 $\mu$ g/kg、35 $\mu$ g/kg、40 $\mu$ g/kg、45 $\mu$ g/kg、50 $\mu$ g/kg、55 $\mu$ g/kg、60 $\mu$ g/kg、65 $\mu$ g/kg、70 $\mu$ g/kg、75 $\mu$ g/kg、80 $\mu$ g/kg、85 $\mu$ g/kg、90 $\mu$ g/kg、100 $\mu$ g/kg、140 $\mu$ g/kg、150 $\mu$ g/kg、200 $\mu$ g/kg、240 $\mu$ g/kg、280 $\mu$ g/kg、300 $\mu$ g/kg、250 $\mu$ g/kg、280 $\mu$ g/kg、300 $\mu$ g/kg、400 $\mu$ g/kg、500 $\mu$ g/kg、560 $\mu$ g/kg、600 $\mu$ g/kg、700 $\mu$ g/kg、800 $\mu$ g/kg、900 $\mu$ g/kg、1,000 $\mu$ g/kg、1,100 $\mu$ g/kg、1,200 $\mu$ g/kg、1,300 $\mu$ g/kg、1,400 $\mu$ g/kg、1,500 $\mu$ g/kg、1,600 $\mu$ g/kg、1,700 $\mu$ g/kg、1,800 $\mu$ g/kg、1,900 $\mu$ g/kg、2,000或2,100 $\mu$ g/kg的剂量施用。在一些实施例中,ASBTI以约或至少约0.5mg/天、1mg/天、2mg/天、3mg/天、4mg/天、5mg/天、6mg/天、7mg/天、8mg/天、9mg/天、10mg/天、11mg/天、12mg/天、13mg/天、14mg/天、15mg/天、16mg/天、17mg/天、18mg/天、19mg/天、20mg/天、30mg/天、40mg/天、50mg/天、60mg/天、70mg/天、80mg/天、90mg/天、100mg/天、150mg/天、200mg/天、300mg/天、500mg/天、600mg/天、700mg/天、800mg/天、900mg/天、1000mg/天的剂量施用。在各种实施例中,ASBTI以不超过约1mg/天、2mg/天、3mg/天、4mg/天、5mg/天、6mg/天、7mg/天、8mg/天、9mg/天、10mg/天、11mg/天、12mg/天、13mg/天、14mg/天、15mg/天、16mg/天、17mg/天、18mg/天、19mg/天、20mg/天、30mg/天、40mg/天、50mg/天、60mg/天、70mg/天、80mg/天、90mg/天、100mg/天、150mg/天、200mg/天、300mg/天、500mg/天、600mg/天、700mg/天、800mg/天、900mg/天、1,000mg/天、1,100mg/天的剂量施用。

[0630] 在一些实施例中,ASBTI以约140g/kg/天至约1400g/kg/天的剂量施用。在各种实施例中,ASBTI以约或至少约0.5 $\mu$ g/kg/天、1 $\mu$ g/kg/天、2 $\mu$ g/kg/天、3 $\mu$ g/kg/天、4 $\mu$ g/kg/天、5 $\mu$ g/kg/天、6 $\mu$ g/kg/天、7 $\mu$ g/kg/天、8 $\mu$ g/kg/天、9 $\mu$ g/kg/天、10 $\mu$ g/kg/天、15 $\mu$ g/kg/天、20 $\mu$ g/kg/天、25 $\mu$ g/kg/天、30 $\mu$ g/kg/天、35 $\mu$ g/kg/天、40 $\mu$ g/kg/天、45 $\mu$ g/kg/天、50 $\mu$ g/kg/天、100 $\mu$ g/kg/天、140 $\mu$ g/kg/天、150 $\mu$ g/kg/天、200 $\mu$ g/kg/天、240 $\mu$ g/kg/天、280 $\mu$ g/kg/天、300 $\mu$ g/kg/天、250 $\mu$ g/kg/天、280 $\mu$ g/kg/天、300 $\mu$ g/kg/天、400 $\mu$ g/kg/天、500 $\mu$ g/kg/天、560 $\mu$ g/kg/天、600 $\mu$ g/kg/天、700 $\mu$ g/kg/天、800 $\mu$ g/kg/天、900 $\mu$ g/kg/天、1,000 $\mu$ g/kg/天、1,100 $\mu$ g/kg/天、1,200 $\mu$ g/kg/天或1,300 $\mu$ g/kg/天的剂量施用。在各种实施例中,ASBTI以不超过约1 $\mu$ g/kg/天、2 $\mu$ g/kg/天、3 $\mu$ g/kg/天、4 $\mu$ g/kg/天、5 $\mu$ g/kg/天、6 $\mu$ g/kg/天、7 $\mu$ g/kg/天、8 $\mu$ g/kg/天、9 $\mu$ g/kg/天、10 $\mu$ g/kg/天、15 $\mu$ g/kg/天、20 $\mu$ g/kg/天、25 $\mu$ g/kg/天、30 $\mu$ g/kg/天、35 $\mu$ g/kg/天、40 $\mu$ g/kg/天、45 $\mu$ g/kg/天、50 $\mu$ g/kg/天、100 $\mu$ g/kg/天、140 $\mu$ g/kg/天、150 $\mu$ g/kg/天、200 $\mu$ g/kg/天、240 $\mu$ g/kg/天、280 $\mu$ g/kg/天、300 $\mu$ g/kg/天、250 $\mu$ g/kg/天、280 $\mu$ g/kg/天、300 $\mu$ g/kg/天、400 $\mu$ g/kg/天、500 $\mu$ g/kg/天、560 $\mu$ g/kg/天、600 $\mu$ g/kg/天、700 $\mu$ g/kg/天、800 $\mu$ g/kg/天、900 $\mu$ g/kg/天、1,000 $\mu$ g/kg/天、1,100 $\mu$ g/kg/天、1,200 $\mu$ g/kg/天、1,300 $\mu$ g/kg/天或1,400 $\mu$ g/kg/天的剂量施用。在各种实施例中,ASBTI以0.5 $\mu$ g/kg/天至约500 $\mu$ g/kg/天、约0.5 $\mu$ g/kg/天至约250 $\mu$ g/kg/天、约1 $\mu$ g/kg/天至约100 $\mu$ g/kg/天、约10 $\mu$ g/kg/天至约50 $\mu$ g/kg/天、约10 $\mu$ g/kg/天至约100 $\mu$ g/kg/天、约0.5 $\mu$ g/kg/天至约2000 $\mu$ g/kg/天、约280 $\mu$ g/kg/天至约1400 $\mu$ g/kg/天、约420 $\mu$ g/kg/天至约1400 $\mu$ g/kg/天、约250至约550 $\mu$ g/kg/天、约560 $\mu$ g/kg/天至约1400 $\mu$ g/kg/天、700 $\mu$ g/kg/天至约1400 $\mu$ g/kg/天、约560 $\mu$ g/kg/天至约1200 $\mu$ g/kg/天、约700 $\mu$ g/kg/天至约1200 $\mu$ g/kg/天、约560 $\mu$ g/kg/天至约1000 $\mu$ g/kg/天、约700 $\mu$ g/kg/天至约1000 $\mu$ g/kg/天、约800 $\mu$ g/kg/天至约1000 $\mu$ g/kg/天、约200 $\mu$ g/kg/天至约600 $\mu$ g/kg/天、约300 $\mu$ g/kg/天至约600 $\mu$ g/kg/天、约400 $\mu$ g/kg/天至约500 $\mu$ g/kg/天、约400 $\mu$ g/kg/天至约600 $\mu$ g/kg/天、约400 $\mu$ g/kg/天至约700 $\mu$ g/kg/天、约400 $\mu$ g/kg/天至约800 $\mu$ g/kg/天、约500 $\mu$ g/kg/天至约800 $\mu$ g/kg/天、约500 $\mu$ g/kg/天至约900 $\mu$ g/kg/天、约600 $\mu$ g/kg/天至约900 $\mu$ g/kg/天、约700 $\mu$ g/kg/天至约900 $\mu$ g/kg/天、约200 $\mu$ g/kg/天至约600 $\mu$ g/kg/天、约800 $\mu$ g/kg/天至约900 $\mu$ g/kg/天、约100 $\mu$ g/kg/天至约1500 $\mu$ g/kg/天、约300 $\mu$ g/kg/天至约2,000 $\mu$ g/kg/天或约400 $\mu$ g/kg/天至约2000 $\mu$ g/kg/天的剂量施用。

[0631] 在一些实施例中,ASBTI以每剂约30 $\mu$ g/kg至约1400 $\mu$ g/kg的剂量施用。在一些实施例中,ASBTI以每剂约0.5 $\mu$ g/kg至约2000 $\mu$ g/kg、每剂约0.5 $\mu$ g/kg至约1500 $\mu$ g/kg、每剂约100 $\mu$ g/kg至约700 $\mu$ g/kg、每剂约5 $\mu$ g/kg至约100 $\mu$ g/kg、每剂约10 $\mu$ g/kg至约500 $\mu$ g/kg、每剂约50 $\mu$ g/kg至约1400 $\mu$ g/kg、每剂约300 $\mu$ g/kg至约2,000 $\mu$ g/kg、每剂约60 $\mu$ g/kg至约1200 $\mu$ g/kg、每剂约70 $\mu$ g/kg至约1000 $\mu$ g/kg、每剂约70 $\mu$ g/kg至约700 $\mu$ g/kg、每剂80 $\mu$ g/kg至约1000 $\mu$ g/kg、每剂80 $\mu$ g/kg至约800 $\mu$ g/kg、每剂100 $\mu$ g/kg至约800 $\mu$ g/kg、每剂100 $\mu$ g/kg至约600 $\mu$ g/kg、每剂150 $\mu$ g/kg至约700 $\mu$ g/kg、每剂150 $\mu$ g/kg至约500 $\mu$ g/kg、每剂200 $\mu$ g/kg至约400 $\mu$ g/kg、每剂200 $\mu$ g/kg至约300 $\mu$ g/kg或每剂300 $\mu$ g/kg至约400 $\mu$ g/kg的剂量施用。

[0632] 在一些实施例中,ASBTI以约0.5mg/天至约550mg/天的剂量施用。在各种实施例中,ASBTI以约1mg/天至约500mg/天、约1mg/天至约300mg/天、约1mg/天至约200mg/天、约2mg/天至约300mg/天、约2mg/天至约200mg/天、约4mg/天至约300mg/天、约4mg/天至约200mg/天、约4mg/天至约150mg/天、约5mg/天至约150mg/天、约5mg/天至约100mg/天、约

5mg/天至约80mg/天、约5mg/天至约50mg/天、约5mg/天至约40mg/天、约5mg/天至约30mg/天、约5mg/天至约20mg/天、约5mg/天至约15mg/天、约10mg/天至约100mg/天、约10mg/天至约80mg/天、约10mg/天至约50mg/天、约10mg/天至约40mg/天、约10mg/天至约20mg/天、约20mg/天至约100mg/天、约20mg/天至约80mg/天、约20mg/天至约50mg/天或约20mg/天至约40mg/天或约20mg/天至约30mg/天的剂量施用。

[0633] 在一些实施例中,ASBTI以每剂约200 $\mu$ g/kg至约400 $\mu$ g/kg的量每天施用两次(BID)。在一些实施例中,ASBTI以约280 $\mu$ g/kg/天至约1400 $\mu$ g/kg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以约400 $\mu$ g/kg/天至约800 $\mu$ g/kg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以约20mg/天至约50mg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以约5mg/天至约15mg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以约560 $\mu$ g/kg/天至约1,400 $\mu$ g/kg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以约700 $\mu$ g/kg/天至约1,400 $\mu$ g/kg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以约400 $\mu$ g/kg/天至约800 $\mu$ g/kg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以约700 $\mu$ g/kg/天至约900 $\mu$ g/kg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以约560 $\mu$ g/kg/天至约1400 $\mu$ g/kg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以700 $\mu$ g/kg/天至约1400 $\mu$ g/kg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以约200 $\mu$ g/kg/天至约600 $\mu$ g/kg/天的量施用。在一些实施例中,ASBTI以约400 $\mu$ g/kg/天至约600 $\mu$ g/kg/天的量施用。

[0634] 在各种实施例中,ASBTI的剂量是第一剂量水平。在各种实施例中,ASBTI的剂量是第二剂量水平。在一些实施例中,第二剂量水平大于第一剂量水平。在一些实施例中,第二剂量水平是第一剂量水平的约或至少约1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍或倍数。在一些实施例中,第二剂量水平不超过第一剂量水平的约1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100或150倍或倍数。

[0635] 在各种实施例中,ASBTI以上述剂量之一或在上述剂量范围之一内每天施用一次(QD)。在各种实施例中,ASBTI以上述剂量之一或在上述剂量范围之一内每天施用两次(BID)。在各种实施例中,每日、每隔一天、每周两次或每周一次施用ASBTI剂量。

[0636] 在各种实施例中,ASBTI定期施用持续约或至少约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周的时间段。在各种实施例中,ASBTI施用持续不超过约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周。在各种实施例中,ASBTI定期施用持续约或至少约0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9或10年的时间段。在各种实施例中,ASBTI定期施用持续不超过约0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10或15年的时间段。

[0637] 胆汁淤积性肝病的症状或疾病相关实验室测量的减轻

[0638] 在本发明的上述方法的各种实施例中,施用ASBTI导致胆汁淤积性肝病的症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变(即,患者病症的改善),其维持约或至少约1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周、1年、13个月、14个月、15个月、16个月、17个月、18个月、19个月、20个月、21个月、22个月、23个月、23个月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、8年、9年或10年。在各种实施例中,症状的减轻或疾病相关

实验室测量的改变包括sBA浓度的降低、血清7aC4浓度的增加、7aC4:sBA比率的增加、fBA排泄的增加、瘙痒的减轻、ALT水平的降低、生活质量清单评分的增加、与疲劳相关的生活质量清单评分的增加、血清总胆固醇浓度的减少、血清LDL-C胆固醇浓度的减少、生长的增加、黄疸评分的减少或其各种组合。在各种实施例中，相对于基线水平来确定症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变。也就是说，在1) 改变施用于患者的ASBTI的剂量水平，2) 改变对患者遵循的给药方案，3) 开始施用ASBTI，或4) 以减轻患者的症状或疾病相关实验室测量的改变为目的而进行的任何其他各种改变之前，相对于症状的测量或疾病相关实验室测量的改变来确定症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变。在各种实施例中，症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变是具有统计学意义的减少。

[0639] 在各种实施例中，胆汁淤积性肝病的症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变被测量为症状的进行性减轻或疾病相关实验室测量的改变持续约或至少约1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、6个月、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周、1年、13个月、14个月、15个月、16个月、17个月、18个月、19个月、20个月、21个月、22个月、23个月、23个月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、8年、9年或10年。

[0640] 在一些实施例中，患者是儿科患者，并且症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变包括生长的增加。在一些实施例中，相对于基线测量生长的增加。在各种实施例中，生长的增加被测量为身高Z评分或重量Z评分的增加。在各种实施例中，身高Z评分或体重Z评分的增加具有统计学意义。在各种实施例中，身高Z评分、体重Z评分或两者相对于基线增加至少0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.2、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25、0.26、0.27、0.28、0.29、0.3、0.31、0.32、0.33、0.34、0.35、0.36、0.37、0.38、0.39、0.4、0.41、0.42、0.43、0.44、0.45、0.46、0.47、0.48、0.49、0.5、0.51、0.52、0.53、0.54、0.55、0.56、0.57、0.58、0.59、0.6、0.7、0.8或0.9。在一些实施例中，身高Z评分、体重Z评分或两者在施用ASBTI持续约或至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、48、50、60、70或72周的时间段期间逐渐增加。

[0641] 在各种实施例中，施用ASBTI导致血清7aC4浓度的增加。在各种实施例中，血清7aC4浓度相对于基线增加约或至少约1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400或500倍或倍数。在各种实施例中，血清7aC4浓度相对于基线增加约或至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%或10,000%。

[0642] 在各种实施例中，施用ASBTI导致7aC4:sBA比率相对于基线增加约或至少约1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍。

[0643] 在各种实施例中，施用ASBTI导致fBA排泄的增加。在一些实施例中，施用ASBTI导致fBA排泄相对于基线增加约或至少约100%、110%、115%、120%、130%、150%、200%、250%、275%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、1,000%、5,000%、10,000%或15,000%。在各种实施例中，ASBTI足以导致胆汁酸分泌相对于基线增加至少约或约1、1.5、

2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍或倍数的剂量施用。在一些实施例中，fBA排泄相对于基线增加约或至少约100 $\mu$ mol、150 $\mu$ mol、200 $\mu$ mol、250 $\mu$ mol、300 $\mu$ mol、400 $\mu$ mol、500 $\mu$ mol、600 $\mu$ mol、700 $\mu$ mol、800 $\mu$ mol、900 $\mu$ mol、1,000 $\mu$ mol或1,500 $\mu$ mol。在各种实施例中，施用ASBTI导致fBA排泄的剂量依赖性增加，使得施用较高剂量的ASBTI导致相应的较高水平的fBA排泄。

[0644] 在各种实施例中，施用ASBTI导致sBA浓度相对于基线降低约或至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

[0645] 在一些实施例中，施用ASBTI导致瘙痒的严重程度的降低。在各种实施例中，使用ITCHRO (OBS) 评分、ITCHRO评分、CSS评分或其组合来测量瘙痒的严重程度。在各种实施例中，施用ASBTI导致在1至4的量度上的ITCHRO (OBS) 评分相对于基线降低约或至少约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.25、2.5或3。在各种实施例中，施用ASBTI导致在1至10的量度上的ITCHRO评分降低约或至少约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10。在各种实施例中，施用ASBTI导致ITCHRO (OBS) 评分、ITCHRO评分或两者降低至零。在各种实施例中，施用ASBTI导致ITCHRO (OBS) 评分或ITCHRO评分降低至1.0或更低。在各种实施例中，施用ASBTI导致CSS评分相对于基线降低约或至少约0.1、0.2、0.3、0.4、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.25、2.5或3。在各种实施例中，施用ASBTI导致CSS评分降低至零。在各种实施例中，施用ASBTI导致CSS评分、ITCHRO (OBS) 评分、ITCHRO评分或其组合相对于基线降低约或至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在各种实施例中，在10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的天数观察到CSS评分、ITCHRO (OBS) 评分、ITCHRO评分或其组合相对于基线的降低值。

[0646] 在各种实施例中，施用ASBTI导致血清LDL-C浓度相对于基线降低。在一些实施例中，血清LDL-C浓度相对于基线降低约或至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。

[0647] 在一些实施例中，施用ASBTI导致血清总胆固醇浓度相对于基线降低。在一些实施例中，施用ASBTI导致血清LDL-C水平相对于基线降低。在一些实施例中，血清总胆固醇浓度、血清LDL-C水平或两者相对于基线降低约或至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。在各种实施例中，施用ASBTI导致血清总胆固醇浓度、血清LDL-C水平或两者相对于基线降低约或至少约1mg/dL、2mg/dL、3mg/dL、4mg/dL、5mg/dL、10mg/dL、12.5mg/dL、15mg/dL、20mg/dL、30mg/dL、40mg/dL或50mg/dL。

[0648] 在各种实施例中，施用ASBTI导致生活质量清单评分增加，或与疲劳相关的生活质量清单评分增加。生活质量清单评分可以是健康相关的生活质量 (HRQoL) 评分。在一些实施例中，HRQoL评分是PedsQL评分。在各种实施例中，施用ASBTI导致PedsQL评分或与疲劳相关的PedsQL评分相对于基线增加约或至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、45%或50%。

[0649] 在各种实施例中，施用ASBTI导致黄瘤评分相对于基线下降。在一些实施例中，黄

瘤评分相对于基线降低约或至少约2.5%、5%、10%、15%、20%、35%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0650] 在各种实施例中,施用ASBTI导致到约1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周或1年症状的减轻或疾病相关实验室测量的改变。

[0651] 在各种实施例中,血清胆红素浓度在约1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、4个月、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周或1年或者在约其之前处于施用前的基线水平,或处于正常水平。

[0652] 在各种实施例中,血清ALT浓度在约1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、4个月、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周或1年或者在约其之前处于施用前的基线水平,或处于正常水平。在一些实施例中,施用ASBTI导致ALT水平相对于基线降低约或至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%。

[0653] 在各种实施例中,血清ALT浓度、血清AST浓度、血清胆红素浓度或其各种组合在约1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、4个月、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周或1年或在之前于正常范围内或处于施用前基线水平。在各种实施例中,施用ASBTI不会导致血清胆红素浓度、血清AST浓度、血清ALT浓度、血清碱性磷酸酶浓度或其一些组合在至少约或约1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、4个月、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周或1年的时间段内自基线的统计学上显著的变化。

[0654] 施用ASBTI以增加生长

[0655] 在各种实施例中,施用ASBTI导致生长或体重增加约或长达约1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周或1年。

[0656] 在一些实施例中,生长的增加以恒定剂量的ASBTI维持约或至少约或长达约1天、2

天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周、1年、2年、3年、4年或5年。

[0657] 在一些实施例中,体重或身高Z评分持续增加约或至少约或长达约1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周、1年、2年、3年、4年或5年。

[0658] 在各种实施例中,所述方法包括以第一剂量的量向患者施用ASBTI。在一些实施例中,所述方法进一步包括在第一次以第一剂量施用ASBTI持续一段时间之后,以大于第一剂量的量的第二剂量水平施用ASBTI。在各种实施例中,所述时间段为约或至少约1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周、1年、55周、60周、70周、80周、90周、96周、100周、2年、110周、120周、130周、140周、143周、150周、3年、155周、160周、167周、170周、179周、180周、190周、191周、200周、4年或5年。

[0659] 在一些实施例中,体重或身高Z评分响应于ASBTI的施用而以剂量依赖性方式增加,使得第二剂量导致体重或身高Z评分更大的增加。在一些实施例中,如果第一剂量没有导致身高或体重Z评分相对于基线增加约或至少约0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.2、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25、0.26、0.27、0.28、0.29、0.3、0.31、0.32、0.33、0.34、0.35、0.36、0.37、0.38、0.39、0.4、0.41、0.42、0.43、0.44、0.45、0.46、0.47、0.48、0.49、0.5、0.51、0.52、0.53、0.54、0.55、0.56、0.57、0.58、0.59、0.6、0.7、0.8或0.9,则将第二剂量施用于患者,使得第二剂量确实导致身高或体重Z评分相对于基线增加约或至少约0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.2、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25、0.26、0.27、0.28、0.29、0.3、0.31、0.32、0.33、0.34、0.35、0.36、0.37、0.38、0.39、0.4、0.41、0.42、0.43、0.44、0.45、0.46、0.47、0.48、0.49、0.5、0.51、0.52、0.53、0.54、0.55、0.56、0.57、0.58、0.59、0.6、0.7、0.8或0.9。

[0660] 在各种实施例中,施用总日剂量保持不变的第一剂量或第二剂量BID比施用相同的总日剂量水平QD导致更大的生长增加。

[0661] 在各种实施例中,第二剂量是每日BID施用的总剂量。在各种实施例中,第二剂量导致相对于在施用第一剂量期间测量的基线的生长增加。在各种实施例中,与施用第一剂量引起的自基线的生长增加相比,第二剂量导致在施用ASBTI之前测量的自基线的生长增加更大。在各种实施例中,施用第二剂量导致Z评分相对于在向患者施用第一剂量期间测量的基线身高Z评分增加约或至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在各种实施例中,施用第二剂量导致Z评分相对于在施用ASBTI之前测量的基线的增加,其比相对于在施用ASBTI之前测量的由以第一剂量施用ASBTI引起的基线的Z评

分的增加大至少约或约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0662] PFIC 2基因型

[0663] 在各种实施例中，BSEP缺乏症是进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC 2)、良性复发性肝内胆汁淤积或妊娠肝内胆汁淤积。在各种实施例中，患者具有残余BSEP功能。在各种实施例中，相对于没有任何胆汁淤积性肝病的健康个体，患者具有至少约95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、25%、20%、5%、2.5%或1%的BSEP功能。在各种实施例中，相对于没有任何胆汁淤积性肝病的健康个体，患者具有最大约99%、95%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、25%、20%、5%、2.5%的BSEP功能。BSEP缺乏症可以导致受损或减少的胆汁流量或胆汁淤积。

[0664] 在各种实施例中，BSEP缺乏症是由ABCB11基因中的突变引起的。在各种实施例中，ABCB11基因中的突变是非截短突变。一般而言，ABCB11基因的截短突变会导致编码的BSEP缺乏剩余功能（“严重”突变）。在各种实施例中，ABCB11基因包括突变，并且不包含任何截短突变。ABCB11基因突变可以是错义或无义突变、插入或缺失。在实施例中，ABCB11基因包括E297G或D482G突变，或两者，可替代地被称为“轻度”突变或“轻度PFIC 2”。在一些实施例中，ABCB11基因包含错义突变，并且不包括E297G或D482G错义突变，可替代地被称为“中度”突变或“中度PFIC 2”。ABCB11基因可以包括E297G、D482G、备选错义突变、插入、缺失以及其各种组合。在各种实施例中，替代的错义突变可以选自在伯恩 (Byrne) 等人“ABCB11中的错义突变和单核苷酸多态性损害胆汁盐输出泵加工和功能或破坏信使核糖核酸前体剪接 (Missense Mutations and Single Nucleotide Polymorphisms in ABCB11 Impair Bile Salt Export Pump Processing and Function or Disrupt Pre-Messenger RNA Splicing)”，肝脏病学 (Hepatology), 49:553-567 (2009) (其通过引用以其整体并入本文用于所有目的) 中所列的那些突变之一。

[0665] 在各种实施例中，患者具有BSEP活性的完全丧失。在各种实施例中，具有BSEP活性完全丧失的患者对于具有导致编码的BSEP活性完全丧失的突变 (例如，截短或框移突变) 的ABCB11基因是纯合的。在各种实施例中，患者具有残余BSEP活性。在各种实施例中，具有残余BSEP活性的患者对于具有导致编码的BSEP活性完全丧失的突变的ABCB11基因是杂合的 (例如，具有截短突变的ABCB11基因和野生型ABCB11基因的患者或具有截短突变的ABCB11基因和具有编码BSEP的突变的ABCB11基因 (具有残余活性但活性相对于野生型BSEP降低) 的患者)。在某些实施例中，具有残留BSEP活性的患者对于具有导致残余的BSEP活性和相对于野生型降低的BSEP活性的突变的ABCB11基因是纯合的 (例如，具有带有相同或不同错义突变的ABCB11基因的患者)。在一些实施例中，具有残余BSEP活性的患者对于具有导致残余BSEP活性和相对于野生型降低的BSEP活性的突变的ABCB11基因是杂合的 (例如，具有野生型ABCB11基因和具有错义突变的ABCB11基因的患者)。

[0666] 在各种实施例中，所述方法包括确定患者的基因型。确定基因型可以包括本领域已知的用于确定患者的基因序列的各种方法中的任何一种，包括作为非限制性示例的基因组DNA的限制性片段长度多态性鉴定、基因组DNA的随机扩增多态性检测、扩增片段长度多态性检测、聚合酶链式反应、DNA测序、等位基因特异性寡核苷酸探针、与DNA微阵列或珠的

杂交以及其各种组合。在各种实施例中,确定基因型包括确定ABCB11基因的序列。

[0667] 在一些实施例中,确定基因型包括鉴定和表征ABCB11基因中的突变。确定基因型可以包括确定ABCB11基因的一部分或全部的序列。确定基因型可以进一步包括确定ABCB11基因周围的基因组区域的序列或确定ABCB11基因的一或多个内含子和/或外显子的序列。确定基因型可以包括通过鉴定患者的ABCB11基因编码等位基因的一个、多个或所有突变来表征ABCB11基因。在各种实施例中,确定基因型包括确定ABCB11基因是否具有截短突变、插入、缺失、错义突变、E197G突变、D482G突变或其各种组合。

[0668] 剂量调节

[0669] 在各种实施例中,所述方法包括调节施用于患者的ASBTI的剂量。所述调节包括确定患者在基线时(例如,在施用ASBTI之前或在调节(例如,增加)ASBTI的剂量之前)的7 $\alpha$ C4:sBA比率,并且在以第一剂量施用ASBTI或调节(例如,增加)ASBTI的剂量至第二剂量之后进一步确定7 $\alpha$ C4:sBA比率。如果7 $\alpha$ C4:sBA比率没有从基线增加至少1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍,则增加ASBTI的剂量直到所述比率相对于基线增加至少约1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍。在各种实施例中,增加或减少ASBTI的剂量以实现并维持特定的7 $\alpha$ C4:sBA比率。

[0670] 在各种实施例中,所述调节包括如果7 $\alpha$ C4:sBA比率最初从基线增加至少1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍,且然后开始降低或降低至比基线低1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍或更大,则将ASBTI的剂量从第一剂量水平增加至大于第一剂量水平的第二剂量水平。增加剂量水平,直到7 $\alpha$ C4:sBA比率从基线增加到至少1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍。

[0671] 在一些实施例中,所述调节包括向患者施用第一剂量的ASBTI。如果7 $\alpha$ C4:sBA比率未增加或未从基线增加至少1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍,则向患者施用高于第一剂量的第二剂量的ASBTI。继续增加施用于患者的剂量,直到7 $\alpha$ C4:sBA比率从基线增加至少1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍。

[0672] 在各种实施例中,约每天、每两周、每周、每两个月、每月、每两个月、每三个月、每四个月、每五个月、每六个月或每年测量7 $\alpha$ C4:sBA比率,并且每次测量所述比率时根据需要调节ASBTI的剂量。

[0673] 药物组合物

[0674] 在一些实施例中,ASBTI作为包含ASBTI的药物组合物(组合物或药物组合物)施用。本文所述的任何组合物均可以被配制成用于回肠、直肠和/或结肠递送。在更具体的实施例中,将组合物配制成用于非全身性或局部递送至直肠和/或结肠。应当理解,如本文所使用的,递送至结肠包括递送至S形结肠、横结肠和/或升结肠。在更具体的实施例中,将组

合物配制成用于非全身性或局部递送至直肠和/或经直肠施用于结肠。在其他具体的实施例中,将组合物配制成用于非全身性或局部递送至直肠和/或口服施用于结肠。

[0675] 在某些实施例中,本文提供了一种包含治疗有效量的本文所述的任何化合物的药物组合物。在某些情况下,药物组合物包含ASBT抑制剂(例如,本文所述的任何ASBTI)。

[0676] 在某些实施例中,使用一或多种生理上可接受的载体以常规方式配制药组合物,所述载体包括例如赋形剂和助剂,所述赋形剂和助剂便于将活性化合物加工成适合于药物用途的制剂。在某些实施例中,合适的制剂取决于所选择的施用途径。本文所述的药物组合物的总结可以例如在雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第19版(宾夕法尼亚州伊斯顿:麦克出版公司,1995);胡佛,约翰E.(Hoover,John E.),雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),麦克出版公司(Mack Publishing Co.),宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton,Pennsylvania),1975;利伯曼,H.A.(Lieberman,H.A.)和拉克曼,L.(Lachman,L.),Eds.,药物剂型(Pharmaceutical Dosage Forms),Mareel Decker,纽约,1980;以及药物剂型和药物递送系统(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems),第七版(利平科特·威廉姆斯和威尔金斯(Lippincott Williams&Wilkins),1999)(所有这些参考文献均以其整体并入本文用于所有目的)中找到。

[0677] 如本文所使用的药物组合物是指本文所述的化合物与其他化学组分诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。在某些情况下,药物组合物有助于将化合物施用于个体或细胞。在实施本文提供的治疗或用途的方法的某些实施例中,将治疗有效量的本文所述的化合物以药物组合物形式施用于患有待治疗的疾病、障碍或病症的个体。在特定实施例中,个体是人。如本文所讨论的,本文所述的化合物单独使用或与一或多种另外的治疗剂组合使用。

[0678] 在某些实施例中,本文所述的药物制剂以任何方式施用于个体,包括多种施用途径中的一或多种,诸如,作为非限制性示例,口服、肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌内)、鼻内、口腔、局部、直肠或透皮施用途径。

[0679] 在某些实施例中,本文所述的药物组合物包括一或多种本文所述的化合物作为游离酸或游离碱形式或药学上可接受的盐形式的活性成分。在一些实施例中,本文所述的化合物作为N-氧化物或以结晶或无定形形式(即,多晶型物)使用。在一些情况下,本文所述的化合物以互变异构体的形式存在。所有互变异构体都包括在本文呈现的化合物的范围内。在某些实施例中,本文所述的化合物以未溶剂化或溶剂化形式存在,其中溶剂化形式包含任何药学上可接受的溶剂,例如水、乙醇等。本文中呈现的化合物的溶剂化形式也被认为是在本文中描述的。

[0680] 在一些实施例中,“载体”包括药学上可接受的赋形剂,并且是基于与本文所述的化合物诸如式I-VI的任何化合物的相容性以及所需剂型的释放曲线性质来选择的。示例性的载体材料包括例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂等。参见,例如雷明顿:药学的科学与实践,第十九版(宾夕法尼亚州伊斯顿:麦克出版公司,1995);胡佛,约翰E.,雷明顿药学科学,麦克出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿,1975;利伯曼,H.A.和拉克曼,L.,Eds.药物剂型,Mareel Decker,纽约,1980;以及药物剂型和药物递送系统,第七版(利平科特·威廉姆斯和威尔金斯1999),所有这些参考文

献均以其整体并入本文用于所有目的。

[0681] 此外,在某些实施例中,本文所述的药物组合物被配制成剂型。因此,在一些实施例中,本文提供了一种包含本文所述的化合物的剂型,其适合于向个体施用。在某些实施例中,合适的剂型包括,作为非限制性示例,水性口服分散体、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液、固体口服剂型、气雾剂、控释制剂、速熔制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉末、丸剂、糖衣丸、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及混合速释和控释制剂。

[0682] 在一些实施例中,本文提供了一种组合物,其包含肠内分泌肽分泌增强剂和任选地药学上可接受的载体,用于缓解个体的胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的症状。

[0683] 在某些实施例中,组合物包含肠内分泌肽分泌增强剂和吸收抑制剂。在特定实施例中,吸收抑制剂是抑制与其结合的特定肠内分泌肽分泌增强剂(或至少一种)的吸收的抑制剂。在一些实施例中,组合物包含肠内分泌肽分泌增强剂、吸收抑制剂和载体(例如,口服合适的载体或直肠合适的载体,取决于预期的施用方式)。在某些实施例中,组合物包含肠内分泌肽分泌增强剂、吸收抑制剂、载体以及胆固醇吸收抑制剂、肠内分泌肽、肽酶抑制剂、铺展剂和润湿剂中的一或多种。

[0684] 在其他实施例中,本文所述的组合物通过口服施用,用于将ASBTI非全身性递送至直肠和/或结肠,包括S形结肠、横结肠和/或升结肠。在具体实施例中,作为非限制性示例,配制用于口服施用的组合物是肠溶包衣的或配制的口服剂型,诸如片剂和/或胶囊。

[0685] 吸收抑制剂

[0686] 在某些实施例中,本文所述的被配制成用于非全身性递送ASBTI的组合物进行包括吸收抑制剂。如本文所使用的,吸收抑制剂包括抑制胆汁酸/盐吸收的药剂或药剂的组。

[0687] 合适的胆汁酸吸收抑制剂(本文也被描述为吸收抑制剂)可以包括,作为非限制性示例,阴离子交换基质、多胺、含季胺的聚合物、季铵盐、聚烯丙胺聚合物和共聚物、考来维仑(colesevelam)、盐酸考来维仑、考来胶(CholestaGel)(N,N,N-三甲基-6-(2-丙烯基氨基)-1-己胺氯化物与(氯甲基)环氧乙烷的聚合物、2-丙烯-1-胺和N-2-丙烯基-1-癸胺盐酸盐)、环糊精、壳聚糖、壳聚糖衍生物、结合胆汁酸的碳水化合物、结合胆汁酸的脂质、结合胆汁酸的蛋白质和蛋白质材料以及结合胆汁酸的抗体和白蛋白。合适的环糊精包括那些结合胆汁酸/盐的环糊精,诸如,作为非限制性示例, $\beta$ -环糊精和羟丙基- $\beta$ -环糊精。合适的蛋白质包括结合胆汁酸/盐的蛋白质,诸如,作为非限制性示例,牛血清白蛋白、卵白蛋白、酪蛋白、 $\alpha$ -酸性糖蛋白、明胶、大豆蛋白、花生蛋白、杏仁蛋白和小麦植物蛋白。

[0688] 在某些实施例中,吸收抑制剂是消胆胺(cholestyramine)。在具体实施例中,消胆胺与胆汁酸结合。消胆胺(一种离子交换树脂)是含有由二乙烯基苯交联的季铵基团的苯乙烯聚合物。在其他实施例中,吸收抑制剂是考来替泊(colestipol)。在具体的实施例中,考来替泊与胆汁酸组合。考来替泊(一种离子交换树脂)是二乙烯三胺和1-氯-2,3-环氧丙烷的共聚物。

[0689] 在本文所述的组合物和方法的某些实施例中,ASBTI与吸收抑制剂连接,而在其他实施例中,ASBTI和吸收抑制剂是单独的分子实体。

[0690] 胆固醇吸收抑制剂

[0691] 在某些实施例中,本文所述的组合物任选地包括至少一种胆固醇吸收抑制剂。合

适的胆固醇吸收抑制剂包括,作为非限制性示例,依泽替米(ezetimibe)(SCH 58235)、依泽替米类似物、ACT抑制剂、甾甾烷醇磷酸胆碱(stigmastanyl phosphorylcholine)、甾甾烷醇磷酸胆碱类似物、 $\beta$ -内酰胺胆固醇吸收抑制剂、硫酸多糖、新霉素、植物皂苷(sponin)、植物甾醇、植物甾烷醇制剂FM-VP4、谷甾烷醇(Sitostanol)、 $\beta$ -谷甾醇、酰基-CoA:胆固醇-0-酰基转移酶(ACAT)抑制剂、阿伐麦布(Avasimibe)、英普他派(Implitapide)、甾体糖苷等。合适的依泽替米类似物包括,作为非限制性示例,SCH 48461、SCH 58053等。合适的ACT抑制剂包括,作为非限制性示例,三甲氧基脂肪酸苯胺诸如C1-976、3-[癸基二甲基硅烷基]-N-[2-(4-甲基苯基)-1-苯乙基]-丙酰胺、甲亚油酰胺等。 $\beta$ -内酰胺胆固醇吸收抑制剂包括,作为非限制性示例, $\beta$ R-4S)-1,4-双-(4-甲氧基苯基)-3- $\beta$ -苯基丙基)-2-氮杂环丁酮等。

#### [0692] 肽酶抑制剂

[0693] 在一些实施例中,本文所述的组合物任选地包含至少一种肽酶抑制剂。此类肽酶抑制剂包括但不限于二肽基肽酶-4抑制剂(DPP-4)、中性内肽酶抑制剂和转化酶抑制剂。作为非限制性示例,合适的二肽基肽酶-4抑制剂(DPP-4)包括维格列汀(Vildagliptin),2.S)-1-{2-[ $\beta$ -羟基-1-金刚烷基]氨基}乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;西格列汀(Sitagliptin), $\beta$ R)-3-氨基-1-[9-(三氟甲基)-1,4,7,8-四氮杂双环[4.3.0]壬-6,8-二烯-4-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮;沙格列汀(Saxagliptin)和(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2- $\beta$ -羟基-1-金刚烷基]-乙酰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲腈。此类中性内肽酶抑制剂包括但不限于坎沙曲拉(Candoxatrilat)和依卡曲尔(Ecadotril)。

#### [0694] 铺展剂/润湿剂

[0695] 在某些实施例中,本文所述的组合物任选地包含铺展剂。在一些实施例中,使用铺展剂来改善组合物在结肠和/或直肠中的铺展。作为非限制性示例,合适的铺展剂包括羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、胶体二氧化硅、丙二醇、环糊精、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙基化甘油酯、聚卡波非(polycarbophil)、二正辛基醚、Cetiol<sup>TM</sup>OE、脂肪醇聚亚烷基二醇醚、Aethoxal<sup>TM</sup>B)、棕榈酸2-乙基己酯、Cegesoft<sup>TM</sup>C 24)和异丙基脂肪酸酯。

[0696] 在一些实施例中,本文所述的组合物任选地包含润湿剂。在一些实施例中,润湿剂用于改善组合物在结肠和直肠中的润湿性。作为非限制性示例,合适的润湿剂包括表面活性剂。在一些实施例中,作为非限制性示例,表面活性剂选自聚山梨酯(例如,20或80)、庚酸硬脂基酯、链长为 $C_{12}$ - $C_{18}$ 的饱和脂肪醇的辛酸/癸酸酯、异硬脂基二甘油异硬脂酸、十二烷基硫酸钠、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯和肉豆蔻酸异丙酯/硬脂酸异丙酯/棕榈酸异丙酯混合物。

#### [0697] 维生素

[0698] 在一些实施例中,本文提供的方法进一步包含施用一或多种维生素。

[0699] 在一些实施例中,维生素是维生素A、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、叶酸、泛酸、烟酸、核黄素、硫胺素、视黄醇、 $\beta$ -胡萝卜素、吡哆醇、抗坏血酸、胆钙化醇(cholecalciferol)、氰钴胺素(cyanocobalamin)、生育酚、叶绿醌(phyloquinone)、甲萘醌(menaquinone)。

[0700] 在一些实施例中,维生素是脂溶性维生素,诸如维生素A、D、E、K、视黄醇、 $\beta$ 胡萝卜素、胆钙化醇、生育酚、叶绿醌。在一个优选的实施例中,脂溶性维生素是生育酚聚乙二醇琥

珀酸酯 (TPGS)。

[0701] 胆汁酸螯合剂/粘合剂

[0702] 在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂是酶依赖性胆汁酸螯合剂。在某些实施例中,酶是细菌酶。在一些实施例中,相对于在小肠中发现的浓度,酶是在人结肠或直肠中发现的高浓度的细菌酶。微生物活化系统的示例包括包含果胶、半乳甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或活性剂的糖苷缀合物(例如,D-半乳糖苷、 $\beta$ -D-吡喃木糖苷等的缀合物)的剂型。胃肠微生物群酶的示例包括细菌糖苷酶,诸如例如D-半乳糖苷酶、 $\beta$ -D-葡萄糖苷酶、 $\alpha$ -L-阿拉伯呋喃糖苷酶、 $\beta$ -D-吡喃木糖苷酶等。

[0703] 在某些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂是时间依赖性胆汁酸螯合剂。在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂在螯合1、2、3、4、5、6、7、8、9或10秒后释放胆汁酸或被降解。在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂在螯合15、20、25、30、35、40、45、50或55秒后释放胆汁酸或被降解。在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂在螯合1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟后释放胆汁酸或被降解。在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂在螯合约15、20、25、30、35、45、50或55分钟后释放胆汁酸或降解。在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂在螯合约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时后释放胆汁酸或被降解。在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂在螯合1、2或3天后释放胆汁酸或被降解。

[0704] 在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂对初级胆汁酸具有高亲和力,并且对次级胆汁酸具有低亲和力。

[0705] 在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂是pH依赖性胆汁酸螯合剂。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在6或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力,并且在高于6的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在6.5或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力并且在高于6.5的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在7或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力并且在高于7的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在7.1或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力并且在高于7.1的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在7.2或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力并且在高于7.2的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在7.3或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力并且在高于7.3的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在7.4或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力并且在高于7.4的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在7.5或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力并且在高于7.5的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在7.6或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力并且在高于7.6的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在7.7或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力并且在高于7.7的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在7.8或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力,并且在高于7.8的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于6的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于6.5的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于7的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于7.1的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖

性胆汁酸螯合剂在高于7.2的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于7.3的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于7.4的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于7.5的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于7.6的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于7.7的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于7.8的pH下降解。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于7.9的pH下降解。

[0706] 在某些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂是木质素或改性木质素。在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂是聚阳离子聚合物或共聚物。在某些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂是包含一或多个N-烯基-N-烷基胺残基;一或多个N,N,N-三烷基-N-(N'-烯基氨基)烷基-氮杂鎓残基;一或多个N,N,N-三烷基-N-烯基-氮杂鎓残基;一或多个烯基胺残基;或其组合的聚合物或共聚物。在一些实施例中,胆汁酸结合剂是消胆胺,和包括消胆胺的各种组合物,其例如描述在美国专利号3,383,281;3,308,020;3,769,399;3,846,541;3,974,272;4,172,120;4,252,790;4,340,585;4,814,354;4,874,744;4,895,723;5,695,749;和6,066,336(所有这些都通过引用以其整体并入本文用于出于所有目的)中。在一些实施例中,胆汁酸结合剂是考来替泊或考来维仑。

[0707] 施用途径、剂型和给药方案

[0708] 在一些实施例中,本文描述的组合物和在本文描述的方法中施用的组合物被配制以抑制胆汁酸再摄取或降低血清或肝胆汁酸水平。在某些实施例中,本文所述的组合物被配制成用于直肠或口服施用。在一些实施例中,此类制剂分别经直肠或口服施用。在一些实施例中,本文所述的组合物与用于将组合物局部递送至直肠和/或结肠(S形结肠、横结肠或升结肠)的装置组合。在某些实施例中,对于直肠施用,本文所述的组合物被配制成灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂、栓剂、果冻栓剂或保留灌肠剂。在一些实施例中,对于口服施用,本文所述的组合物被配制成用于口服施用和经肠递送至结肠。

[0709] 在某些实施例中,本文所述的组合物或方法是非全身性的。在一些实施例中,本文所述的组合物将ASBTI递送至远端回肠、结肠和/或直肠而非全身性地递送(例如,肠内分泌肽分泌增强剂的相当大一部分未被全身性吸收)。在一些实施例中,本文所述的口服组合物将ASBTI递送至远端回肠、结肠和/或直肠而不是全身性地递送(例如,肠内分泌肽分泌增强剂的相当大一部分未被全身性吸收)。在一些实施例中,本文所述的直肠组合物将ASBTI递送至远端回肠、结肠和/或直肠而不是全身性地递送(例如,肠内分泌肽分泌增强剂的相当大一部分未被全身性吸收)。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于90%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于80%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于70%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于60%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于50%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于40%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于30%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于25%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于20%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于15%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于10%w/w的ASBTI。

物全身性地递送小于10%w/w的ASBTI。在某些实施例中,本文所述的非全身性组合物全身性地递送小于5%w/w的ASBTI。在一些实施例中,以任何合适的方式确定全身吸收,包括总循环量、施用后清除的量等。

[0710] 在某些实施例中,本文所述的组合物和/或制剂每天施用至少一次。在某些实施例中,含有ASBTI的制剂每天施用至少两次,而在其他实施例中,含有ASBTI的制剂每天施用至少三次。在某些实施例中,含有ASBTI的制剂每天施用多达五次。应当理解,在某些实施例中,本文所述的含有ASBTI的组合物施用方案是通过考虑各种因素诸如患者的年龄、性别和饮食来确定的。

[0711] 在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度范围为约1mM至约1M。在某些实施例中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度范围为约1mM至约750mM。在某些实施例中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度范围为约1mM至约500mM。在某些实施例中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度范围为约5mM至约500mM。在某些实施例中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度范围为约10mM至约500mM。在某些实施例中,在本文所述制剂中施用的浓度范围为约25mM至约500mM。在某些实施例中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度范围为约50mM至约500mM。在某些实施例中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度范围为约100mM至约500mM。在某些实施例中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度范围为约200mM至约500mM。

[0712] 在某些实施例中,通过靶向远端胃肠道(例如远端回肠、结肠和/或直肠),本文所述的组合物和方法以减少剂量的肠内分泌肽分泌增强剂(例如,与不靶向远端胃肠道的口服剂量相比)提供功效(例如,在减少微生物生长和/或减轻胆汁淤积或胆汁淤积性肝病方面)。

[0713] 直肠施用制剂

[0714] 用于将本文所述的化合物非全身性递送至直肠和/或结肠的本文所述的药物组合物被配制成为作为直肠灌肠剂、直肠泡沫、直肠凝胶和直肠栓剂用于直肠施用。此类制剂的组分在本文中描述。应当理解,如本文所使用的,药物组合物和组合物是如本文所述的制剂或包含如本文所述的制剂。在一些实施例中,直肠制剂包含直肠灌肠剂、泡沫、凝胶或栓剂。

[0715] 在某些实施例中,本文所述的组合物和/或制剂中的液体载体媒介物或共溶剂包括,作为非限制性示例,纯化水、丙二醇、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、聚乙二醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丙烯-3-醇(烯丙醇)、丙二醇、甘油、2-甲基-2-丙醇、甲酰胺、甲基甲酰胺、二甲基甲酰胺、乙基甲酰胺、二乙基甲酰胺、乙酰胺、甲基乙酰胺、二甲基乙酰胺、乙基乙酰胺、二乙基乙酰胺、2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、N-乙基-2-吡咯烷酮、四甲基脒、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、碳酸丙烯酯、1,2-碳酸亚丁酯、2,3-碳酸亚丁酯、二甲亚砷、二乙亚砷、六甲基磷酰胺、丙酮醛二甲基缩醛、二甲基异山梨醇以及其组合。

[0716] 在一些实施例中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的稳定剂包括但不限于聚氧乙烯饱和脂肪酸的偏甘油酯。

[0717] 在某些实施例中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的表面活性剂/乳化剂包括,作为非限制性示例,鲸蜡硬脂醇与用聚氧乙烯脂肪酸酯化的脱水山梨糖醇的混合物、聚氧乙烯脂肪醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、脂肪酸、硫酸化脂肪酸、磷酸化脂肪酸、磺基琥珀酸酯、两性表面活性剂、非离子泊洛沙姆、非离子美洛沙泊、石油衍生物、脂肪胺、聚硅氧烷衍生

物、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、月桂醇聚醚-4、PEG-2二月桂酸酯、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、磺基琥珀酸二辛酯、椰油两性丙酸酯、泊洛沙姆188、美罗沙泊258、三乙醇胺、二甲基硅油、聚山梨醇酯60、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、其药学上可接受的盐以及其组合。

[0718] 在一些实施例中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的非离子表面活性剂包括,作为非限制性示例,磷脂、烷基聚(环氧乙烷)、泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆188)、聚山梨醇酯、磺基琥珀酸二辛酯钠、Brij™-30(月桂醇聚醚-4)、Brij™-58(鲸蜡醇聚醚-20)和Brij™-78(硬脂醇聚醚-20)、Brij™-721(硬脂醇聚醚-21)、Crillet-1(聚山梨醇酯20)、Crillet-2(聚山梨醇酯40)、Crillet-3(聚山梨醇酯60)、Crillet 45(聚山梨醇酯80)、Myrj-52(PEG-40硬脂酸酯)、Myrj-53(PEG-50硬脂酸酯)、Pluronic™ F77(泊洛沙姆217)、Pluronic™ F87(泊洛沙姆237)、Pluronic™ F98(泊洛沙姆288)、Pluronic™ L62(泊洛沙姆182)、Pluronic™ L64(泊洛沙姆184)、Pluronic™ F68(泊洛沙姆188)、Pluronic™ L81(泊洛沙姆231)、Pluronic™ L92(泊洛沙姆282)、Pluronic™ L101(泊洛沙姆331)、Pluronic™ P103(泊洛沙姆333)、Pluracare™ F 108 NF(泊洛沙姆338)和Pluracare™ F 127 NF(泊洛沙姆407)以及其组合。Pluronic™聚合物可从巴斯夫、美国和德国商业购买。

[0719] 在某些实施例中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的阴离子表面活性剂包括,作为非限制性示例,月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠(SDS)、月桂基硫酸铵、烷基硫酸盐、烷基苯磺酸盐以及其组合。

[0720] 在一些实施例中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的阳离子表面活性剂包括,作为非限制性示例,苯扎氯铵、苜索氯铵、十六烷基三甲基溴化铵(cetyl trimethylammonium bromide)、十六烷基三甲基溴化铵(hexadecyl trimethyl ammonium bromide)、其他烷基三甲基铵盐、十六烷基氯化吡啶(cetylpyridinium chloride)、聚乙氧基化牛油以及其组合。

[0721] 在某些实施例中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的增稠剂包括,作为非限制性示例,天然多糖、半合成聚合物、合成聚合物以及其组合。天然多糖包括,作为非限制性示例,阿拉伯胶、琼脂、藻酸盐、角叉菜胶、瓜尔胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、果胶、葡聚糖、结冷胶和黄原胶。半合成聚合物包括,作为非限制性示例,纤维素酯、改性淀粉、改性纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。合成聚合物包括,作为非限制性示例,聚氧化烯、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸酯、羧基聚亚甲基(卡波姆)、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、聚乙酸乙烯酯、聚乙二醇和泊洛沙姆。其他增稠剂包括,作为非限制性示例,聚氧乙烯乙二醇异硬脂酸酯、鲸蜡醇、聚乙二醇300异硬脂酸酯、丙二醇、胶原蛋白、明胶和脂肪酸(例如,月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、棕榈油酸、亚油酸、亚麻酸、油酸等)。

[0722] 在一些实施例中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的螯合剂包括,作为非限制性示例,乙二胺四乙酸(EDTA)或其盐、磷酸盐以及其组合。

[0723] 在一些实施例中,在本文所述的直肠制剂中使用的一或多种螯合剂的浓度是合适的浓度,例如约0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%或0.5%(w/v)。

[0724] 在一些实施例中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的防腐剂包括,作为非限制性示例,对羟基苯甲酸酯、抗坏血酸棕榈酸酯、苯甲酸、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、氯丁醇、乙二胺、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、丁二醇对羟基苯甲酸酯、对羟

基苯甲酸丙酯、硫代甘油 (monothioglycerol)、苯酚、苯乙醇、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、丙酸钠、甲醛次硫酸钠、焦亚硫酸钠、山梨酸、二氧化硫、马来酸、没食子酸丙酯、苯扎氯铵、苜蓿素氯铵、苯甲醇、醋酸氯己定、葡萄糖酸氯己定、山梨酸、山梨糖醇钾、氯丁醇、苯氧乙醇、氯化十六烷基吡啶鎓、硝酸苯汞、硫柳汞以及其组合。

[0725] 在某些实施例中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的抗氧化剂包括,作为非限制性示例,抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸钠、焦亚硫酸氢钾、焦亚硫酸氢钠、氧、醌类、叔丁基氢醌、异抗坏血酸、橄榄 (olive/olea eurpaea) 油、戊二酸五钠、戊酸、生育酚、生育酚乙酸酯以及其组合。

[0726] 在一些实施例中,在本文所述的直肠制剂中使用的一或多种抗氧化剂的浓度足以实现期望的结果,例如约0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%或0.5% (w/v)。

[0727] 在本文所述的组合物和/或制剂中使用的润滑剂包括,作为非限制性示例,天然或合成脂肪或油 (例如,三脂肪酸甘油酸酯等)。在一些实施例中,润滑剂包括,作为非限制性示例,甘油 (glycerin) (也被称为甘油 (glycerine)、甘油 (glycerol)、1,2,3-丙三醇和三羟基丙烷)、聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇、聚异丁烯、聚环氧乙烷、山萘酸、山萘醇、山梨糖醇、甘露醇、乳糖、聚二甲基硅氧烷以及其组合。

[0728] 在某些实施例中,粘膜粘附和/或生物粘附聚合物在本文所述的组合物和/或制剂中用作抑制肠内分泌肽分泌增强剂跨直肠或结肠粘膜吸收的药剂。生物粘附或粘膜粘附聚合物包括,作为非限制性示例,羟丙基纤维素、聚环氧乙烷均聚物、聚乙烯醚-马来酸共聚物、甲基纤维素、乙基纤维素、丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆 (carbopol)、聚氨酯、聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物、羧甲基纤维素钠、聚乙烯、聚丙烯、凝集素、黄原胶、海藻酸盐、海藻酸钠、聚丙烯酸、壳聚糖、透明质酸和其酯衍生物、乙酸乙烯酯均聚物、聚卡波非钙、明胶、天然树胶、刺梧桐树胶 (karaya)、黄蓍胶 (tragacanth)、藻胶、壳聚糖、淀粉、果胶以及其组合。

[0729] 在一些实施例中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的缓冲剂/pH调节剂包括,作为非限制性示例,磷酸、磷酸二氢钠或磷酸钾、三乙醇胺 (TRIS)、BICINE、HEPES、Trizma、甘氨酸、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、碳酸盐、碳酸氢盐、偏磷酸钾、磷酸钾、乙酸二钠、乙酸、乙酸盐、柠檬酸、无水柠檬酸钠、二水柠檬酸钠以及其组合。在某些实施例中,添加酸或碱以调节pH。合适的酸或碱包括,作为非限制性示例,HCL、NaOH和KOH。

[0730] 在某些实施例中,在本文所述的直肠制剂中使用的一或多种缓冲剂的浓度足以实现或维持生理上所需的pH,例如约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.8%、0.9%或1.0% (w/w)。

[0731] 在本文所述的组合物和/或制剂中使用的张力调节剂包括,作为非限制性示例,氯化钠、氯化钾、磷酸钠、甘露醇、山梨糖醇或葡萄糖。

[0732] 用于结肠递送的口服施用

[0733] 在某些方面中,含有一或多种本文所述的化合物的组合物或制剂经口服施用以用于将ASBTI或本文所述的化合物局部递送至结肠和/或直肠。此类组合物的单位剂型包括被配制成用于经肠递送至结肠的丸剂、片剂或胶囊剂。在某些实施例中,此类丸剂、片剂或胶

囊含有包封或包埋在微球中的本文所述的组合物。在一些实施例中，微球包括，作为非限制性示例，壳聚糖微核HPMC胶囊和醋酸丁酸纤维素(CAB)微球。在某些实施例中，口服剂型使用药物制剂领域的技术人员已知的常规方法制备。例如，在某些实施例中，使用标准片剂加工程序和设备来制造片剂。用于形成片剂的示例性方法是通过直接压制含有单独或与一或多种载体、添加剂等组合的活性剂的粉状、结晶或粒状组合物。在替代的实施例中，使用湿法制粒或干法制粒工艺来制备片剂。在一些实施例中，从潮湿或其他易处理的材料开始，将片剂模制而不是压制。

[0734] 在某些实施例中，制备用于口服施用的片剂包含各种赋形剂，包括，作为非限制性示例，粘合剂、稀释剂、润滑剂、崩解剂、填充剂、稳定剂、表面活性剂、防腐剂、着色剂、调味剂等。在一些实施例中，粘合剂用于赋予片剂内聚品质，确保片剂在压缩后保持完整。合适的粘合剂材料包括，作为非限制性示例，淀粉(包括玉米淀粉和预胶化淀粉)、明胶、糖类(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖和乳糖)、聚乙二醇、丙二醇、蜡以及天然和合成树胶，例如，阿拉伯胶海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物(包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素等)、硅酸镁铝(Veegum)以及其组合。在某些实施例中，使用稀释剂来增加片剂的体积，使得提供实用尺寸的片剂。合适的稀释剂包括，作为非限制性示例，磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉、糖粉以及其组合。在某些实施例中，润滑剂用于促进片剂制造；合适的润滑剂的示例包括，作为非限制性示例，植物油诸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油、甘油、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸以及其组合。在一些实施例中，崩解剂用于促进片剂的崩解，并且包括，作为非限制性示例，淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树胶、交联聚合物以及其组合。填料包括，作为非限制性示例，诸如二氧化硅、二氧化钛、氧化铝、滑石、高岭土、粉状纤维素和微晶纤维素的材料，以及诸如甘露醇、尿素、蔗糖、乳糖、葡萄糖、氯化钠和山梨糖醇的可溶性材料。在某些实施例中，稳定剂用于抑制或延迟药物分解反应(包括例如氧化反应)。在某些实施例中，表面活性剂是阴离子、阳离子、两性或非离子表面活性剂。

[0735] 在一些实施例中，ASBTI或本文所述的其他化合物与适合用于递送至远端胃肠道(例如远端回肠、结肠和/或直肠)的载体一起口服施用。

[0736] 在某些实施例中，本文所述的组合物包含与基质(例如，包含羟丙甲纤维素的基质)结合的ASBTI或本文所述的其他化合物，所述基质允许活性剂在回肠和/或结肠的远端部分中受控释放。在一些实施例中，组合物包含pH敏感的并且允许活性剂在回肠的远端部分中受控释放的聚合物(例如，来自科斯莫制药集团(Cosmo Pharmaceuticals)的MMX™基质)。适合于受控释放的此类pH敏感聚合物的示例包括但不限于包含酸性基团(例如—COOH、—SO<sub>3</sub>H)并在肠的碱性pH(例如，约7至约8的pH)下膨胀的聚丙烯酸聚合物(例如，甲基丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物，例如Carbopol®聚合物)。在一些实施例中，适合于在远端回肠中受控释放的组合物包含微粒活性剂(例如，微粉化活性剂)。在一些实施例中，非酶促降解聚(dL-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)核适合于将肠内分泌肽分泌增强剂递送至远端回肠。在一些实施例中，包含肠内分泌肽分泌增强剂的剂型包衣有肠溶聚合物(例如，Eudragit® S-100、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸的阴离子聚合物、甲基丙烯酸酯等)用于位点特异性递送至远端回肠和/或结肠。在一些实施例中，细菌活化系统适合于靶向递送至回肠的远端部分。微菌

群活化系统的示例包括包含活性剂的果胶、半乳甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或糖苷缀合物(例如,D-半乳糖苷、 $\beta$ -D-吡喃木糖苷等的缀合物)的剂型。胃肠道微菌群酶的示例包括细菌糖苷酶,诸如例如D-半乳糖苷酶、 $\beta$ -D-葡萄糖苷酶、 $\alpha$ -L-阿拉伯呋喃糖苷酶、 $\beta$ -D-吡喃木糖苷酶等。

[0737] 本文所述的药物组合物任选地包括本文所述的附加的治疗化合物和一或多种药学上可接受的添加剂,诸如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一或多种组合。在一些方面中,使用标准包衣程序,诸如在雷明顿制药科学,第20版(2000)中描述的那些,在式I的化合物的制剂周围提供膜包衣。在一个实施例中,本文所述的化合物为颗粒的形式,并且化合物的一些或全部颗粒被包衣。在某些实施例中,本文描述的化合物的一些或全部颗粒被微囊化。在一些实施例中,本文所述的化合物的颗粒未被微囊化且未被包衣。

[0738] 在进一步的实施例中,包含ASBTI或本文所述的其他化合物的片剂或胶囊被膜包衣以用于递送至胃肠道内的目标位点。肠溶膜包衣的示例包括但不限于羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、聚乙二醇3350、4500、8000、甲基纤维素、假乙基纤维素(pseudoethylcellulose)、支链淀粉等。

[0739] 儿科剂量制剂和组合物

[0740] 在某些实施例中,本文提供了包含治疗有效量的本文所述的任何化合物的儿科剂量制剂或组合物。在某些情况下,药物组合物包含ASBT抑制剂(例如,本文所述的任何ASBTI)。

[0741] 在某些实施例中,儿科剂量制剂或组合物的合适剂型包括,作为非限制性示例,水性或非水性口服分散体、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液、溶液、受控释放制剂、速溶制剂、泡腾制剂、冻干制剂、咀嚼片、软糖、口腔崩解片、用于重构为悬浮液或溶液的粉末、喷洒口服粉剂或颗粒剂、糖衣丸、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及混合速释和控释制剂。在一些实施例中,本文提供了一种药物组合物,其中儿科剂型选自溶液、糖浆、悬浮液、酏剂、用于重构为悬浮液或溶液的粉末、分散/泡腾片、咀嚼片、软糖、棒棒糖、冷冻棒(freezer pop)、锭剂、口服薄条、口腔崩解片、口腔崩解条、香囊,和撒口服散剂或颗粒剂。

[0742] 在另一个方面中,本文提供了一种药物组合物,其中至少一种赋形剂是调味剂或甜味剂。在一些实施例中,本文提供了一种包衣。在一些实施例中,本文提供了一种掩味技术,所述技术选自通过喷雾干燥、湿法制粒、流化床和微囊化用味道中性聚合物包衣药物颗粒;用熔融蜡和其他药物佐剂的混合物的熔融蜡包衣;通过水性聚合物分散体的络合、絮凝或凝结来截留药物颗粒;药物颗粒在树脂和无机载体上的吸附;以及固体分散体,其中药物和一或多种味道中性化合物被熔化和冷却,或通过溶剂蒸发共沉淀。在一些实施例中,本文提供了一种延迟或持续释放制剂,其包含在速率控制聚合物或基质中的药物颗粒或颗粒剂。

[0743] 合适的甜味剂包括蔗糖、葡萄糖、果糖或强力甜味剂,即当与蔗糖相比时具有高甜味(例如,比蔗糖甜至少10倍)的药剂。合适的强力甜味剂包括阿斯巴甜、糖精、糖精钠或糖精钾或糖精钙、乙酰磺胺酸钾(acesulfame potassium)、三氯蔗糖(sucralose)、阿力甜

(alitame)、木糖醇、环磺酸盐(cyclamate)、新霉素(neomate)、新橙皮苷二氢查耳酮(neohesperidine dihydrochalcone)或其混合物、索马甜(thaumatin)、异麦芽酮糖醇(palatinin)、甜菊苷(stevioside)、莱鲍迪苷(rebaudioside)、Magnasweet®。基于重构时的液体组合物,甜味剂的总浓度可以在有效地从零到约300mg/ml的范围内。

[0744] 为了在用水性介质重构时增加液体组合物的适口性,可以向组合物中加入一或多种掩味剂以掩盖ASBT抑制剂的味道。掩味剂可以是甜味剂、调味剂或它们的组合。掩味剂通常占总药物组合物的至多约0.1重量%或5重量%。在本发明的一个优选实施例中,组合物同时包含甜味剂和调味剂。

[0745] 本文的调味剂是能够增强组合物的味道或香气的物质。合适的天然或合成调味剂可以选自标准参考书,例如Fenaroli风味成分手册(Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients),第3版(1995)。可用于本文所述的制剂的调味剂和/或甜味剂的非限制性示例包括例如阿拉伯胶糖浆、乙酰磺胺酸钾(acesulfame K)、阿力甜、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油(Bavarian cream)、浆果、黑醋栗、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘潘趣酒(citrus punch)、柑橘奶油、棉花糖、可可、可乐、凉樱桃、凉柑橘、环磺酸盐、cyclamate、葡萄糖、桉树(eucalyptus)、丁香酚、果糖、水果潘趣酒、生姜、甘草次酸酯、甘草(glycyrrhiza/licorice)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵(monoammonium glycyrrhizinate)(MagnaSweet®)、麦芽酚、甘露醇、枫树、棉花糖、薄荷醇、薄荷乳、混合浆果、新橙皮苷DC、纽甜、橙子、梨、桃子、薄荷、薄荷奶油、Prosweet®粉、覆盆子、根汁汽水、朗姆酒(rum)、糖精、黄樟素、山梨糖醇、留兰香、留兰香奶油、草莓、草莓奶油、甜菊糖(stevia)、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、甘露糖醇、踝蛋白(talin)、sylitol、三氯蔗糖、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、索马甜、百果糖(tutti frutti)、香草、核桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇,或这些调味成分的任意组合,例如,茴香-薄荷醇、樱桃-茴香、肉桂-橙子、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷-桉树、橙子奶油、香草-薄荷,以及其混合物。调味剂可以单独使用或以两种或更多种组合使用。在一些实施例中,水性液体分散体包含浓度范围为水性分散体的体积的约0.001%至约5.0%的甜味剂或调味剂。在一个实施例中,水性液体分散体包含浓度范围为水性分散体的体积的约0.001%至约1.0%的甜味剂或调味剂。在另一个实施例中,水性液体分散体包含浓度范围为水性分散体的体积的约0.005%至约0.5%的甜味剂或调味剂。在又一个实施例中,水性液体分散体包含浓度范围为水性分散体的体积的约0.01%至约1.0%的甜味剂或调味剂。在又一个实施例中,水性液体分散体包含浓度范围为水性分散体的体积的约0.01%至约0.5%的甜味剂或调味剂。

[0746] 在某些实施例中,本文所述的儿科药物组合物包括一或多种本文所述的化合物作为游离酸或游离碱形式或药学上可接受的盐形式的活性成分。在一些实施例中,本文所述的化合物作为N-氧化物或以结晶或无定形形式(即,多晶型物)使用。在一些情况下,本文所述的化合物作为互变异构体存在。所有互变异构体都包括在本文所呈现的化合物的范围内。在某些实施例中,本文所述的化合物以非溶剂化或溶剂化形式存在,其中溶剂化形式包含任何药学上可接受的溶剂,例如水、乙醇等。本文中呈现的化合物的溶剂化形式也被认为是在本文中描述的。

[0747] 在一些实施例中,用于儿科药物组合物的“载体”包括药学上可接受的赋形剂并且基于与本文所述的化合物(例如式I-VI中任一种的化合物)的相容性和所需剂型的释放曲线性质来选择。示例性的载体材料包括例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂等。参见,例如雷明顿:药学的科学与实践,第十九版(宾夕法尼亚州伊斯顿:麦克出版公司,1995);胡佛,约翰E.,雷明顿药学科学,麦克出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿,1975;利伯曼,H.A.和拉克曼,L.,Eds.,药物剂型,Marcel Decker,纽约,1980;以及药物剂型和药物递送系统,第七版(利平科特·威廉姆斯和威尔金斯,1999),所有这些参考文献通过引用以其整体并入本文用于所有目的。

[0748] 此外,在某些实施例中,本文所述的儿科药物组合物被配制成剂型。因此,在一些实施例中,本文提供了一种包含本文所述的化合物的剂型,适合于施用于个体。在某些实施例中,合适的剂型包括,作为非限制性示例,水性口服分散剂、液体、凝胶、糖浆、酞剂、浆液、悬浮液、固体口服剂型、气雾剂、控释制剂、速溶制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及混合的立即释放和控释制剂。

[0749] 在某些方面中,含有一或多种本文所述的化合物的儿科组合物或制剂经口服施用以用于将ASBTI或本文所述的化合物局部递送至结肠和/或直肠。此类组合物的单位剂型包括被配制成用于经肠递送至结肠的丸剂、片剂或胶囊。在某些实施例中,此类丸剂、片剂或胶囊含有包封或包埋在微球中的本文所述的组合物。在一些实施例中,微球包括,作为非限制性示例,壳聚糖微核HPMC胶囊和醋酸丁酸纤维素(CAB)微球。在某些实施例中,口服剂型使用药物制剂领域的技术人员已知的常规方法来制备。例如,在某些实施例中,使用标准片剂加工程序和设备来制造片剂。用于形成片剂的示例性方法是通过直接压制含有单独的或与一或多种载体、添加剂等组合的活性剂的粉状、结晶或粒状组合物。在替代的实施例中,使用湿法制粒或干法制粒方法来制备片剂。在一些实施例中,从潮湿或其他易处理的材料开始,将片剂模制而不是压制。

[0750] 在某些实施例中,制备用于口服施用的片剂含有各种赋形剂,包括,作为非限制性示例,粘合剂、稀释剂、润滑剂、崩解剂、填充剂、稳定剂、表面活性剂、防腐剂、着色剂、调味剂等。在一些实施例中,粘合剂用于赋予片剂内聚品质,确保片剂在压缩后保持完整。合适的粘合剂材料包括,作为非限制性实例,淀粉(包括玉米淀粉和预胶化淀粉)、明胶、糖类(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖和乳糖)、聚乙二醇、丙二醇、蜡以及天然和合成树胶,例如,阿拉伯胶海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物(包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素等)、硅酸镁铝以及其组合。在某些实施例中,使用稀释剂来增加片剂的体积,使得提供实用尺寸的片剂。合适的稀释剂包括,作为非限制性示例,磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉、糖粉以及其组合。在某些实施例中,润滑剂用于促进片剂制造;合适的润滑剂的示例包括,作为非限制性示例,植物油诸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油、甘油、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸以及其组合。在一些实施例中,崩解剂用于促进片剂的崩解,并且包括,作为非限制性示例,淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树胶、交联聚合物以及其组合。填料包括,作为非限制性示例,诸如二氧化硅、二氧化钛、氧化铝、滑石、高岭土、粉状纤维素和微晶纤维素的材料,以及诸如甘露醇、尿素、蔗糖、乳糖、葡萄糖、氯化钠和山梨糖醇的可溶性材料。在某些实施例中,稳

定剂用于抑制或延迟药物分解反应(其包括例如氧化反应)。在某些实施例中,表面活性剂是阴离子、阳离子、两性或非离子表面活性剂。

[0751] 在一些实施例中,ASBTI或本文所述的其他化合物与适合用于递送至远端胃肠道(例如远端回肠、结肠和/或直肠)的载体一起口服施用。

[0752] 在某些实施例中,本文所述的儿科组合物包含与基质(例如,包含羟丙甲纤维素的基质)结合的ASBTI或本文所述的其他化合物,所述基质允许活性剂在回肠和/或结肠的远端部分中受控释放。在一些实施例中,组合物包含pH敏感的并且允许活性剂在回肠的远端部分中受控释放的聚合物(例如,来自科斯莫制药集团的MMX™基质)。适合于受控释放的此类pH敏感聚合物的示例包括但不限于包含酸性基团(例如—COOH、—SO<sub>3</sub>H)并在肠的碱性pH(例如,约7至约8的pH)下膨胀的聚丙烯酸聚合物(例如,甲基丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物,例如Carbopol®聚合物)。在一些实施例中,适合于在远端回肠中受控释放的组合物包含微粒活性剂(例如,微粉化活性剂)。在一些实施例中,非酶促降解聚(dl-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)核适合于将肠内分泌肽分泌增强剂递送至远端回肠。在一些实施例中,包含肠内分泌肽分泌增强剂的剂型包衣有肠溶聚合物(例如,Eudragit® S-100、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸聚乙酸乙酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸的阴离子聚合物、甲基丙烯酸酯等)用于位点特异性递送至远端回肠和/或结肠。在一些实施例中,细菌活化系统适合于靶向递送至回肠的远端部分。微菌群活化系统的示例包括包含活性剂的果胶、半乳甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或糖苷缀合物(例如,D-半乳糖苷、β-D-吡喃木糖苷等的缀合物)的剂型。胃肠道微菌群酶的示例包括细菌糖苷酶,诸如例如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-吡喃木糖苷酶等。

[0753] 本文所述的儿科药物组合物任选地包括本文所述的另外的治疗化合物和一或多种药学上可接受的添加剂,诸如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一或多种组合。在一些方面中,使用标准包衣程序,诸如在雷明顿制药科学,第20版(2000)中描述的那些,在式I的化合物的制剂周围提供膜包衣。在一个实施例中,本文所述的化合物为颗粒的形式,并且化合物的一些或全部颗粒被包衣。在某些实施例中,本文所述的化合物的一些或全部颗粒被微囊化。在一些实施例中,本文所述的化合物的颗粒未被微囊化且未被包衣。

[0754] 在进一步的实施例中,包含ASBTI或本文所述的其他化合物的片剂或胶囊被膜包衣以用于递送至胃肠道内的目标位点。肠溶膜包衣的示例包括但不限于羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、聚乙二醇3350、4500、8000、甲基纤维素、假乙基纤维素、支链淀粉等。

[0755] 用于儿科施用的固体剂型

[0756] 本发明的用于儿科施用的固体剂型可以通过标准制造技术来制造。下面描述了用于儿科施用的口服固体剂型的非限制性示例。

[0757] 泡腾组合物

[0758] 本发明的泡腾组合物可以根据药学领域熟知的技术来制备。

[0759] 泡腾制剂包含碱组分和酸组分的泡腾对(effervescent couple),所述组分在水的存在下到达以产生气体。在一些实施例中,碱组分可以包含例如碱金属或碱土金属碳酸

盐或碳酸氢盐。酸组分可以包含例如脂族羧酸或其盐,诸如柠檬酸。碱组分和酸组分可以各自独立地构成例如泡腾组合物的25%至55% (w/w)。酸组分与碱组分的比率可以在1:2至2:1的范围内。

[0760] 本发明的泡腾组合物可以视情况使用附加的药学上可接受的载体或赋形剂来配制。例如,可以使用一或多种掩味剂。也可以使用染料,因为儿科患者通常更喜欢彩色的药物组合。组合物可以采取例如片剂、颗粒剂或粉末、小袋中存在的颗粒剂或粉末的形式。

[0761] 咀嚼片

[0762] 本发明的咀嚼片可以根据药学领域熟知的技术来制备。

[0763] 咀嚼片是旨在于咀嚼或吮吸的作用下在口中崩解的片剂,因此活性成分具有更多机会与舌头上的苦味受体接触。

[0764] 克服这一问题的一种方法是将活性成分吸收到合适的基材上。这种方法在本领域中是已知的并且描述于例如美国专利号4,647,459(其通过引用以其整体并入本文用于所有目的)中。

[0765] 另一种方法涉及将活性成分与预溶胀的基本上无水的水胶体一起形成聚集体。水胶体吸收唾液并获得光滑的质地,使其能够润滑聚合的颗粒并掩盖活性成分的味道。这一方法在本领域中是已知的并且例如在欧洲专利申请0190826(其通过引用以其整体并入本文用于所有目的)中描述。

[0766] 另一种方法涉及使用水不溶性吸湿赋形剂,诸如微晶纤维素。这一方法在本领域中是已知的并且描述于例如美国专利号5,275,823(其通过引用以其整体并入本文用于所有目的)中。

[0767] 除了上述方法外,本发明的咀嚼片还可以含有其他标准的压片赋形剂,诸如崩解剂和掩味剂。

[0768] 口腔分散片

[0769] 本发明的口腔分散片可以根据药学领域熟知的技术来制备。

[0770] 在本发明的口腔分散片中,赋形剂混合物诸如为其提供崩解速率,使得其在口腔中的崩解发生在极短的时间内,尤其是短于六十秒。在一些实施例中,赋形剂混合物的特征在于活性物质为微粒的包衣或非包衣微晶形式。在一些实施例中,口腔分散片包含一或数种羧甲基纤维素类型或不溶性网状PVP类型的崩解剂、一或数种可以包含羧甲基纤维素、淀粉、改性淀粉或微晶纤维素的溶胀剂或任选地直接压片糖。

[0771] 用于重构的粉末

[0772] 本发明的用于重构药物组合物的粉末可以根据药学领域中熟知的技术来制备。

[0773] 在一些实施例中,本发明的用于重构组合物的粉末包含有效量的至少一种内部脱水剂。内部脱水剂可以提高粉末的稳定性。在一些实施例中,内部脱水剂是柠檬酸镁或碳酸二钠。在一些实施例中,粉末组合物包含药学上可接受的稀释剂,诸如蔗糖、葡萄糖、甘露醇、木糖醇或乳糖。

[0774] 本发明的粉末组合物可以被置于小袋或瓶中以用于同时溶解或以液体形式短期储存(例如7天)。

[0775] 软糖

[0776] 本发明的软糖可以根据制药领域中熟知的技术来制备。

[0777] 传统的软糖是由明胶基质制成的。明胶赋予糖果弹性、所需的耐嚼稠度和更长的保质期。在一些实施例中，本发明的软糖药物组合物包括粘合剂、甜味剂和活性成分。

[0778] 在一些实施例中，粘合剂是果胶凝胶、明胶、食品淀粉或其任意组合。

[0779] 在一些实施例中，软糖包含甜味剂、粘合剂、天然和/或人工调味剂和色素以及防腐剂。在一些实施例中，软糖包含葡萄糖浆、天然甘蔗汁、明胶、柠檬酸、乳酸、天然色素、天然香料、分级椰子油和巴西棕榈蜡。

[0780] 液体剂型

[0781] 本发明的药物液体剂型可以根据药学领域中熟知的技术来制备。

[0782] 溶液是指其中活性成分溶解在液体中的液体药物制剂。本发明的药物溶液包括糖浆和酏剂。悬浮液是指液体药物制剂，其中活性成分在液体中的沉淀物中。

[0783] 在液体剂型中，期望具有特定的pH和/或保持在特定的pH范围内。为了控制pH，可以使用合适的缓冲体系。此外，缓冲体系应具有足够的容量，以维持所需的pH范围。可用于本发明的缓冲体系的示例包括但不限于柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液或本领域中已知的任何其他合适的缓冲液。优选地，缓冲体系包括柠檬酸钠、柠檬酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸二氢钠和磷酸二氢钾等。最终悬浮液中缓冲体系的浓度根据诸如缓冲体系的强度和液体剂型所需的pH/pH范围等因素而变化。在一个实施例中，在最终液体剂型中，浓度在0.005至0.5重量/体积%的范围内。

[0784] 包含本发明的液体剂型的药物组合物还可以包括悬浮剂/稳定剂以防止活性材料的沉降。随着时间的推移，沉降会导致活性物质结块到产品包装的内壁上，导致再分散和精确分配的困难。合适的稳定剂包括但不限于多糖稳定剂诸如黄原胶、瓜尔胶和黄蓍胶以及纤维素衍生物HPMC(羟丙基甲基纤维素)、甲基纤维素和Avicel RC-591(微晶纤维素/羧甲基纤维素钠)。在另一个实施例中，聚乙烯吡咯烷酮(PVP)也可以被用作稳定剂。

[0785] 除了上述组分之外，ASBTI口服悬浮液形式还可以任选地含有在药物组合物中常见的其他赋形剂，诸如替代的溶剂、掩味剂、抗氧化剂、填充剂、酸化剂、酶抑制剂和如在药物赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)，罗维(Rowe)等人编辑，第4版，制药出版社(Pharmaceutical Press)(2003)(其据此通过引用以其整体并入用于所有目的)中所述的其他组分。

[0786] 添加替代的溶剂可以有助于增加活性成分在液体剂型中的溶解度，从而增加受试者体内的吸收和生物利用度。优选地，替代的溶剂包括甲醇、乙醇或丙二醇等。

[0787] 在另一个方面中，本发明提供了一种用于制备液体剂型的工艺。所述工艺包含将ASBTI或其药学上可接受的盐与包括甘油或糖浆或其混合物、防腐剂、缓冲体系和悬浮剂/稳定剂等的组分在液体介质中混合的步骤。通常，液体剂型通过在液体介质中均匀地和紧密地混合这些不同的组分来制备。例如，诸如甘油或糖浆或其混合物、防腐剂、缓冲体系和悬浮剂/稳定剂等的组分可以溶解在水中以形成水溶液，然后活性成分可以随后被分散在水溶液中以形成悬浮液。

[0788] 在一些实施例中，本文提供的液体剂型的体积可以在约5ml至约50ml之间。在一些实施例中，本文提供的液体剂型的体积可以在约5ml至约40ml之间。在一些实施例中，本文提供的液体剂型的体积可以在约5ml至约30ml之间。在一些实施例中，本文提供的液体剂型的体积可以在约5ml至约20ml之间。在一些实施例中，本文提供的液体剂型的体积可以在约

10ml至约30ml之间。在一些实施例中,本文提供的液体剂型的体积可以为约20ml。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约0.001%至约90%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约0.01%至约80%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约0.1%至约70%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约1%至约60%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约1%至约50%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约1%至约40%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约1%至约30%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约1%至约20%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约1%至约10%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约5%至约70%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约5%至约60%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约5%至约50%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约5%至约40%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约5%至约30%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约5%至约20%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约5%至约10%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约10%至约50%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约10%至约40%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约10%至约30%。在一些实施例中,ASBTI的量可以为总体积的约10%至约20%。在一个实施例中,所得的液体剂型的液体体积可以是10ml至30ml,优选地20ml,并且活性成分的量可以是约0.001mg/ml至约16mg/ml,或约0.025mg/ml至约8mg/ml,或约0.1mg/ml至约4mg/ml,或约0.25mg/ml,或约0.5mg/ml,或约1mg/ml,或约2mg/ml,或约4mg/ml,或约5mg/ml,或约8mg/ml,或约10mg/ml,或约12mg/ml,或约14mg/ml或约16mg/ml。

#### [0789] 胆汁酸螯合剂

[0790] 在某些实施例中,用于本文所述的任何方法的口服制剂是例如与不稳定的胆汁酸螯合剂结合的ASBTI。不稳定的胆汁酸螯合剂是对胆汁酸具有不稳定亲和力的胆汁酸螯合剂。在某些实施例中,本文所述的胆汁酸螯合剂是螯合(例如,吸收或装载)胆汁酸和/或其盐的药剂。

[0791] 在具体的实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂是螯合(例如,吸收或装载)胆汁酸和/或其盐,并在远端胃肠道(例如,结肠、升结肠、S形结肠、远端结肠、直肠或其任何组合)中释放至少一部分吸收的或装载的胆汁酸和/或其盐的药剂。在某些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂是酶依赖性胆汁酸螯合剂。在具体的实施例中,酶是细菌酶。在一些实施例中,酶是相对于在小肠中发现的浓度在人结肠或直肠中发现的高浓度的细菌酶。微生物活化系统的示例包括包含果胶、半乳糖甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或活性剂的糖苷缀合物(例如D-半乳糖苷、 $\beta$ -D-吡喃木糖苷等的缀合物)的剂型。胃肠微生物群的示例包括细菌糖苷酶,诸如例如D-半乳糖苷酶、 $\beta$ -D-葡萄糖苷酶、 $\alpha$ -L-阿拉伯呋喃糖苷酶、 $\beta$ -D-吡喃木糖苷酶等。在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂是时间依赖性胆汁酸螯合剂(即胆汁酸螯合胆汁酸和/或其盐,并且在一段时间后释放至少一部分胆汁酸和/或其盐)。在一些实施例中,时间依赖性胆汁酸螯合剂是在水性环境中随时间降解的药剂。在某些实施例中,本文所述的不稳定的胆汁酸螯合剂是对胆汁酸和/或其盐具有低亲和力的胆汁酸螯合剂,从而允许胆汁酸螯合剂在胆汁酸/盐和/或其盐以高浓度存在的环境中继续螯合胆汁酸和/或其盐,并在胆汁酸/盐和/或其盐以较低相对浓度存在的环境中释放它们。在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂对初级胆汁酸具有高亲和力,并且对次级胆酸具有低亲和力,从而允许胆汁酸螯合剂

螯合初级胆汁酸或其盐,并且随后随着初级胆汁酸或其盐被转化(例如代谢)为次级胆酸或其盐而释放次级胆酸或其盐。在一些实施例中,不稳定的胆汁酸螯合剂是pH依赖性胆汁酸螯合剂。在一些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在6或更低的pH下对胆汁酸具有高亲和力,并且在高于6的pH下对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施例中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在高于6的pH下降解。

[0792] 在一些实施例中,本文所述的不稳定的胆汁酸螯合剂包括可以通过任何合适的机制螯合胆汁酸/盐和/或其盐的任何化合物,例如宏观结构化合物。例如,在某些实施例中,胆汁酸螯合剂通过离子相互作用、极性相互作用、静态相互作用、疏水性相互作用、亲脂性相互作用、亲水性相互作用、空间相互作用等螯合胆汁酸/盐和/或其盐。在某些实施例中,宏观结构化合物通过将胆汁酸/盐和/或其盐捕获在宏观结构化合物的囊袋中以及任选地通过其他相互作用(例如上文所述的相互作用)来螯合胆汁酸/盐和/或螯合剂。在一些实施例中,胆汁酸螯合剂(例如不稳定的胆汁酸螯合剂)包括,作为非限制性示例,木质素、改性木质素、聚合物、聚阳离子聚合物和共聚物、包含一或多个N-烯基-N-烷基酰胺残基;一或多个N,N,N-三烷基-N-(N'-烯基氨基)烷基-氮杂鎓残基;一或多个N,N,N-三烷基-N-烯基-氮杂鎓残基;一或多个烯基-胺残基或其组合中的任一种的聚合物和/或共聚物,或其任何组合。

[0793] 药物与载体的共价连接

[0794] 在一些实施例中,用于结肠靶向递送策略包括,作为非限制性示例,将ASBTI或本文所述的其他化合物共价连接至载体,用pH敏感聚合物包衣剂型以用于在达到结肠的pH环境时递送,使用氧化还原敏感聚合物,使用时间释放制剂,利用被结肠细菌特异性降解的包衣,使用生物粘附系统和使用渗透控制药物递送系统。

[0795] 在含有ASBTI或本文所述的其他化合物的组合物的此类口服施用的某些实施例中,涉及与载体共价连接,其中在口服施用,连接的部分在胃和小肠中保持完整。在进入结肠后,共价键会因pH、酶和/或肠道微生物群的降解而断裂。在某些实施例中,作为非限制性示例,ASBTI与载体之间的共价键包括偶氮键、糖苷缀合物、葡糖苷酸缀合物、环糊精缀合物、葡聚糖缀合物和氨基酸缀合物(载体氨基酸的高亲水性和长链长度)。

[0796] 用聚合物包衣:pH敏感的聚合物

[0797] 在一些实施例中,本文所述的口服剂型用肠溶衣包衣,以便于将ASBTI或本文所述的其他化合物递送至结肠和/或直肠。在某些实施例中,肠溶衣是这样的包衣,其在胃的低pH环境中保持完整,但是当达到特定包衣的最佳溶解pH时容易溶解,这取决于肠溶衣的化学组成。包衣的厚度将取决于包衣材料的溶解特性。在某些实施例中,在本文所述的这种制剂中使用的包衣厚度范围为约25 $\mu\text{m}$ 至约200 $\mu\text{m}$ 。

[0798] 在某些实施例中,本文所述的组合物或制剂被包衣,使得组合物或制剂的ASBTI或本文所述的其他化合物被递送至结肠和/或直肠而不在肠的上部吸收。在一个具体的实施例中,通过用仅在结肠的pH环境中降解的聚合物包衣剂型来实现向结肠和/或直肠的特异性递送。在替代的实施例中,组合物用溶于肠的pH的肠溶衣和在肠中缓慢侵蚀的外层基质包衣。在一些这样的实施例中,基质缓慢地侵蚀,直到仅留下包含肠内分泌肽分泌增强剂(和,在一些实施例中,所述药剂的吸收抑制剂)的核心组合物,并且将所述核心递送至结肠和/或直肠。

[0799] 在某些实施例中，pH依赖性系统利用从胃 (pH 1-2,其在消化期间增加到4)、消化部位的小肠 (pH 6-7)沿人胃肠道 (GIT) 逐渐增加的pH并在远端回肠中将其增加至7-8。在某些实施例中，用于本文所述的组合物的口服施用的剂型用pH敏感性聚合物包衣以提供延迟释放并保护肠内分泌肽分泌增强剂免受胃液影响。在某些实施例中，此类聚合物能够耐受胃和小肠近端部分的较低pH值，但在回肠末端和/或回盲部的中性或微碱性pH下崩解。因此，在某些实施例中，本文提供了一种包含包衣的口服剂型，所述包衣包含pH敏感性聚合物。在一些实施例中，用于结肠和/或直肠靶向的聚合物包括，作为非限制性示例，甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物、Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit L-30D、Eudragit FS-30D、Eudragit L100-55、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸羟丙基乙酯纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲酯纤维素50、邻苯二甲酸羟丙基甲酯纤维素55、乙酸三羟丙酯纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素及其组合。

[0800] 在某些实施例中，适合于递送至结肠和/或直肠的口服剂型包含包衣，所述包衣具有可生物降解和/或可细菌降解的一或多种聚合物，所述聚合物被结肠中的微菌群(细菌)降解。在这样的可生物降解的体系中，合适的聚合物包括，作为非限制性示例，偶氮聚合物、含有偶氮基团的线型-嵌段聚氨酯、聚半乳甘露聚糖、果胶、戊二醛交联的葡聚糖、多糖、直链淀粉、瓜尔胶、果胶、壳聚糖、菊粉、环糊精、硫酸软骨素、葡聚糖、刺槐豆胶、硫酸软骨素、壳聚糖、聚(己内酯)、聚乳酸和聚(乳酸-共-乙醇酸)。

[0801] 在含有一或多种ASBTI或本文所述的其他化合物的组合物的此类口服施用的某些实施例中，通过用氧化还原敏感聚合物包衣剂型而将组合物递送至结肠而不在肠的上部吸收，所述氧化还原敏感聚合物被结肠中的微菌群(细菌)降解。在此类可生物降解的体系中，这样的聚合物包括，作为非限制性示例，在主链中含有偶氮和/或二硫键的氧化还原敏感聚合物。

[0802] 在一些实施例中，配制成用于递送至结肠和/或直肠的组合物被配制成用于时间释放。在一些实施例中，时间释放制剂抵抗胃的酸性环境，从而延迟肠内分泌肽分泌增强剂的释放，直到剂型进入结肠和/或直肠。

[0803] 在某些实施例中，本文所述的时间释放制剂包含具有水凝胶塞的胶囊(包含肠内分泌肽分泌增强剂和任选的吸收抑制剂)。在某些实施例中，胶囊和水凝胶塞由水溶性盖覆盖，并且整个单元用肠溶聚合物包衣。当胶囊进入小肠时，肠溶衣溶解，并且水凝胶塞在一段时间后溶胀并从胶囊中脱出，并且组合物从胶囊中释放。水凝胶的量用于调节释放内容物的时间段。

[0804] 在一些实施例中，本文提供了一种包含多层包衣的口服剂型，其中所述包衣包含具有不同pH敏感性的不同聚合物层。当包衣的剂型沿GIT移动时，不同的层会根据遇到的pH溶解。此类制剂中使用的聚合物包括，作为非限制性示例，具有适当pH溶解特性的聚甲基丙烯酸酯、Eudragit® RL和Eudragit® RS(内层)和Eudragit® FS(外层)。在其他实施例中，剂型是具有羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)的外壳的肠溶衣片剂。

[0805] 在一些实施例中，本文提供了一种口服剂型，其包含具有丁酸纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素邻苯二甲酸氢酯、丙酸纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯、二氧丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素

琥珀酸酯、由丙烯酸、甲基丙烯酸和其组合形成的聚合物和共聚物的包衣。

[0806] 联合疗法

[0807] 在一些实施例中,本文提供的方法包含将本文所述的化合物(例如,ASBTI)或组合物与一或多种附加药剂组合施用。在一些实施例中,本发明还提供了一种包含化合物(例如,ASBTI)和一或多种附加药剂的组合物。

[0808] 脂溶性维生素

[0809] 在一些实施例中,本文提供的方法进一步包含施用一或多种维生素。在一些实施例中,维生素是维生素A、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、叶酸、泛酸、烟酸、核黄素、硫胺素、视黄醇、β-胡萝卜素、吡哆醇、抗坏血酸、胆钙化醇、氰钴胺素、生育酚、叶绿醌、甲萘醌。

[0810] 在一些实施例中,维生素是脂溶性维生素,诸如维生素A、D、E、K、视黄醇、β胡萝卜素、胆钙化醇、生育酚、叶绿醌。在一个优选的实施例中,脂溶性维生素是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。

[0811] 局部外胆管分流术(PEBD)

[0812] 在一些实施例中,本文提供的方法进一步包含使用局部外胆管分流术作为对尚未发展肝硬化的患者的治疗。这一治疗有助于减少胆汁酸/盐在肝脏中的循环,以便减少并发症,并防止许多患者需要早期移植。

[0813] 这一外科技术涉及将用作胆管(胆汁通过的通道)的10cm长的肠段与肠的其余部分隔离。导管的一端附接到胆囊,另一端引出到皮肤以形成人造口(允许废物通过的手术构造的开口)。局部外胆管分流术可以用于对所有药物疗法无反应的患者,尤其是年龄较大的患者。这一程序可能对诸如婴儿等年轻患者没有帮助。局部外胆管分流术可以降低瘙痒强度和血液中胆固醇水平异常低。

[0814] ASBTI和PPAR激动剂

[0815] 在各种实施例中,本发明提供了使用ASBTI与PPAR(过氧化物酶体增殖物激活受体)激动剂的组合的方法。在各种实施例中,PPAR激动剂是贝特类药物(fibrate drug)。在一些实施例中,贝特类药物是氯贝特、吉非罗齐(gemfibrozil)、环丙贝特、苯扎贝特、非诺贝特或其各种组合。在各种实施例中,PPAR激动剂是阿格列扎(alectinib)、莫格他唑(muraglitazar)、替格列扎(tesaglitazar)、沙罗格列扎(saroglitazar)、GW501516、GW-9662、噻唑烷二酮(thiazolidinedione)(TZD)、NSAID(例如布洛芬)、吲哚或其各种组合。

[0816] ASBTI和FXR药物

[0817] 在各种实施例中,本发明提供了使用ASBTI与法呢醇X受体(FXR)靶向药物的组合的方法。在各种实施例中,FXR靶向药物是阿维菌素B1a、苜蓿地尔(bepidil)、丙酸氟替卡松、GW4064、格列喹酮、尼卡地平、三氯生、CDCA、伊维菌素、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、三苄糖苷、糠酸莫米松、咪康唑、胺碘酮、布康唑、甲磺酸溴隐亭、苹果酸苯噻啉或其各种组合。

[0818] ASBTI和熊去氧胆酸

[0819] 在一些实施例中,ASBTI与熊去氧胆酸或熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、胆酸、牛磺胆酸、熊去氧胆酸、甘氨酸胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、牛磺胆酸盐、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺熊脱氧胆酸联合施用。在一些实施例中,远端肠中胆汁酸/盐浓度的增加诱导肠再生、减

轻肠损伤、减少细菌易位、抑制自由基氧的释放、抑制促炎细胞因子的产生或其任何组合或其任何组合。

[0820] 在某些实施例中,以约或至少约5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、36mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1,000mg、1,250mg、1,500mg、1,750mg、2,000mg、2,250mg、2,500mg、2,750mg或3,000mg的日剂量向患者施用熊去氧胆酸。在某些实施例中,以约或不超过约10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、36mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1,000mg、1,250mg、1,500mg、1,750mg、2,000mg、2,250mg、2,500mg、2,750mg、3,000mg或3,500mg的日剂量向患者施用熊去氧胆酸。在各种实施例中,以约或至少约3mg至约300mg、约30mg至约250mg、约36mg至约200mg、约10mg至约3000mg、约1000mg至约2000mg或约1500至约1900mg的日剂量向患者施用熊去氧胆酸。

[0821] 在各种实施例中,熊去氧胆酸作为片剂施用。在各种实施例中,熊去氧胆酸作为悬浮液施用。在各种实施例中,悬浮液中熊去氧胆酸的浓度为约10mg/mL至约200mg/mL、约50mg/mL至约150mg/mL、约10mg/mL至约500mg/mL或约40mg/mL至约60mg/mL。在各种实施例中,悬浮液中熊去氧胆酸的浓度为约或至少约20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、65mg/mL、70mg/mL、75mg/mL或80mg/mL。在各种实施例中,悬浮液中熊去氧胆酸的浓度不超过约25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、65mg/mL、70mg/mL、75mg/mL、80mg/mL或85mg/mL。

[0822] 使用ASBTI和第二活性成分,使得所述组合以治疗有效量存在。所述治疗有效量源于ASBTI和其他活性成分(例如熊去氧胆酸)的组合使用,其中每一种都以治疗有效量使用,或者通过由联合使用产生的加成或协同作用,每一种也可以以亚临床治疗有效量使用,即,如果单独使用,则对于本文所述的治疗目的提供降低的有效性的量,条件是联合使用是治疗有效的。在一些实施例中,ASBTI和如本文所述的任何其他活性成分的组合的使用包括其中ASBTI或其他活性成分以治疗有效量存在且另一个以亚临床治疗有效量存在的组合,条件是联合使用由于它们的加成或协同效应而是治疗有效的。如本文所使用的,术语“加成效应”描述了两种(或更多种)药物活性剂的组合效应,其等于单独给予的每种药剂的效应的总和。协同效应是其中两种(或更多种)药物活性剂的组合效应大于每种药物单独给予的效应的总和的协同效应。ASBTI与一或多种上述其他活性成分以及任选地与一或多种其他药理学活性物质的任何合适的组合被考虑在本文所述方法的范围内。

[0823] 在一些实施例中,化合物的具体选择取决于主治医师的诊断和他们对个体的状况的判断以及合适的治疗方案。根据疾病、障碍或病症的性质、个体的状况以及所用化合物的实际选择,可以任选地同时(例如,同时、基本上同时或在相同的治疗方案内)或顺序地施用所述化合物。在某些情况下,在治疗方案期间,每种治疗剂的施用顺序和重复施用次数的确定基于对所治疗的疾病和个体状况的评估。

[0824] 在一些实施例中,当药物用于治疗组合时,治疗有效剂量变化。在文献中描述了实验上确定用于联合治疗方案的药物和其他药剂的治疗有效剂量的方法。

[0825] 在本文所述的联合疗法的一些实施例中,共同施用的化合物的剂量根据所采用的共同药物的类型、所采用的特定药物、所治疗的疾病或病症等而变化。此外,当与一或多种生物活性剂共同施用,本文提供的化合物任选地与生物活性剂同时或顺序施用。在某些情况下,如果按顺序施用,则主治医师将决定本文所述的治疗化合物与附加治疗剂组合的适当顺序。

[0826] 多种治疗剂(其中至少一种是本文所述的治疗化合物)任选地以任何顺序或甚至同时施用。如果同时提供,则多种治疗剂任选地以单一的、统一的形式提供,或以多种形式提供(仅作为示例,作为单一药丸或作为两个单独的药丸)。在某些情况下,治疗剂之一可任选地以多次给药施用。在其他情况下,两者均任选地以多次给药施用。如果不是同时施用,则多次给药之间的时间为任何合适的时间;例如从大于零周到小于四周。此外,组合方法、组合物和制剂不限于仅使用两种药剂;也可以设想使用多种治疗组合(包括本文所述的两种或更多种化合物)。

[0827] 在某些实施例中,根据多种因素来改变治疗、预防或改善寻求缓解的病症的剂量方案。这些因素包括受试者所患的障碍,以及受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗状况。因此,在各种实施例中,实际采用的剂量方案与本文所述的剂量方案不同并偏离本文所述的剂量方案。

[0828] 在一些实施例中,构成本文所述的联合疗法的药剂以联合剂型或以旨在基本上同时施用的单独剂型提供。在某些实施例中,构成联合疗法的药剂被顺序施用,其中任一治疗化合物通过要求两步施用的方案施用。在一些实施例中,两步施用方案要求活性药剂的顺序施用或分开的活性药剂的间隔施用。在某些实施例中,作为非限制性示例,多个施用步骤之间的时间周期从几分钟到数小时变化,这取决于每种药剂的性质,例如药剂的效力、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学概况。

[0829] 在某些实施例中,本文提供了联合疗法。在某些实施例中,本文所述的组合物包含附加治疗剂。在一些实施例中,本文所述的方法包含施用包含附加治疗剂的第二剂型。在某些实施例中,本文所述的组合物的联合疗法作为方案的一部分施用。因此,附加治疗剂和/或附加药物剂型可以与本文所述的组合物和制剂一起直接或间接、并且伴随地或顺序地应用于患者。

[0830] 试剂盒

[0831] 在另一个方面中,本文提供了试剂盒,其含有用于直肠施用的预填充有本文所述的药物组合物的装置。在某些实施例中,试剂盒含有用于口服施用的装置和如本文所述的药物组合物。在某些实施例中,试剂盒包括用于口服施用的预填充的囊袋或瓶,而在其他实施例中,试剂盒包括用于施用直肠凝胶的预填充袋。在某些实施例中,试剂盒包括用于施用口服灌肠剂的预填充注射器,而在其他实施例中,所述试剂盒包括用于施用直肠凝胶的预填充注射器。在某些实施例中,试剂盒包括用于施用直肠泡沫的预填充加压罐。

[0832] 在远端回肠和/或结肠中释放

[0833] 在某些实施例中,剂型包含允许活性剂在远端空肠、近端回肠、远端回肠和/或结肠中受控释放的基质(例如,包含羟丙基甲基纤维素的基质)。在一些实施例中,剂型包含对pH敏感并允许活性剂在回肠和/或结肠中的受控释放的聚合物(例如来自科斯莫制药集团的MMX™基质)。适合于受控释放的这种pH敏感聚合物的示例包括但不限于聚丙烯酸聚合物

(例如甲基丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物,例如Carbopol®聚合物),其包含酸性基团(例如—COOH、—SO<sub>3</sub>H)并在肠的碱性pH(例如约7至约8的pH)下膨胀。在一些实施例中,适合于在远端回肠中受控释放的剂型包含微粒活性剂(例如微粉化活性剂)。在一些实施例中,非酶促降解聚(dl-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)核适合于将ASBTI递送至远端回肠。在一些实施例中,包含ASBTI的剂型被肠溶聚合物(例如Eudragit® S-100、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸的阴离子聚合物、甲基丙烯酸酯等)包衣,用于位点特异性递送至回肠和/或结肠。在一些实施例中,细菌激活的系统适合于靶向递送至回肠。微菌群激活系统的示例包括包含果胶、半乳糖甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或活性剂的糖苷缀合物(例如,D-半乳糖苷、β-D-吡喃木糖苷等的缀合物)的剂型。胃肠微菌群酶的示例包括细菌糖苷酶,诸如例如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-吡喃木糖苷酶等。

[0834] 本文所述的药物固体剂型任选地包括本文所述的附加治疗化合物和一或多种药学上可接受的添加剂,诸如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合。在一些方面中,使用标准包衣程序,诸如在雷明顿制药科学,第20版,(2000)中描述的那些,在ASBTI的制剂周围提供膜包衣。在一个实施例中,本文所述的化合物为颗粒的形式,并且化合物的一些或全部颗粒被包衣。在某些实施例中,本文描述的化合物的一些或全部颗粒被微囊化。在一些实施例中,本文所述的化合物的颗粒未被微囊化且未被包衣。

[0835] ASBT抑制剂可以用于制备用于预防性和/或治疗性治疗胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的药物。一种用于在需要这种治疗的个体中治疗本文所述的任何疾病或病症的方法可以包括向所述个体施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种本文所述的ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐、药学上可接受的N-氧化物、药学上活性的代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0836] 实例

[0837] 提供以下实例以进一步描述本文公开的一些实施例。这些实例旨在说明而非限制所公开的实施例。

[0838] 实例1.顶端钠依赖性胆汁酸转运体抑制剂马昔巴特在患有进行性家族性肝内胆汁淤积的儿童中的2期开放标签疗效和安全性研究(INDIGO临床研究)

[0839] 在INDIGO临床研究中使用的给药方案总结在图2中。除了图2中所示的剂量之外,一些患者在最初以每天(QD)280μg/kg的剂量施用之后,以每天两次(BID)280μg/kg的剂量施用。在8周的时间内,给药升至280μg/kg QD。

[0840] 用于INDIGO临床研究的关键纳入标准如下:1)1-18岁;2)临床诊断为PFIC;3)两个突变ABCB11或ATB8B1等位基因。用于INDIGO临床研究的关键排除标准如下:1)手术破坏的肠肝循环;2)肝移植;3)失代偿性肝硬化。

[0841] 在INDIGO临床研究中监测了下列胆汁淤积生物标志物,其中包括:血清胆汁酸浓度(sBA);血清丙氨酸转氨酶(ALT)浓度;血清天冬氨酸转氨酶(AST)浓度;血清胆红素浓度;以及血清7αC4浓度。还测量了粪便胆汁酸(fBA)浓度。在整个INDIGO临床研究中,使用观察者报告的瘙痒报告结果(ITCHRO(OBS))每周平均评分(父母评分的e-日记)和临床医生抓痕

量表 (CSS) 评分 (研究者评分) 来评估瘙痒的严重程度。在整个INDIGO临床研究期间,还对患者进行了健康相关生活质量 (HRQoL) 评估。所使用的HRQoL是儿科生活质量量表 (PedsQL)。多参数反应通过sBA浓度降低或正常化超过70%和ITCHRO (OBS) 评分降低超过1.0或低于1.0来定义。

[0842] 表1提供了在INDIGO临床研究中参与者的人口统计学和基线健康相关参数的总结。在患有PFIC 2的25名参与者中,19名参与者具有非截短型ABCB11突变(分类为轻度或中度),并且6名参与者具有截短型ABCB11突变,参见表2-3和5。29名参与者第48周达到,参见表4。轻度PFIC 2被定义为由ABCB11基因的E297G或D482G突变产生的PFIC 2,而中度PFIC 2被定义为由包含错义突变但不包含E297G或D482G突变的ABCB11基因产生的PFIC 2,参见表3。在具有非截短型ABCB11突变的19名参与者中,7人患有轻度PFIC2,12人患有中度PFIC 2,参见表3和表5。一名患有轻度PFIC 2的患者(7名轻度PFIC 2患者中的1人)是INDIGO临床研究中的多参数应答者,剂量为280µg/kg QD,参见表3、4和6。一名患有中度PFIC 2的患者(12名中度PFIC 2患者中的1名)仅在每天两次施用280µg/kg剂量的马昔巴特后表现出反应性(高剂量应答者)(在下面进一步讨论),参见表3、4和8。五名患者(12名中度PFIC 2患者中的5名)是在INDIGO临床研究中到INDIGO临床研究的第48周的280µg/kg/天的剂量的应答者,参见表3-9。在INDIGO临床研究中,所有PFIC 1患者和所有携带截短型ABCB11突变的患者都不是多参数应答者,参见表3、5和图5。

[0843] 表3中指示为无应答的患者在表6中提供的时间和最大剂量下未表现出应答。因此,如果以较高的剂量或在更长时间持续时间内施用马昔巴特,未表现出应答的患者可能已显示出应答。

[0844] 表1:INDIGO临床研究中参与者的基线疾病特征和人口统计学患者特征

	PFIC1, n=8 FIC1 缺乏症	PFIC2, n=25 BSEP 缺乏症
<b>N=33</b>		
中位年龄 (范围), 岁	2.0 (1-7)	4.0 (1-13)
男孩, n (%)	6 (75)	8 (32)
[0845] 白种人, n (%)	6 (75)	20(80)
血清胆汁酸 (范围)µmol/L	261.9 (159.8-423.5)	381.0 (34.4-602.1)
平均(SD)z=评分		
身高	-2.96 (1.47)	-1.29 (0.98)
体重	-2.70 (2.82)	-0.63 (0.88)

[0846] 表2:具有PFIC 2的INDIGO临床研究中的参与者的遗传状态BSEP遗传状态

	参与者 (n)
[0847] 非截短型 (轻度/中度)	19
截短型	6

[0848] 表3:在INDIGO临床研究中PFIC 2参与者的ABCB11基因型、PFIC 2分类和所观察到的应答

受试者 ID	突变 1		突变 2		分类	应答
	cDNA	蛋白	cDNA	蛋白		
001051-J-D	c.149T>C	Leu50Ser	c.3667G>A	Glu1223Lys	中度	无应答
001053-M-E	c.890A>G	Glu297Gly	c.890A>G	Glu297Gly	轻度	无应答
001054-LOA	c.2495G>A	Arg832His	c.2842C>T	Arg948Cys	中度	快速完全应答
001055-H-B	c.2611-2 A>T	剪接位点	c.2611-2 A>T	剪接位点	严重	无应答
001057-W-R	c.319T>C	Cys107Arg	c.319T>C	Cys107Arg	中度	无应答
001060	c.319T>C	Cys107Arg	c.319T>C	Cys107Arg	中度	无应答
002052-M-H	c.1145-1165del	p.Ala382_Ala388del	c.2787_2788insGAGAT	p.Lys930Gluifs*79	严重	无应答
002053-E-B	c.499G>A	p.A167T	c.3457G>A	p.R1153S	中度	无应答
002054-KRD	c.149T>C	p.L50S	c.890A>G	p.E297G	轻度	无应答
003052-R-C	c.890A>G	Glu297Gly	c.2012-8T>G	剪接位点	轻度	无应答
003053-A-J	c.890A>G	Glu297Gly	c.2842C>T	Arg948Cys	轻度	无应答
013051-T-C	c.403G>A	E135K	c.1012-8T>G	剪接位点	中度	无应答
013052-JMC	c.1408C>T	p.R470*	c.3945delC	p.T1316Lfs*64	严重	无应答
014051	c.1460G>C	p.(Arg487Pro)	c.2944G>A	p.(Gly982Arg)	中度	无应答
016051----	c.470A>G	p.Y157C	c.3892G>A	p.G1298R	中度	快速完全应答
016052----	c.470A>G	p.Y157C	c.3892G>A	p.G1298R	中度	快速完全应答
016053----	c.757G>A	Gly253Arg	c.1769A>G	Asp590Gly	中度	良好应答
016054----	c.2783_2787dupGAGAT	Lys930Gluifs*79	c.1769A>G	Asp590Gly	中度	无应答, 知道达到560
027051-T-S	c.3457C>T	Arg1153Cys	c.3476T>C	Val1159Ala	中度	快速完全应答
027052-AJC	c.890A>G	Glu297Gly	c.3491delT	Val1164Glyfs7	轻度	无应答
027053-VJB	c.890A>G	Glu297Gly	c.890A>G	Glu297Gly	轻度	无应答
052051-S-C	c.1826_1827insCA	Ile610fs	c.1826_1827insCA	Ile610fs	严重	无应答
052052-S-M	c.1827_1828insCA	Ile610fs	c.1827_1828insCA	Ile610fs	严重	无应答
052054	c.1062T>A	Tyr354Ter	1052T>A	Tyr354Ter	严重	无应答
080051-L-M	c.1558A>T	p.(Arg520Ter)	c.1445A>G	p.Asp482Gly	轻度	Bas 减少>70%

[0851] 表4: INDIGO研究中患者至第48周的处置

第 48 周达到, n	29
可用的功效数据, n	26
PFIC1	6
PFIC2	20
马昔巴特剂量, n	
280 µg/kg/天	23
140 µg/kg/天	2
<140 µg/kg/天 <sup>a</sup>	1

[0853] <sup>a</sup>一名接受280µ/kg/天的患者具有治疗中断,并在第48周重新升级

[0854] 表5: 在INDIGO临床研究中应答者的受试者PFIC基因型状态的总结

受试者基因型状态	多参数应答者
非截短型BSEP (N=19)	7/19 (36.8%)
轻度 (N=7)	1/7 (14.3%)

中度 (N=12)	6/12 (50%)
截短型BSEP (N=6)	0/6 (0%)

[0856] 表6: 在INDIGO临床研究中参与者的研究持续时间和最大剂量

受试者 ID	最大剂量	研究持续时间
001051-J-D	280	72 周
001053-M-E	280	72 周
001054-LOA	280	1328 天

[0857]

001055-H-B	280	124 周
001057-W-R	560	1247 天
001060	280	60 周
002052-M-H	280	86 周
002053-E-B	280	60 周
002054-KRD	280	72 周
003052-R-C	280	72 周
003053-A-J	560	1127 天
013051-T-C	280	60 周
013052-JMC	280	122 周
014051	280	60 周
016051----	280	1218 天
016052----	280	1218 天
016053----	560	1196 天
016054----	560	927 天
027051-T-S	280	1220 天
027052-AJC	280	72 周
027053-VJB	280	72 周
052051-S-C	280	72 周
052052-S-M	280	72 周
052054	280	72 周
080051-L-M	560	924 天

[0858]

[0859] 表7: INDIGO临床研究的基线和第48周变化的疗效测量的总结

sBA, μmol/L	ALT, UI/L	总胆红素, mg/dL	C4, ng/mL	ItchRO(Obs) 评分	PedsQL 总评分
<b>基线, 平均值(范围)</b>					
352 (34, 602)	108 (13, 438)	2.9 (0.1, 15.1)	4.2 (0.1, 47.3)	2.3 (0.1, 3.8)	61.5 (18.1, 85.9)
<b>从基线到第 48 周的变化, 平均值(95% CI)</b>					
-32 (-110, +46)	-12 (-36, +13)	+0.8 (-0.1, +1.7)	+6.0 (-0.6, +12.5)	-1.0 (-1.4, -0.6)	+8.2 (+0.7, +15.6)

[0860]

[0861] 表8: 到第48周在参与INDIGO临床研究 (n=6) 的PFIC患者中观察到的应答者的总结

[0862]	诊断, n	
	PFIC1 ( <i>ATP8B1</i> 突变)	0
	PFIC2 ( <i>ABCB11</i> 突变)	6
	第 48 周达到, n	6
	马昔巴特剂量, n	
	280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$	6

[0863] 表9: 到第48周在INDIGO临床研究 (n=6) 中观察到的应答的概述

[0864]	sBA 水平, n	
	正常化 ( $\pm \leq 8.5 \mu\text{mol}/\text{L}$ )	4
	从基线降低 $\geq 70\%$ 或 $\geq 80\%$	2
[0865]	ItchRO 评分, n	
	零 (没有瘙痒)	2
	从基线改善 $\geq 1.0$ 分	4

[0866] 因此, 鉴于上述观察结果, 患者对施用马昔巴特的应答性与患者基因型相关。特别地, INDIGO临床研究揭示了令人惊讶的结果, 即只有患有由非截短型*ABCB11*基因突变导致的PFIC 2的患者是对施用马昔巴特的应答者。此外, 意外地发现中度PFIC 2患者比轻度PFIC 2患者更可能在280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的马昔巴特剂量下显示出应答, 参见表3和5-6。

[0867] 到INDIGO临床研究的第48周时, 在280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的马昔巴特剂量下表现出应答的6名患者 (低剂量应答者) 表现出sBA浓度、血清ALT浓度、血清胆红素浓度、ITCHRO (OBS) 评分和PEDSQL评分的下降以及血清7 $\alpha$ C4 (C4) 浓度的升高, 参见表7。两名低剂量应答者表现出sBA自基线下降超过70%或超过80%, 参见表9。四名低剂量应答者表现出sBA的正常化, 参见表9。六名低剂量应答者中每一名对马昔巴特施用的详细概况如图3提供。在INDIGO临床研究中, 所有低剂量应答者在首次施用马昔巴特的13周内均显示出C4水平相对于基线升高至少2.5倍。所有低剂量应答者均证明, 在INDIGO临床研究中, 随着时间的推移 (例如, 在首次施用马昔巴特的2-6个月内), 血清ALT、AST和胆红素浓度正常化或仅轻度升高。

[0868] 发现, 胃肠道感染干扰了马昔巴特在PFIC 2中的治疗效果, 参见图3D和3E。因此, 胃肠道感染可能导致其他应答患者对马昔巴特的施用表现出无应答。

[0869] 向3名在280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的马昔巴特非截短型PFIC 2的剂量下未表现出应答的患者施用560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的马昔巴特, 并且1名 (如上所述) 在较高的剂量下应答, 参见表3和6。

[0870] 低剂量应答者在第48周时表现出7 $\alpha$ C4浓度, 其是基线的14倍 (范围, 3-43)。在第48周时, 非应答者7 $\alpha$ C4浓度为基线的1.8倍 (范围, 0.5-6)。这证明了应答与增加的BA合成之间的相关性。在第48周时, 低剂量应答者的7 $\alpha$ C4浓度与sBA浓度的比率 (7 $\alpha$ C4:sBA) 自基线的平均变化是基线比率的1388倍 (范围, 5-3982), 而在无应答者中所述比率是基线比率的1.9倍 (范围, 0.43-12)。在施用560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的马昔巴特之前, 高剂量应答者表现出7 $\alpha$ C4:sBA比率是基线的12倍, 在施用较高的剂量之后, 所述比率增加到基线的1770倍。

[0871] 不希望受任何特定作用机制的限制, 与具有较低保留小管运输的患者相比, 具有较大保留小管运输的患者 (如在轻度PFIC 2患者中) 可能需要较高剂量的马昔巴特来阻止BA的吸收。此外, 具有生化作用 (7 $\alpha$ C4:sBA比率增加) 但没有临床应答的患者可以用更高的马昔巴特剂量挽救。

[0872] 在INDIGO临床研究中观察到进一步令人惊讶的结果。低剂量反应者表现出相对于基线的改善的生长,而无应答者则没有,参见图4。改善的生长是使用身高Z评分来衡量的,并被定义为相对于在施用马昔巴特之前测量的基线身高Z评分的正身高Z评分变化。此外,在对sBA的治疗应答后,高剂量应答者还表现出身高Z评分的增加。

[0873] 12名患者参与了INDIGO临床研究的长期延续。图5-8绘制了对于INDIGO临床研究中的所有参与者获取的胆汁淤积标志物随时间的测量值。在第547天与第638天之间,首先向高剂量应答者施用560 $\mu$ g/kg/天的日剂量(2个280 $\mu$ g/kg/天的相等剂量,BID),参见图5A。高剂量应答者显示,在施用较高的剂量后,7 $\alpha$ C4:sBA比率增加,参见图8。在640天与730天之间,对证明在长期延长期间sBA浓度升高、血清7 $\alpha$ C4浓度降低和7 $\alpha$ C4:sBA比率降低的低剂量应答者施用较高剂量的马昔巴特(280 $\mu$ g/kg BID),参见图5A和6-8。在施用较高的剂量后,sBA浓度降低,瘙痒的严重程度减轻,血清7 $\alpha$ C4浓度升高,并且7 $\alpha$ C4:sBA比率增加,参见图5A和6-8。一名低剂量应答者在长期延长期间表现出sBA增加,因此在820天与910天之间施用较高剂量的马昔巴特(280 $\mu$ g/kg BID),参见图6。瘙痒的严重程度随后降低,参见图6,并且7 $\alpha$ C4:sBA比率增加,参见图8。

[0874] 在INDIGO临床研究的长期延长中,没有具有截短型突变的ABCB11基因的患者是应答者,参见图5B。

[0875] 一名非应答者在90天前表现出7 $\alpha$ C4:sBA比率的初始增加,随后降低,参见图8。如果非应答者在退出INDIGO临床研究之前已经施用了较高剂量的马昔巴特(例如280 $\mu$ g/kg BID),则所述非应答者可能已表现出应答。7 $\alpha$ C4:sBA比率的初始增加或尖峰表明,所述患者可能已经能够证明对马昔巴特施用的应答(即临床应答)。

[0876] INDIGO研究中的应答者维持对马昔巴特的应答超过一年,并持续长达5年或超过5年,参见图5-8。患有非截短型BSEP缺陷的患者证明了用马昔巴特对瘙痒和胆汁淤积的持久控制,参见图5-8。图5-8表明,7 $\alpha$ C4:sBA比率是对ASBTI应答的良好预测指标。

[0877] 应答者具有与残余BSEP功能一致的基因型,而一些非应答者具有与完全缺乏BSEP功能一致的基因型。

[0878] 实例2. 在超重和肥胖成人的剂量范围1期临床研究(NTC02475317)中,使用顶端钠依赖性胆汁酸转运体抑制剂马昔巴特和伏昔巴特进行的剂量依赖性粪便胆汁酸排泄

[0879] 在低纤维饮食的超重和肥胖成人中,一次(QD)或两次(BID)施用多口服剂量的马昔巴特、伏昔巴特或安慰剂,持续7天。参与者的体重指数为25kg/m<sup>2</sup>至35kg/m<sup>2</sup>。在随机分配前和在7天治疗期期间,参与者食用低纤维饮食(<10mg/天)持续2天。在施用药物前和第7天测量fBA、sBA浓度和血清7 $\alpha$ C4浓度(其是胆汁酸合成的生物标志物)。

[0880] 在表10中提供了按每种指定剂量施用每种药物的参与者的入口统计数据 and 基线fBA的总结。在表10中还提供了参与研究的所有患者的总体入口统计数据。

[0881] 表10:1期、盲法、安慰剂对照、剂量范围临床研究(NCT02475317)中参与者的入口统计数据 and 基线特征的总结。BID,每日两次;QD,每日一次;SD,标准偏差;n,参与者的数量;多重=混合人种(黑人和白人)。

	安慰剂	马昔巴特					总剂量	伏昔巴特		总体	
		10 mg QD	20 mg QD	50 mg QD	100 mg QD	50 mg BID		10 mg QD	20 mg QD		总剂量
n	14	10	10	10	10	10	50	10	10	20	84
平均年龄, 年 (SD)	38.2 (9.32)	45.4 (11.18)	32.2 (8.92)	36.4 (12.87)	38.5 (9.87)	39.4 (12.66)	38.4 (11.58)	37.5 (6.74)	43.7 (14.40)	40.6 (11.39)	38.9 (11.11)
人种, n (%)											
白人	7 (50.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	6 (60.0)	29 (58.0)	6 (60.0)	5 (50.0)	11 (55.0)	47 (56.0)
黑人	6 (42.9)	4 (40.0)	7 (70.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	21 (42.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (40.0)	35 (41.7)
黑人和白人	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0
平均 fBA 排泄, $\mu\text{mol}$ (SD)	246.44 (113.597)	200.91 (176.918)	138.46 (91.660)	192.40 (235.828)	230.39 (231.489)	199.31 (147.859)		160.91 (129.561)	263.19 (287.653)		

[0882]

[0883] 在84名参与者中,50名被随机分配给马昔巴特,20名被随机分配给伏昔巴特,14名被随机分配给安慰剂,参见表10。所有参与者均完成了研究。马昔巴特剂量的平均基线fBA排泄范围为138 $\mu\text{mol}$ 至240 $\mu\text{mol}$  (SD,92-231),伏昔巴特剂量的平均基线fBA排泄范围为161 $\mu\text{mol}$ 至263 $\mu\text{mol}$  (SD,130-288),安慰剂的平均基线fBA排泄为246 $\mu\text{M}$  (SD,114),参见表10。

[0884] 对于马昔巴特和伏昔巴特,fBA排泄以剂量依赖性方式增加,而对于安慰剂,则无明显变化,参见图9。在最高马昔巴特剂量时,自基线的平均变化相似:对于50mg BID为1251 $\mu\text{mol}$  (95%置信区间,539-1963),对于100mg QD为1144 $\mu\text{mol}$  (95%置信区间,823-1466),参见图9。在马昔巴特和伏昔巴特的10mg剂量下,自基线的平均变化分别为515 $\mu\text{mol}$  (95%置信区间,196-835)和744 $\mu\text{mol}$  (95%置信区间,230-1257),参见图9。在马昔巴特和伏昔巴特的20mg剂量时,自基线的平均变化分别为532 $\mu\text{mol}$  (95%置信区间,60-1005)和874 $\mu\text{mol}$  (95%置信区间,457-1290),参见图9。

[0885] 平均血清7 $\alpha$ C4随着马昔巴特或伏昔巴特施用而增加,其中在50mg BID的马昔巴特剂量时观察到最大变化,参见图10。

[0886] 在安慰剂的情况下未观察到sBA或7 $\alpha$ C4的显著变化,参见图9-10。在施用马昔巴特或伏昔巴特的情况下,平均基线sBA水平未升高,但在安慰剂的情况下升高了2.6ng/mL (95%置信区间,1.2-3.9)。所有治疗引发的不良事件均为轻度,并且无严重事件。具有治疗紧急不良事件的参与者的比例在伏昔巴特和马昔巴特剂量之间或在马昔巴特和伏昔巴特之间没有差异。在超过10%的参与者中发生的唯一治疗紧急不良事件是头痛和腹泻。

[0887] fBA排泄的增加是剂量依赖性的,直至最大测试剂量的伏昔巴特和马昔巴特,参见图9。安全性结果在测试的剂量范围内和在化合物之间是相似的。

[0888] 在马昔巴特的最高日剂量下,与在100mg QD的情况下相比,在50mg BID的情况下fBA排泄的增加在数值上更高,参见图9。

[0889] 实例3.马昔巴特在患有原发性硬化性胆管炎(PSC)的参与者中的安全性和疗效:马昔巴特的14周、单臂、开放标签、2a期概念验证研究(CAMEO临床试验;ClinicalTrials.gov:NTC02061540)

[0890] CAMEO临床试验包括6周的剂量递增期(马昔巴特0.5mg/天、1mg/天、2.5mg/天、5mg/天和7.5mg/天),随后是8周的剂量维持期(马昔巴特10mg/天)和4周的随访期。

[0891] 参与者为18-80岁诊断为PSC的成年人。PSC诊断包括有记录的碱性磷酸酶(ALP)水平高于正常上限1.5倍的病史、胆道梗阻和与PSC诊断一致的组织学发现(如果先前进行了

活检)。这项研究入组了27名成年人。

[0892] 通过在基线和整个研究过程中测量sBA浓度、血清7αC4浓度(从头胆汁酸合成的标志物)、血清aoutotaxin浓度、LDL-C浓度、血清总胆固醇浓度、血清肝酶浓度和瘙痒严重程度来评估疗效。瘙痒严重程度通过计算成人瘙痒报告的结果(ITCHRO)每周总和评分和平均每日评分(7天期间的平均评分)来确定。参与者每日以0-10量表(0=无瘙痒;10=最严重的瘙痒)来自我报告ITCHRO。

[0893] CAMEO研究中的参与者的基线平均血清碱性磷酸酶浓度为471.6U/L (SD,316.9)。

[0894] 在总体研究人群和以下亚组参与者中评估了结果:(A)在基线时具有任何瘙痒或(B)在基线时ITCHRO平均每日评分按10分为 $\geq 4$ 。疗效终点基于从基线到第14周或提前终止(ET)的变化,并且使用配对t检验或Wilcoxon符号秩检验进行分析。

[0895] 在27名入组的参与者中,23名(85.2%)完成了本研究。参与者主要是男性(66.7%)和白人(85.2%),在研究入组时平均年龄为43.7岁(标准偏差[SD],11.35)。自PSC确诊以来的平均时间为94个月(SD,75.4)。分别有44.4%和55.6%的参与者报告了炎症性肠病和溃疡性结肠炎的PSC症状。

[0896] ITCHRO每周总和评分自基线总体下降51% ( $p=0.0495$ ),在基线时具有任何瘙痒的参与者( $n=18$ )中下降53% ( $p=0.0275$ ),并且在基线时ITCHRO每日评分按10分 $\geq 4$ 的参与者( $n=6$ )中下降70% ( $p=0.0313$ ),参见图11。27名参与者中有6名(22.2%)的ITCHRO平均每日评分改善 $>3$ 分,27名参与者中有8名(29.6%)改善 $>1$ 分。从基线到第14周,没有参与者经历瘙痒加重 $>1$ 分。瘙痒在所有6名在基线时ITCHRO评分 $\geq 4$ 的参与者中得到改善,参见表11和图11。

[0897] 表11:在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 4$ 的CAMEO临床研究中的参与者的ITCHRO评分

参与者	ItchRO 平均每日评分(0-10 量表)		
	基线	第 14 周/ET	从基线到第 14 周/ET 的变化
[0898] A	9.1	0	-9.1
B	4.7	0	-4.7
C	5.9	1.3	-4.6
D	6.9	5.1	-1.7
E	6.9	3.1	-3.7
F	6.0	2.3	-3.7

[0899] ET,提前终止;ItchRO,瘙痒报告的结果。

[0900] sBA水平自基线总体下降38% (平均值-14.8 $\mu\text{mol/L}$  [SD,31.4]; $p=0.0043$ ),并且在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 4$ 的参与者总体下降45%,参见图12。7αC4的平均水平自基线总体增加130% (平均值,11.1ng/mL [SD,13.6]; $p<0.0001$ ),并且在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 4$ 的参与者中总体下降107%,参见图12。

[0901] 在CAMEO临床试验的参与者的总体人群中,观察到血清autotaxin浓度(-148ng/mL [SD,319]; $p=0.0462$ )和血清LCL-C浓度(-16.3mg/dL [SD,17.6]; $P<0.0001$ )显著下降,参见图13。在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 4$ 的参与者中,观察到autotaxin水平显著降低,参见图13。观察到在总体人群中总胆固醇水平降低(平均变化,-21.2mg/dL [SE,4.90;SD,25.5]; $p=0.0002$ )和在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 4$ 的参与者中总胆固醇水平降低(平均变化,-32.0mg/dL [SE,13.38]; $p=0.06$ )。

[0902] 平均缀合的胆红素水平在总体人群中增加0.19mg/dL (SE, 0.09,  $p < 0.0462SE$ , 0.450), 而在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 0$ 的参与者中无显著变化。在CAMEO临床研究的参与者中, 血清总胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶和碱性磷酸酶浓度的变化无统计学意义。

[0903] 在CAMEO临床研究中, 观察到在用马昔巴特治疗14周后, 瘙痒和sBA具有统计学意义的减轻, 这与马昔巴特的拟议作用机制一致, 参见图1。血清autotaxin (一种胆汁淤积性瘙痒的潜在标志物) 的水平也以具有统计学意义的方式改善, 参见图13。在基线时ITCHRO每日评分 $\geq 4$ 的参与者中, 瘙痒以及sBA和autotaxin水平的平均减少百分比大于CAMEO研究的总体参与者人群, 参见图14。

[0904] 血清LDL-C水平的具有统计学意义的降低和血清7aC4水平的具有统计学意义的增加表明从胆固醇从头合成胆汁酸, 这与ASBT抑制一致。

[0905] 马昔巴特在CAMEO研究中是良好地耐受的并且与患有PSC的成年人降低的血清BA水平有关。此外, autotaxin水平从BL降低, 并且瘙痒显著改善, 其中在基线时具有最严重瘙痒的那些降低最大。

[0906] 实例4. 在患有Alagille综合征的儿童中利用长期马昔巴特的治疗效果的持久性: 来自具有马昔巴特400 $\mu$ g/kg/天每日两次 (BID) 的长期开放标签预处理期 (ICONIC临床研究) 的2b期双盲、随机、安慰剂对照停药研究的4年疗效结果

[0907] 1-18岁诊断为ALGS并有胆汁淤积证据的儿童有资格参加ICONIC临床研究, 参见表12-14。在长期延长期间, sBA水平高于正常值上限和/或ITCHRO (OBS) 评分 $> 1.5$ 的参与者可接受400 $\mu$ g/kg BID剂量 (所有参与者均接受400 $\mu$ g/kg BID剂量)。ICONIC研究的纳入标准包括患有胆汁淤积, 其被定义为以下中的至少一种: 1) sBA浓度 (总sBA)  $>$  正常上限的3倍, 2) 血清缀合的胆红素浓度 $> 1\text{mg/dL}$ , 3) 脂溶性维生素缺乏症 (未另外说明), 4) 血清 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶浓度 $>$  正常上限的3倍, 以及3) 仅可由肝病解释的顽固性瘙痒。纳入标准还包括具有明显瘙痒, 其被定义为在ITCHRO (OBS) 量表上连续2周的平均每日评分 $> 2$  (0 = 无瘙痒; 4 = 最严重的瘙痒)。排除标准包括具有手术破坏的肠肝循环、肝移植、失代偿性肝硬化或患有除了ALGS以外的任何肝病。

[0908] 表12: ICONIC临床研究中参与者的处置和人口统计数据。

<b>处置和人口统计数据</b>	
中位年龄(范围), 岁	5.4 (1-15)
男性, %	61.3
基因型, n (%)	
JAG1	31 (100)
[0909] 入组的, n	31
第 18 周随机化, n	29
马昔巴特	13
安慰剂	16
第 48 周完成, n	28

[0910] 表13: 在ICONIC临床研究中的参与者的基线特征。ALT, 丙氨酸转氨酶。

<b>基线特征，平均值(SD)</b>		
	ItchRO (Obs), 0-4	2.9 (0.5)
	CSS, 0-4	3.3 (0.9)
	sBA, $\mu\text{mol/L}$	283 (211)
[0911]	C4, ng/mL	10.3 (14.7)
	总胆红素, mg/dL	6.1 (5.8)
	直接胆红素, mg/dL	4.6 (3.7)
	ALT, U/L	181 (109)
	临床医生黄瘤量表, 0-4	0.9 (1.26)
	PedsQL, 0-100	61.2 (17.3)

[0912] sBA应答者被定义为在第12周或第18周时实现sBA从基线降低 $\geq 50\%$ 的那些患者。ITCHRO应答者被定义为在第12周或第18周时实现在每周早晨ITCHRO (OBS) 评分从基线降低至少1分的那些患者。

[0913] ICONIC临床研究的实验设计的总结如图15中所提供。在以每天400 $\mu\text{g/kg}$  (QD) 的剂量完成48周核心研究后,参与者能够继续长期用马昔巴特400 $\mu\text{g/kg}$  QD进行长期治疗(研究的扩展部分)。在开放标签扩展中,通过将符合条件的参与者的剂量增加到最大400 $\mu\text{g/kg}$  BID来探索更高剂量的影响。

[0914] 疗效评估基于sBA浓度、每周平均ITCHRO (OBS) 评分(0,无;4,最严重)、CSS评分(0,无;4最严重)和临床医生黄瘤量表评分(0,无;4,禁用)从基线的变化。在随机停药期间(第18-22周),评估了马昔巴特和安慰剂在sBA浓度和ITCHRO (OBS) 评分方面的差异。在长期延长期间,每12周进行一次疗效评估。除其他措施外,在ICONIC临床研究期间还监测了血清总胆固醇和血清7 $\alpha$ C4浓度。

[0915] 使用完全验证的液相色谱-电喷雾电离-质量电喷雾(LC-ESI-MS)方法使用稳定同位素稀释分析测量主要胆汁酸(胆酸、鹅脱氧胆酸、熊脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸以及其相应的甘氨酸和牛磺酸缀合物)来测量sBA。根据SOP#PATH.CMS.1033,在辛辛那提儿童医院医学中心病理学和检验医学科(Division of Pathology and Laboratory Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center)分析血清样品。单个胆汁酸的校准标准品在50-25,000ng/mL的范围内,并且质量控制样品以100、500、1000、2500和20000ng/mL的浓度制备。对于所测量的单个胆汁酸,所述方法的测定内和测定间不精密度在公认的GLP质量保证指南之内,这些QC样品的变异系数 $< 15\%$ 。所述测定的定量下限被设置为100ng/mL,并且这一浓度下的不精密度 $< 20\%$ 。测定的检测限为5ng/mL。总sBA由所测量的各个胆汁酸种类的总和表示。

[0916] 在完成核心研究(直至第48周)的28名参与者中,23名同意长期延长。在2年后,15名参与者继续进行延长阶段,其中剂量增加至400 $\mu\text{g/kg}$  BID,参见图15-16。表14提供了在长期延长中的参与者的基线特征和人口统计数据。

[0917] 表14:参加ICONIC临床研究的参与者和ICONIC临床研究的长期延长的参与者的基线特征和人口统计学

	入组的参与者 (N=31)	延长参与者 (N=15)
[0918] 中位年龄(范围), 岁	5.0 (1-15)	5.0 (1-12)
男性, n (%)	19 (61.3)	10 (66.7)
<i>JAG1</i> 突变, n (%)	31 (100.0)	15 (100.0)
血清胆汁酸水平, $\mu\text{mol/L}$	283.4 (37.8)	259.0 (55.3)
总胆红素 mg/dL	6.1 (1.0)	3.2 (0.9)
ItchRO(Obs)评分 (0-4)	2.9 (0.1)	2.8 (0.1)
CSS 评分(0-4)	3.3 (0.2)	3.2 (0.3)
身高 z 评分	-1.7 (0.2)	-1.8 (0.3)

[0919] 除非另有说明, 否则数据以平均值 (SE) 呈现。

[0920] 在用  $400\mu\text{g/kg}$  QD 的马昔巴特治疗的前 18 周期间, sBA 浓度降低了 31% ( $p=0.0005$ ), 参见图 17-18 和 32。在随机停药期间, 安慰剂组中的 sBA 水平恢复到基线, 但在马昔巴特组中保持不变 (最小二乘 [LS] 均值差异,  $-114.0$ ; SE,  $48.0$ ;  $p=0.03$ ), 参见图 17-18 和 32。在长期延长期间, sBA 水平的降低得以维持并继续改善, 参见图 18 和 19。在第 191 周时, sBA 水平从基线降低了约 57% ( $p=0.0047$ ), 参见图 19。

[0921] 到第 48 周和第 191 周, 血清总胆固醇浓度和血清  $7\alpha\text{C4}$  浓度均显示出从基线的统计学显著降低, 参见表 15。到第 49 周观察到的血清总胆固醇浓度和血清  $7\alpha\text{C4}$  浓度的统计学显著降低一直维持到 ICONIC 临床研究的第 191 周, 参见表 15。

[0922] 表 15: 基线、第 48 周和第 191 周的血清胆固醇浓度 (mg/dL) 和血清  $7\alpha\text{C4}$  浓度 (ng/mL) 以及第 49 周和第 191 周测量值与 ICONIC 临床研究中的参与者的基线测量值的比较。

	平均值 (SD)	基线 n=15	第 48 周 n=15	第 191 周 n=15
[0923] 血清胆固醇, mg/dL		414.3 (182.1)	340.3 (149.9)	277.5 (65.7)
<i>P</i> 值 <sup>a</sup>			<0.01	<0.01
C4, ng/mL		7.4 (8.7)	20.4 (32.2)	30.4 (44.6)
<i>p</i> 值 <sup>a</sup>			0.1	0.04

[0924] 在用  $400\mu\text{g/kg}$  QD 的马昔巴特治疗的前 18 周期间, ITCHRO (OBS) 评分从基线下降 (平均变化,  $-1.7$ ; SE,  $0.2$ ;  $p<0.0001$ ), 参见图 20、23 和 32。在随机停药期间, 在安慰剂组中瘙痒恶化, 但在马昔巴特组中没有恶化 (LS 平均差异,  $-1.5$ ; SE,  $0.3$ ,  $p=0.0001$ ), 参见图 20、21、23、25 和 32 以及表 16。在 191 周时, ITCHRO (OBS) 评分从基线降低 (平均变化,  $-2.5$ ; SE,  $0.2$ ;  $p<0.0001$ ), 参见图 22-23。在 191 周时 CSS 评分平均降低 2.4 分 (SE,  $0.4$ ;  $p<0.0001$ ) (图 22), 以及 193 周时 ITCHRO (OBS) 评分平均降低超过 2 分, 最终评分为约 0.33 (SE,  $0.2$ ;  $p<0.0001$ ) (参见图 23 和 24) 也证明了瘙痒的改善。此外, 到第 48 周在所有参与者中 CSS 评分平均下降超过 1.5 分 (最终平均评分为约 1.5), 图 22, 并且到第 193 周 ITCHRO (OBS) 评分相对于基线平均下降超过 1.5 分 (最终平均评分为约 0.33 分), 参见图 23 和 24。随着时间的推移, 瘙痒的控制得到改善, 在 98 周后, 超过 89% 的参与者的研究天数被观察者报告为轻微或无痒

痒 (ITCHRO (OBS)  $\leq 1$ ), 参见图21-25。

[0925] 表16:在ICONIC临床研究中,在停药期间,在马昔巴特组中观察到的ITCHRO (OBS) 应答者的比例高于安慰剂

	ItchRO (Obs)应答者标准	第 18 周开放标签	停药-第 22 周		第 48 周开放标签
			马昔巴特	安慰剂	
[0926]	自基线下降 $\geq 1$	67.7%	53.8% (p=0.14)	25.0%	72.4%
	自基线下降 $\geq 1.25$	58.1%	46.2% (p=0.09) <sup>a</sup>	12.5%	58.6%
	自基线下降 $\geq 1.5$	51.6%	23.1% (p=0.01) <sup>a</sup>	0%	51.7%

[0927] sBA浓度和瘙痒严重程度的降低继续并且在延长期间被进一步改善,参见图18-19和22-24,并且黄瘤继续被重新吸收 (p<0.05), 参见图29。CSS评分在延长期间继续改善 (p<0.0001)。在ICONIC核心研究和延长期间,观察到PedsQL多维疲劳量表评分 (p<0.01) 有所改善,参见图26-27。因此,马昔巴特改善了生活质量。

[0928] 到第191周,在ICONIC临床研究中的参与者中,临床医生黄瘤评分从基线降低了0.7分 (SE,0.3;p=0.0285)。到第48周,在所有参与者中临床医生黄瘤量表评分显著提高 (p<0.01), 参见图28。在长期延长期间,黄瘤继续被重吸收,参见图29。因此,马昔巴特改善了黄瘤。

[0929] 在核心研究和ICONIC临床研究的延长期间,马昔巴特被良好耐受,持续超过三年。治疗效果持续超过48周。在整个ICONIC临床研究中监测GGT、ALT、AST和胆红素的血清浓度,参见图30。

[0930] 马昔巴特在患有ALGS的儿童中的治疗益处具有临床相关性和统计学意义。在随机安慰剂对照药物停药期期间,在停药期后继续马昔巴特治疗可保持显著较低的sBA水平和较安慰剂更轻的瘙痒。随着时间的推移,与安慰剂相比,马昔巴特显著地降低了患有ALGS的儿童瘙痒和sBA水平。长期马昔巴特治疗与持久控制sBA水平、瘙痒和黄瘤以及改善生长有关(下文进一步讨论)。马昔巴特通常在至多800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的剂量下耐受性良好,治疗持续时间长达4年。

[0931] 如通过ITCHRO (OBS) 量表测量的,在sBA浓度的降低与瘙痒的严重程度的降低之间观察到正相关,参见图31-32和表17-19。

[0932] 表17:在ICONIC临床研究中的参与者的ITCHRO (OBS) 每周早晨平均评分,根据sBA应答定义。与基线相比,sBA浓度的降低显示出与ITCHRO (OBS) 每周早晨平均评分的降低正相关。

	ItchRO(Obs)每周早晨平均评分		
	第 48 周 (N=28) n (%)	第 48 周 平均评分	从基线的平均值 变化
[0933] sBA 应答定义			
$\geq 50\%$ 降低	13 (46.4%)	1.07	-1.86
$\geq 60\%$ 降低	11 (39.3%)	0.82	-2.12
$\geq 70\%$ 降低	8 (28.6%)	0.62	-2.31
$\geq 80\%$ 降低	4 (14.3%)	0.11	-2.79
$\geq 90\%$ 降低	1 (3.6%)	0.00	-2.71
正常化(<8.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	1 (3.6%)	0.00	-3.50

[0934] 表18:在第48周ICONIC临床研究中的参与者(受试者)的sBA浓度和ITCHRO (OBS) 每周早晨平均评分从基线的变化。

受试者 ID	血清胆汁酸( $\mu\text{mol/L}$ )			从基线到第48周的变化	从基线到第48周的 ItchRO 变化
	基线	第48周	从基线到第48周的变化		
001021	79.4	22.9	-56.4	-0.12	
001022	298.1	131.8	-166.3	0.49	
001023	379.9	98.5	-281.4	-0.45	
040001	411.8	578.1	166.4	1.29	
040002 <sup>a</sup>	503.2				
040003	142.0	20.8	-121.1	-3.86	
050001	328.7	333.0	4.3	0.00	
050003	370.5	119.6	-251.0	-2.57	
050004	114.5	117.7	3.3	-1.86	
050005	519.9	492.6	-27.3	-1.71	
050006	583.4	427.9	-155.5	-1.00	
050007	440.0	199.8	-240.2	-1.29	
051001	20.2	29.2	9.0	-1.67	
051002	748.5	891.6	143.1	-1.14	
052002	275.6	163.4	-112.2	-1.71	
060001	43.8	60.2	16.4	-1.03	
060002	22.8	12.0	-10.9	-3.29	
060003	40.5	23.6	-16.9	-3.43	
060004	71.6	126.1	54.5	-2.50	
061001	657.4	37.0	-620.4	-2.71	
061002	30.9	7.0	-23.9	-3.50	
061004	479.2	101.9	-377.3	-3.29	
061005	499.2	293.3	-205.9	-1.00	
061006	335.4	65.0	-270.4	-2.71	
080001	85.4	110.9	25.5	-2.29	
80003	239.4	35.8	-203.6	-1.86	
090001	203.7	208.0	4.3	-0.17	
090002	152.2	55.8	-96.4	-1.43	
090003	49.5	15.6	-33.9	-0.83	
090004 <sup>a</sup>	496.9				
090005 <sup>a</sup>	162.8				

[0935]

[0936] a由于在第48周之前提前停药,受试者没有超出基线的数据。

[0937] 表19:在ICONIC临床研究中参与者(受试者)的ITCHRO (OBS) 早晨平均评分和sBA降低水平。

受试者 ID	ItchRO(Obs)每周早晨平均评分			血清胆汁酸	
	基线	第 48 周	从基线到第 48 周的变化	第 48 周的正常化(<8.5 μmol/L) (Y 或 N)	从基线到第 48 周的≥ 80%降低 (Y 或 N)
001021	2.83	2.71	-0.12	N	N
001022	2.71	3.20	0.49	N	N
001023	2.29	1.83	-0.45	N	N
040001	2.43	3.71	1.29	N	N
040002 <sup>a</sup>	3.14				
040003	4.00	0.14	-3.86	N	Y
050001	1.86	1.86	0.00	N	N
050003	3.29	0.71	-2.57	N	N
050004	3.00	1.14	-1.86	N	N
050005	2.00	0.29	-1.71	N	N
050006	3.00	2.00	-1.00	N	N
050007	3.00	1.71	-1.29	N	N
051001	2.67	1.00	-1.67	N	N
051002	3.14	2.00	-1.14	N	N
052002	3.43	1.71	-1.71	N	N
060001	2.43	1.40	-1.03	N	N
060002	3.29	0.00	-3.29	N	N
060003	3.43	0.00	-3.43	N	N
060004	2.50	0.00	-2.50	N	N
061001	2.71	0.00	-2.71	N	Y
061002	3.50	0.00	-3.50	Y	N
061004	3.29	0.00	-3.29	N	N
061005	2.43	1.43	-1.00	N	N
061006	2.71	0.00	-2.71	N	Y
080001	3.86	1.57	-2.29	N	N
080003	2.14	0.29	-1.86	N	Y
090001	3.67	3.50	-0.17	N	N
090002	2.57	1.14	-1.43	N	N
090003	3.00	2.17	-0.83	N	N
090004 <sup>a</sup>	3.57				
090005 <sup>a</sup>	2.29				

[0939] a由于在第48周之前提前停药,受试者没有超出基线的数据。

[0940] 在ICONIC临床研究中的参与者中,身高Z评分从基线增加0.5 (SE, 0.1; p=0.0027), 参见图33-34。这相当于身高增长具有统计学意义的加速。因此, 马昔巴特改善了患有ALGS的患者相对于基线的生长。此外, 当在已经施用400μg/kg QD的马昔巴特持续超过约40周的时间段之后向患者 (N=15) 施用400μg/kg BID的马昔巴特时, 观察到自基线的生长的进一步增加。此外, 相对于在施用400μg/kg QD的马昔巴特的情况下所观察到的改善, 在施用更高的日剂量施用之后, 观察到sBA、瘙痒和生长的进一步改善, 参见图18和23。还观察到生长的增加为体重Z评分的增加, 参见图35-36。与身高Z评分一样, 施用马昔巴特引起体重Z评分的剂量依赖性增加, 参见图35-36。在施用400μg/kg QD的马昔巴特持续超过约40周的时间段之后, 以400μg/kg BID剂量的马昔巴特施用马昔巴特的参与者显示出在400μg/kg BID的情况下比在400μg/kg QD的情况下体重Z评分的增加更大。

[0941] 在本说明书中任何地方引用的所有参考文献通过引用以其整体并入本文用于所有目的。

[0942] 虽然本文已经示出和描述了本发明的优选实施例,但是对于本领域技术人员来说将明显的是,这些实施例仅作为示例提供。

[0943] 除非本文另有说明,否则本文中数值范围的叙述仅旨在作为单独提及落入所述范围内的每个单独数值和每个终点的简写方法,并且每个单独数值和终点被并入说明书中,如同其在本文中被单独叙述一样。

[0944] 在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员将想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实践本发明时可以采用本文描述的本发明的实施例的各种替代方案。所附权利要求旨在限定本发明的范围,并由此涵盖这些权利要求和其等同物的范围内的方法和结构。

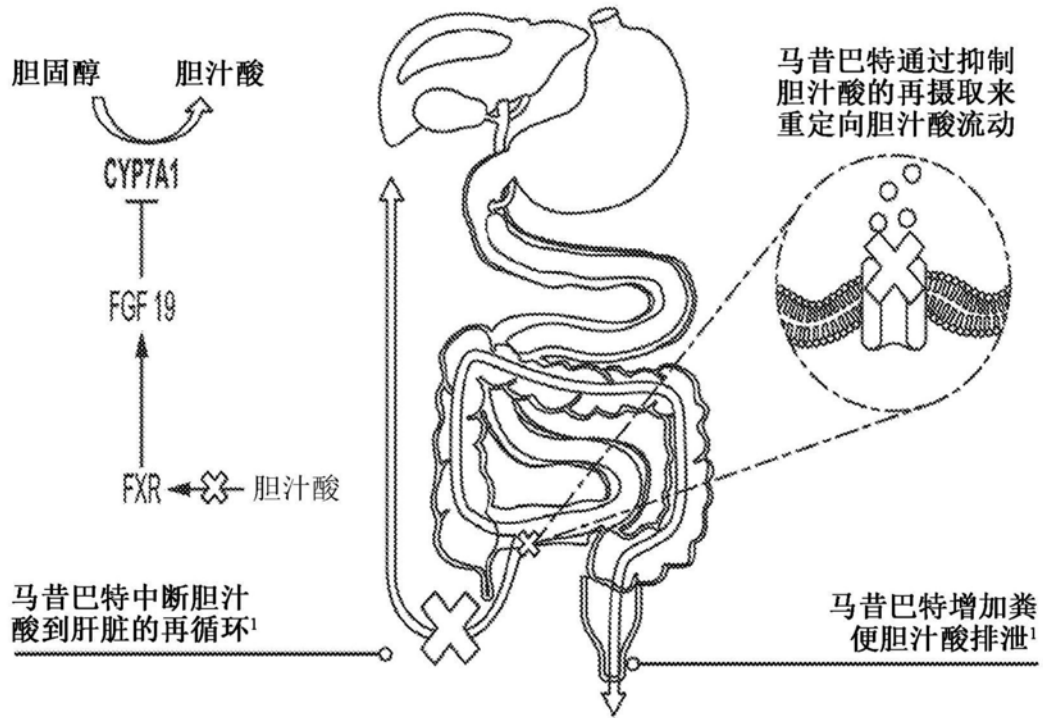


图1

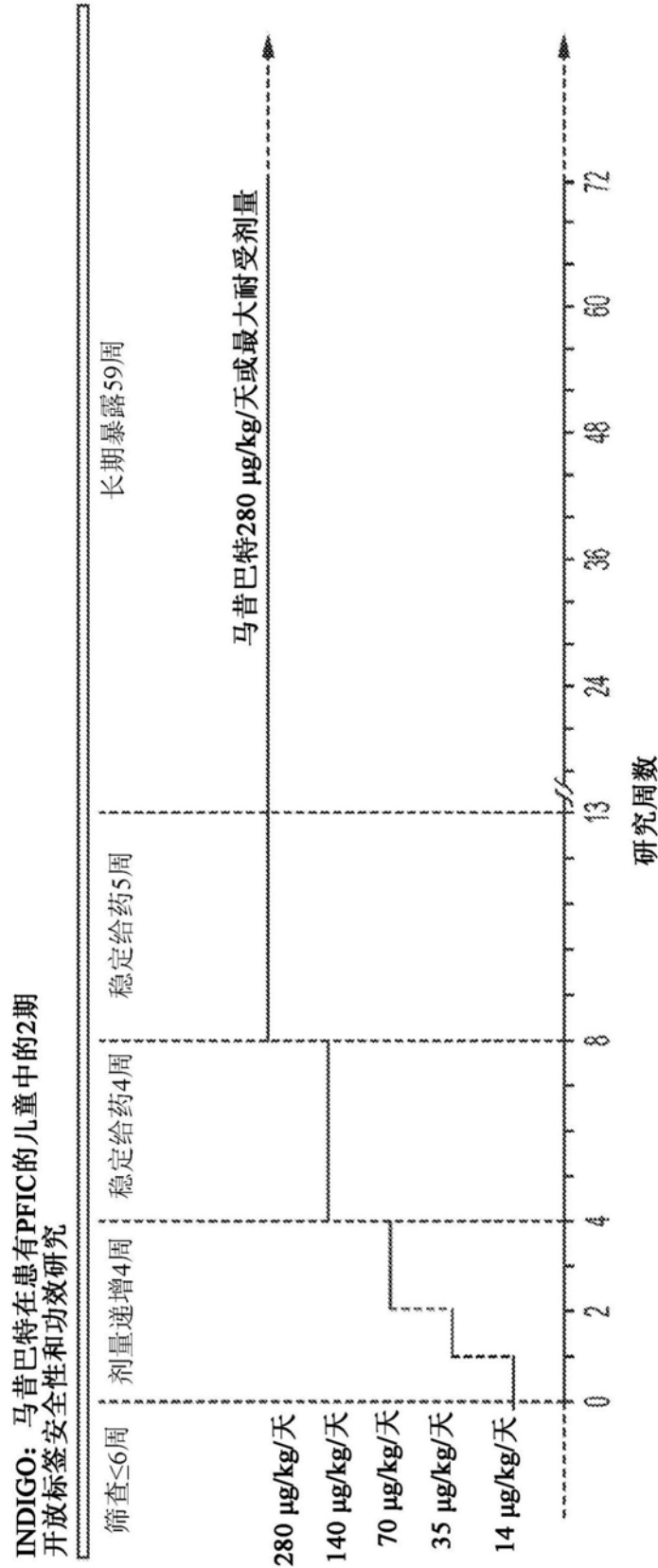


图2

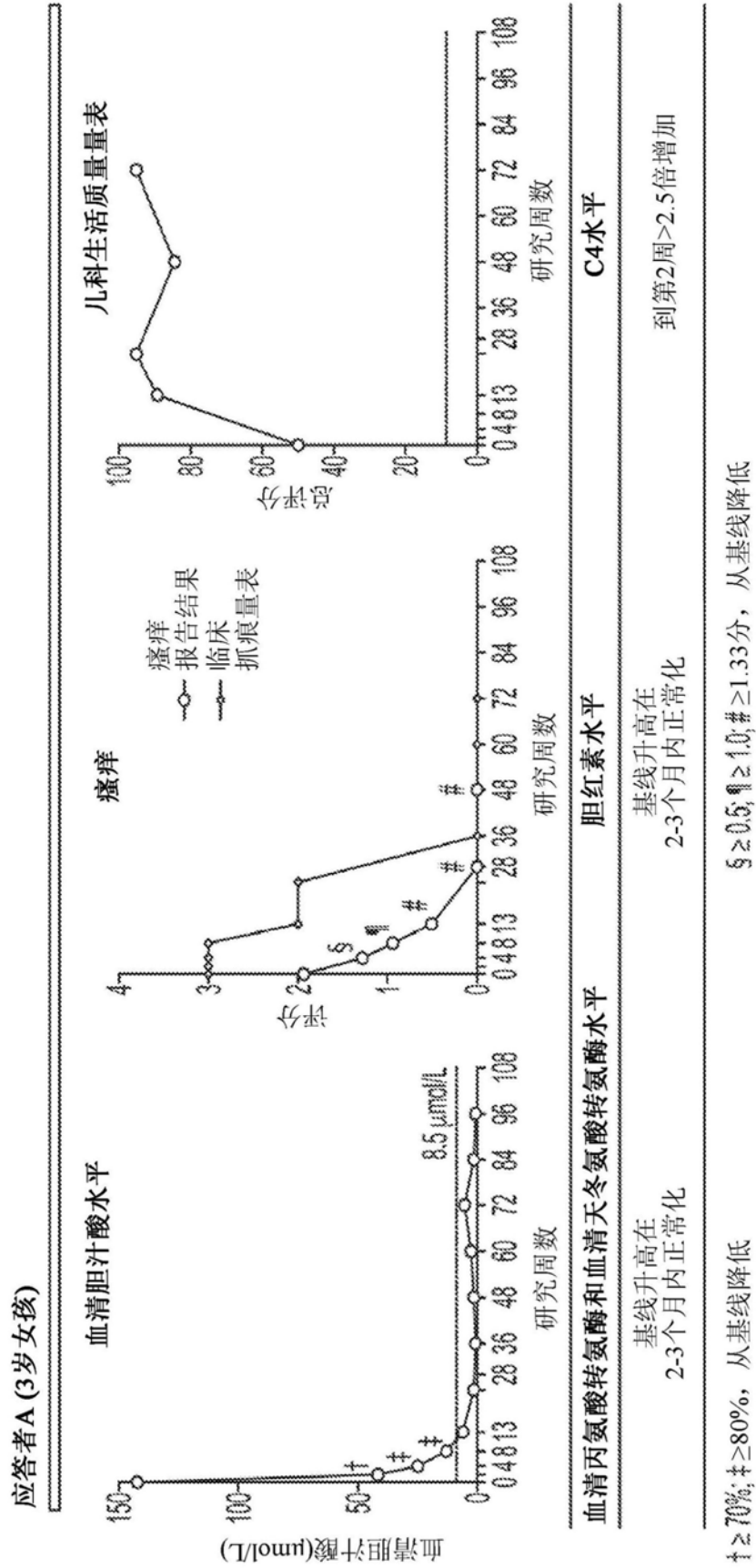


图3A

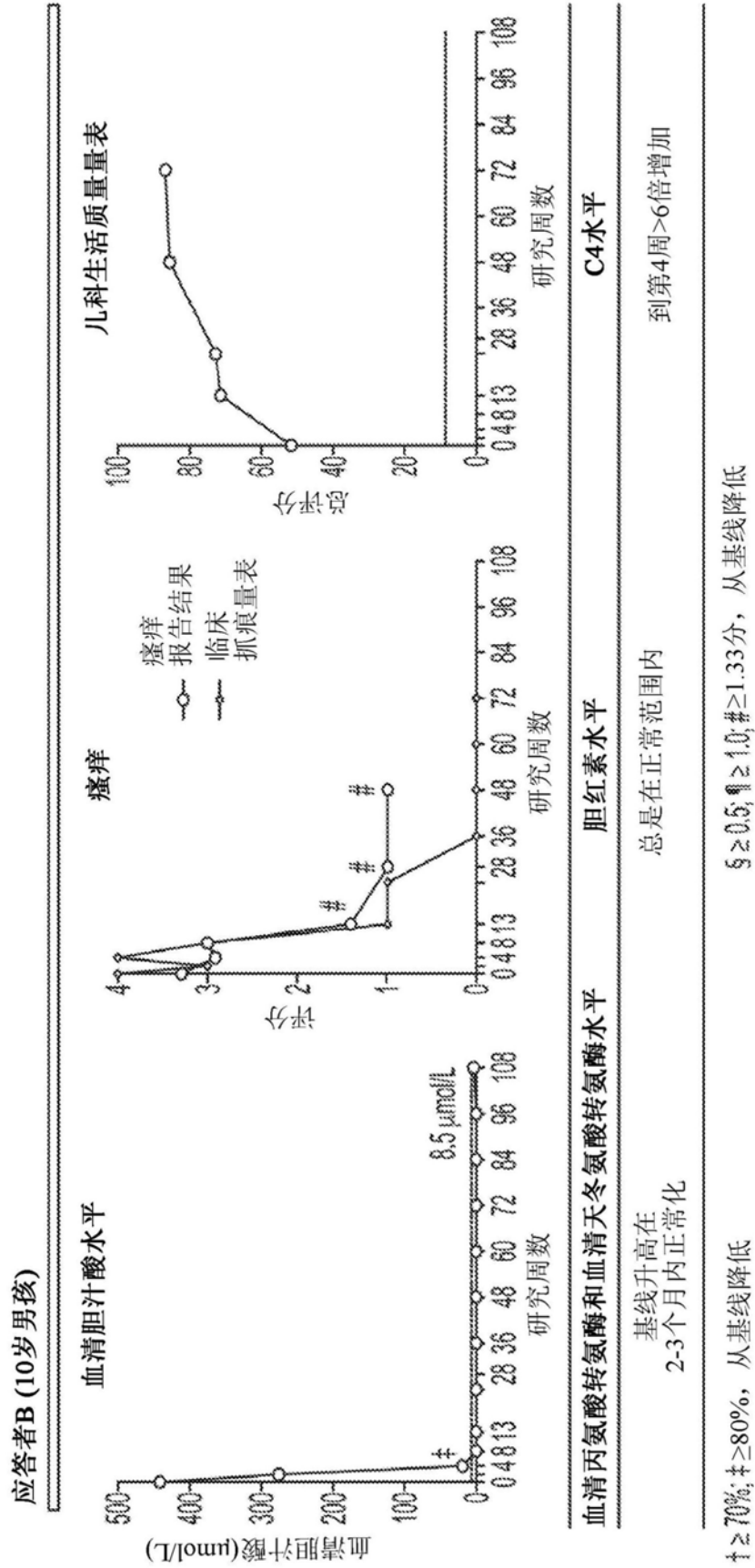


图3B

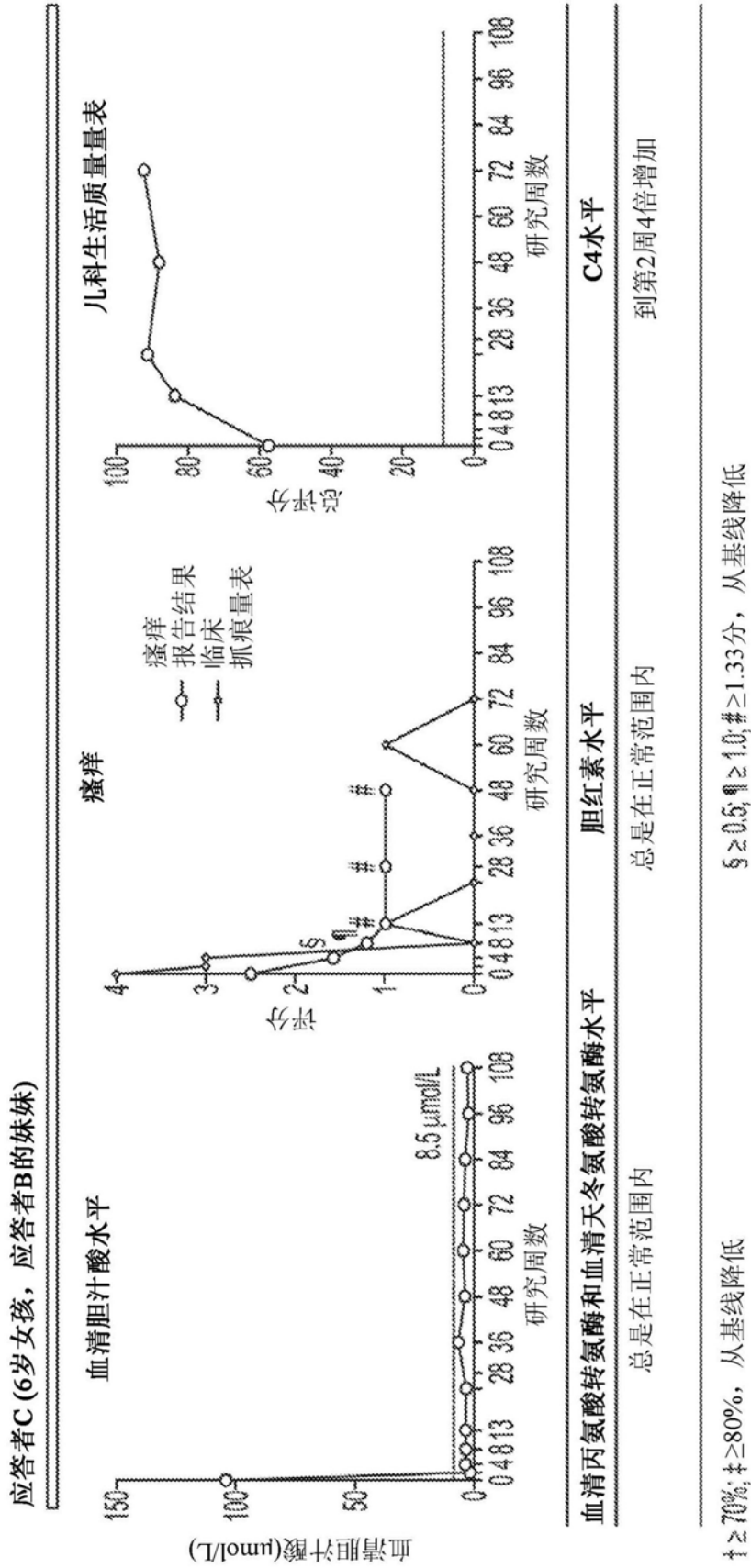


图3C

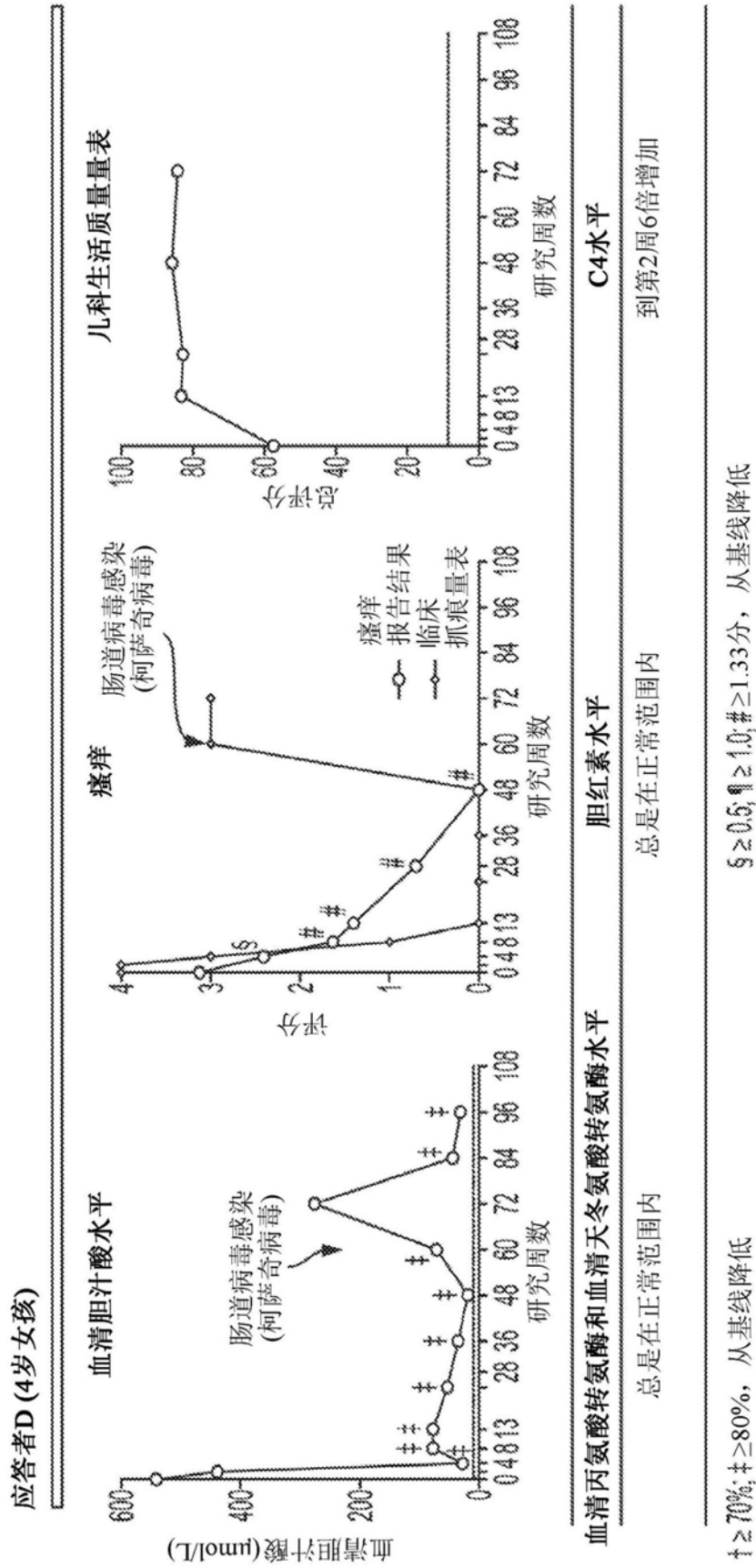


图3D

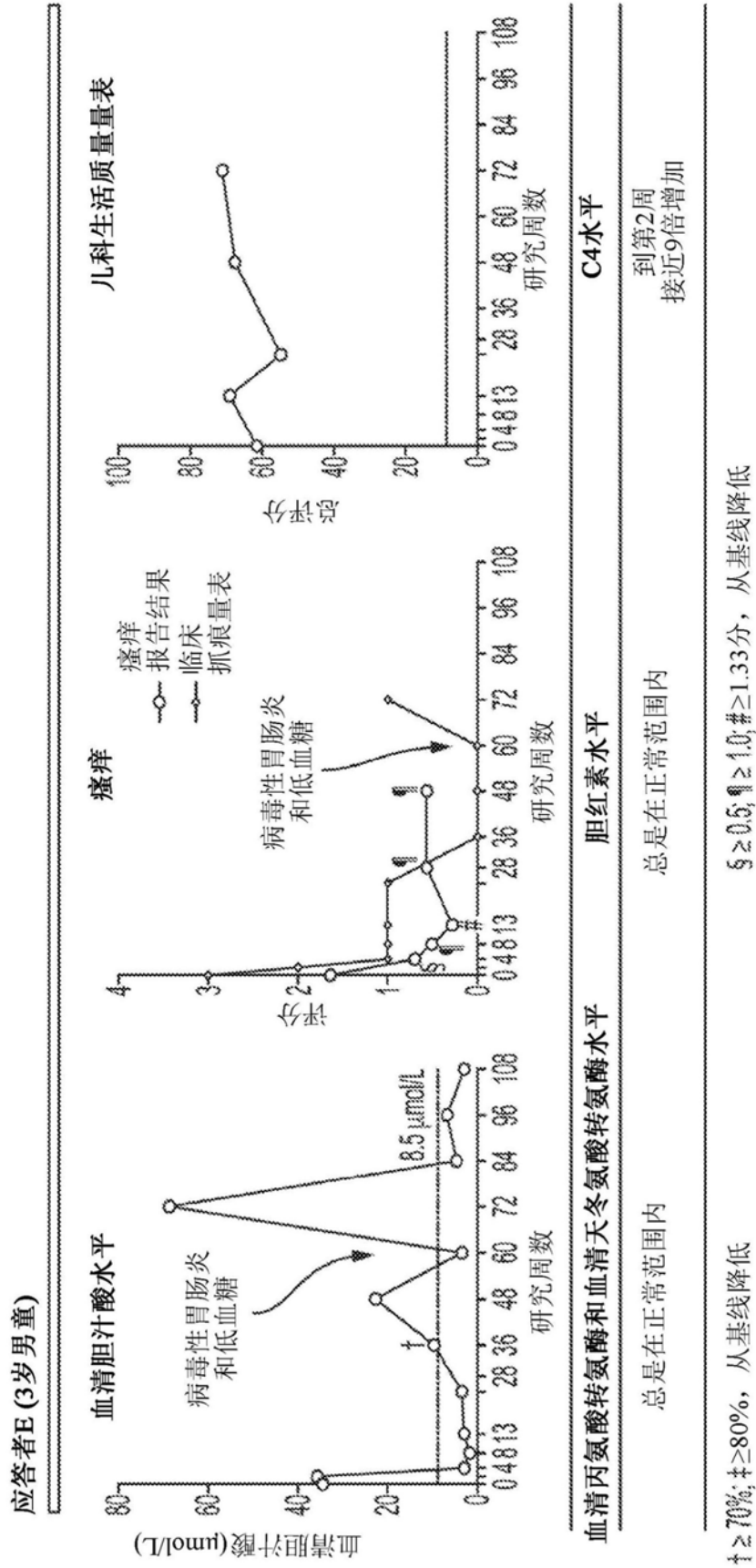


图3E

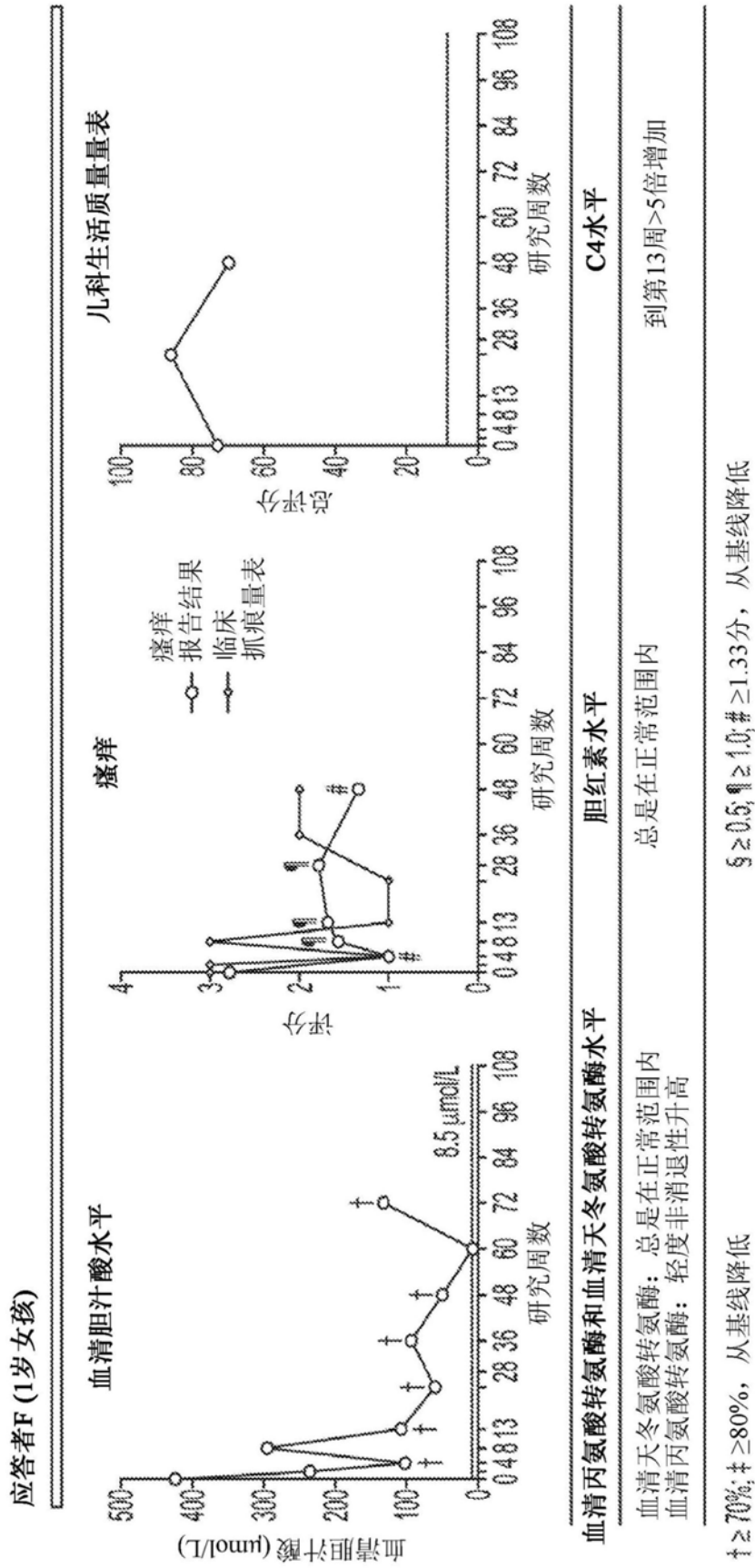


图3F

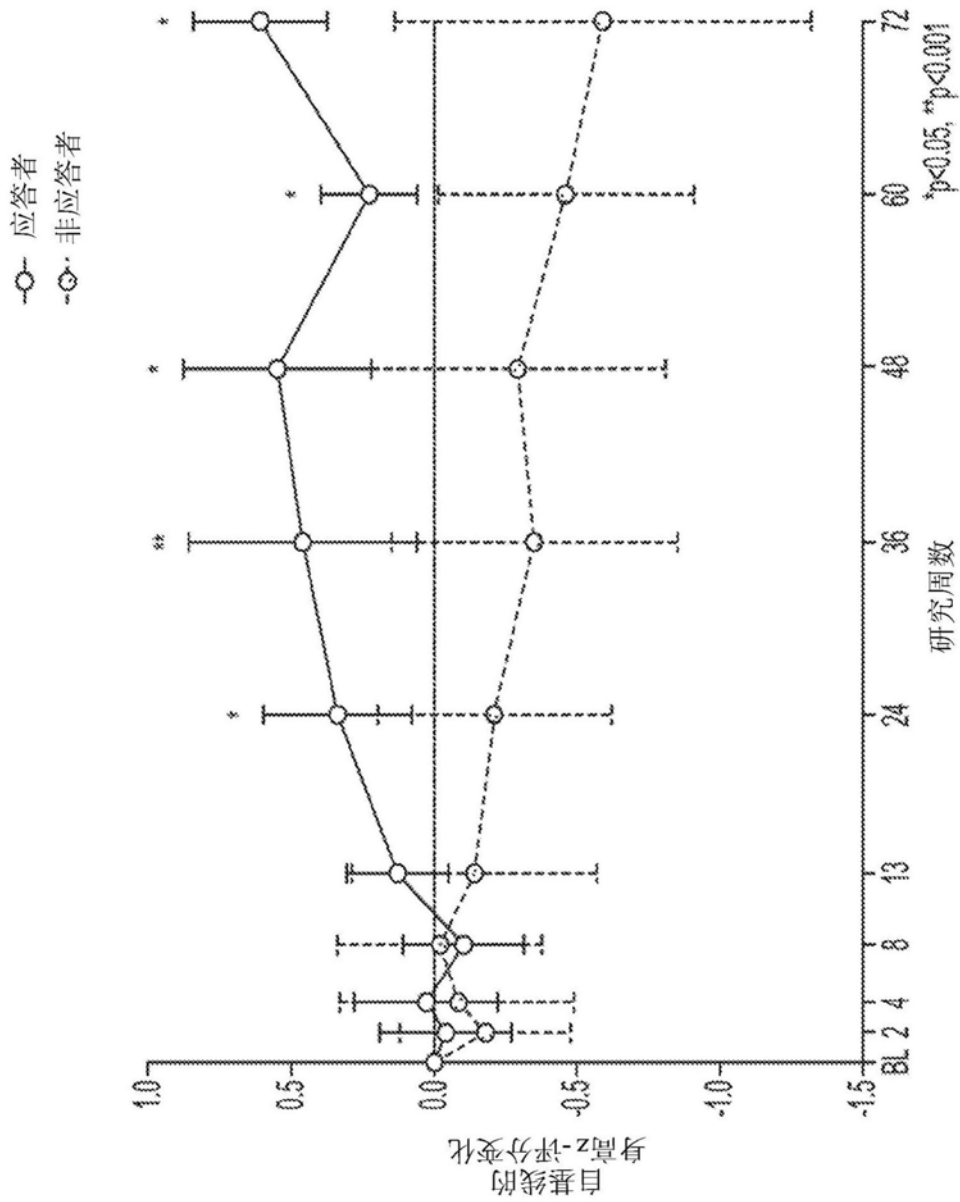


图4

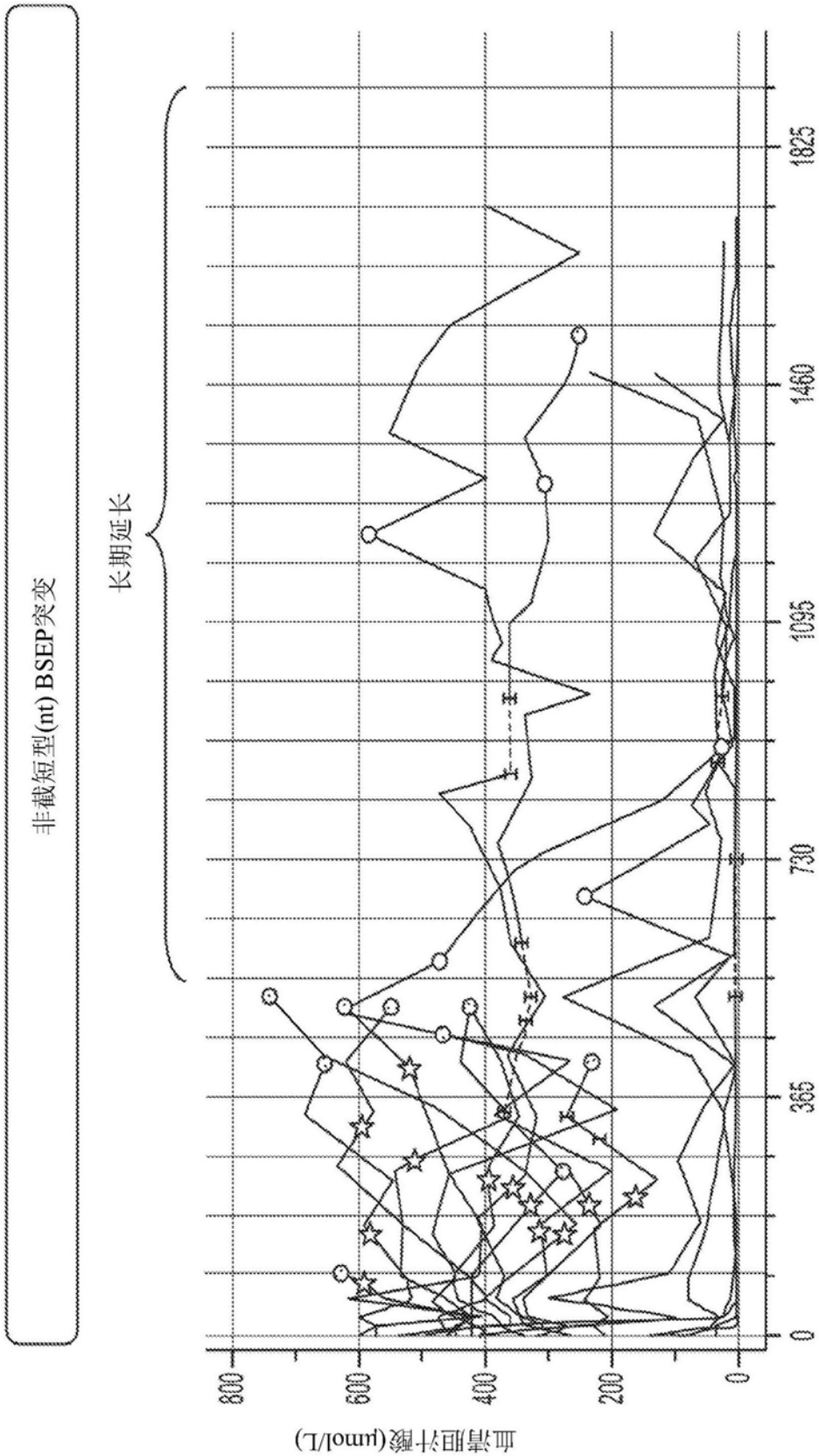


图5A

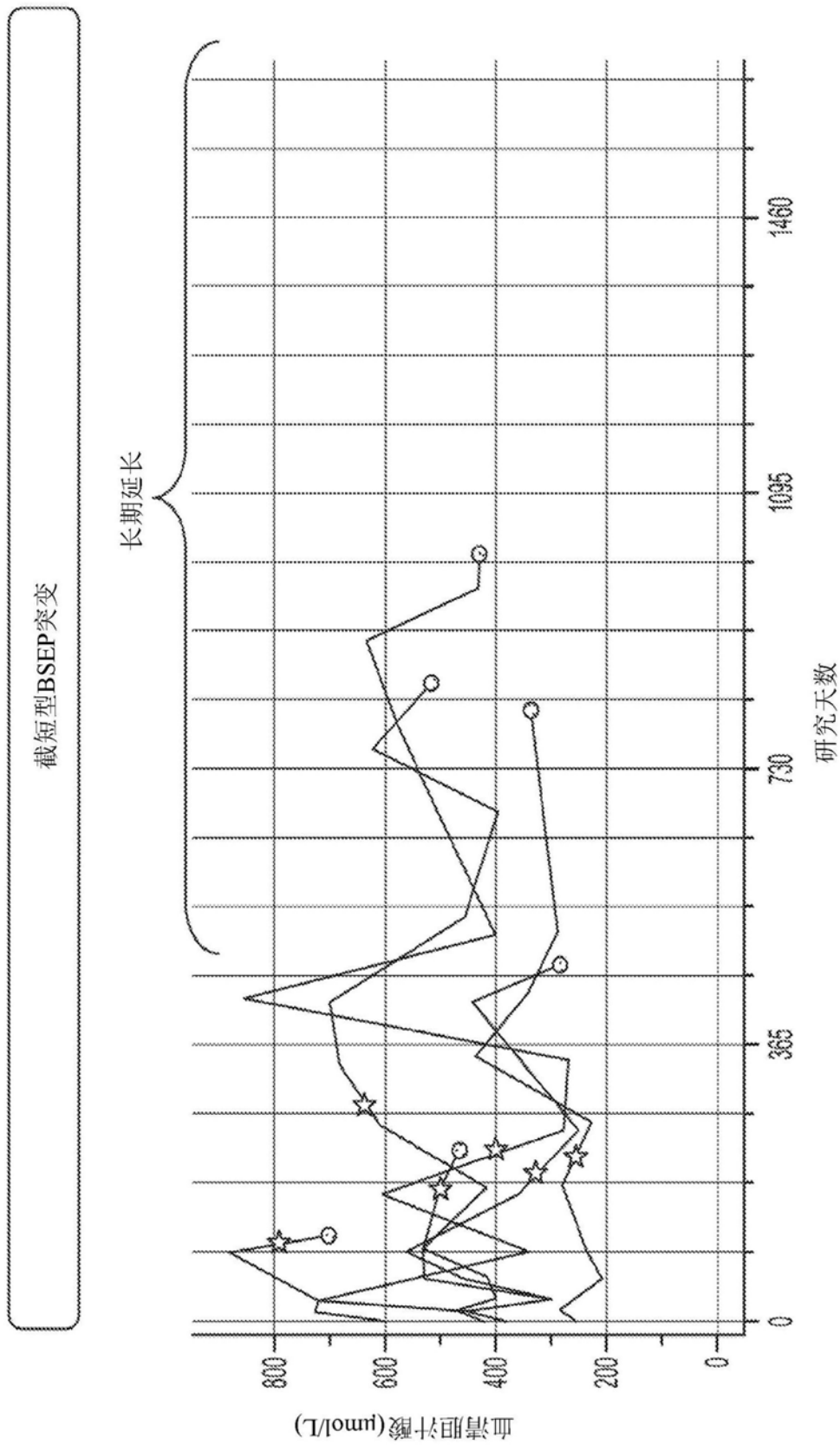


图5B

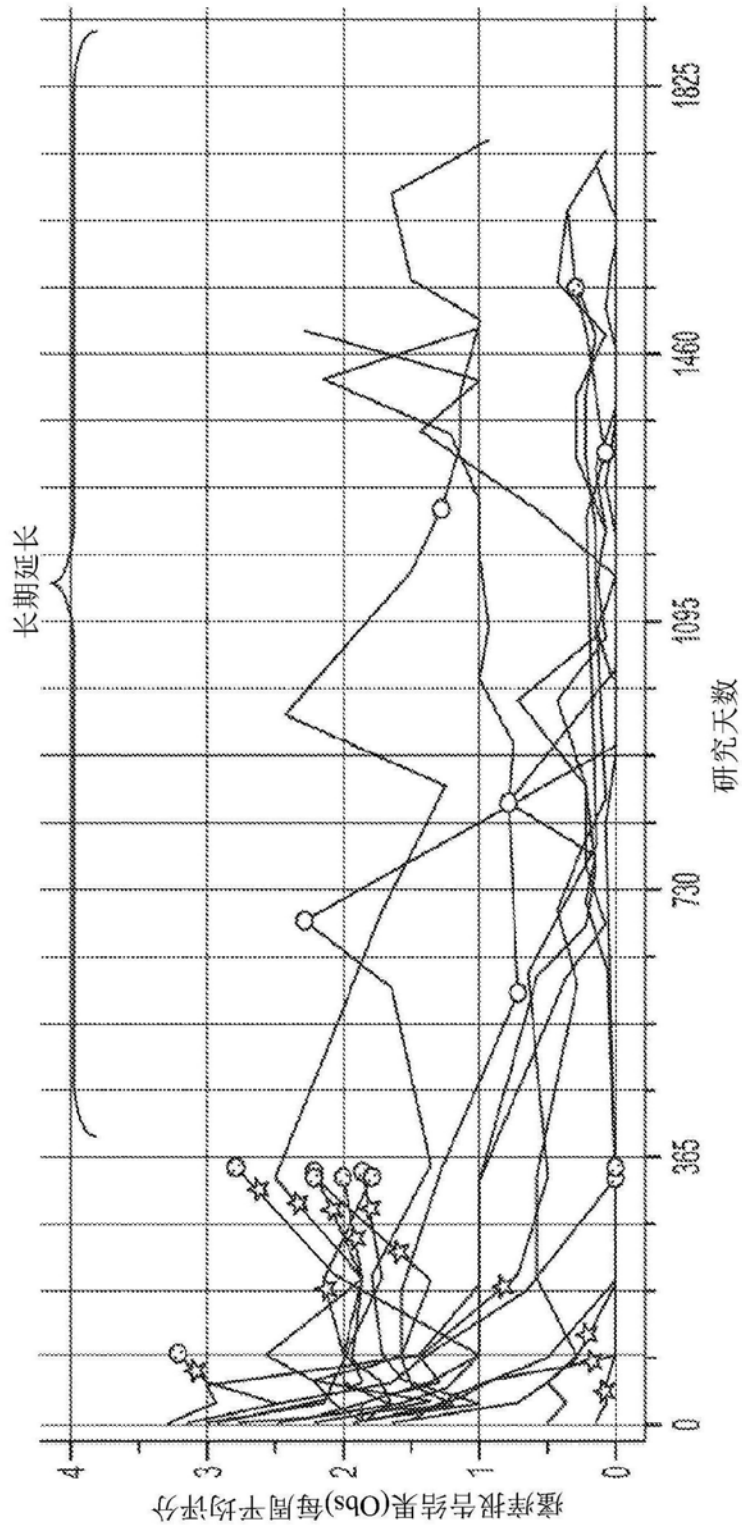


图6

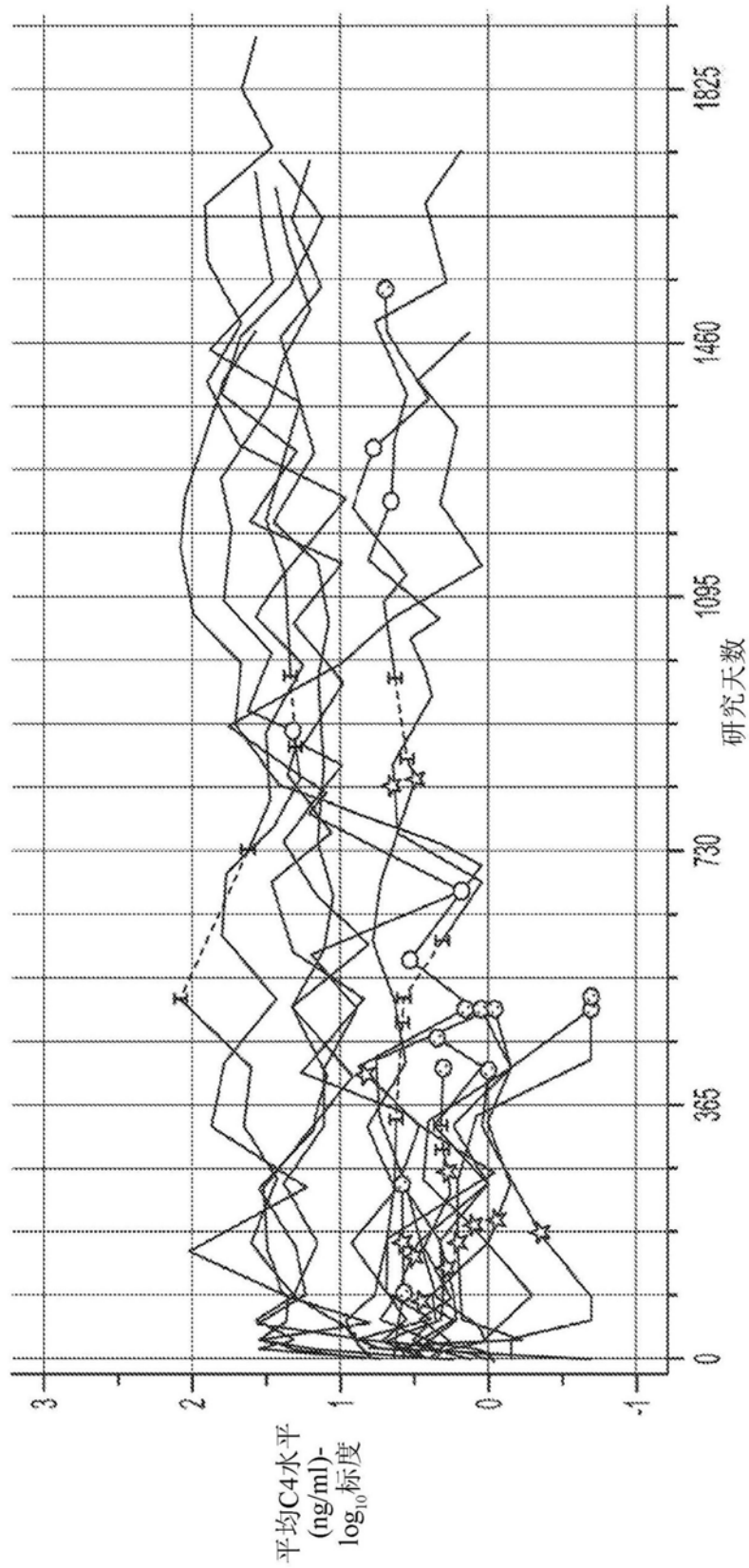


图7

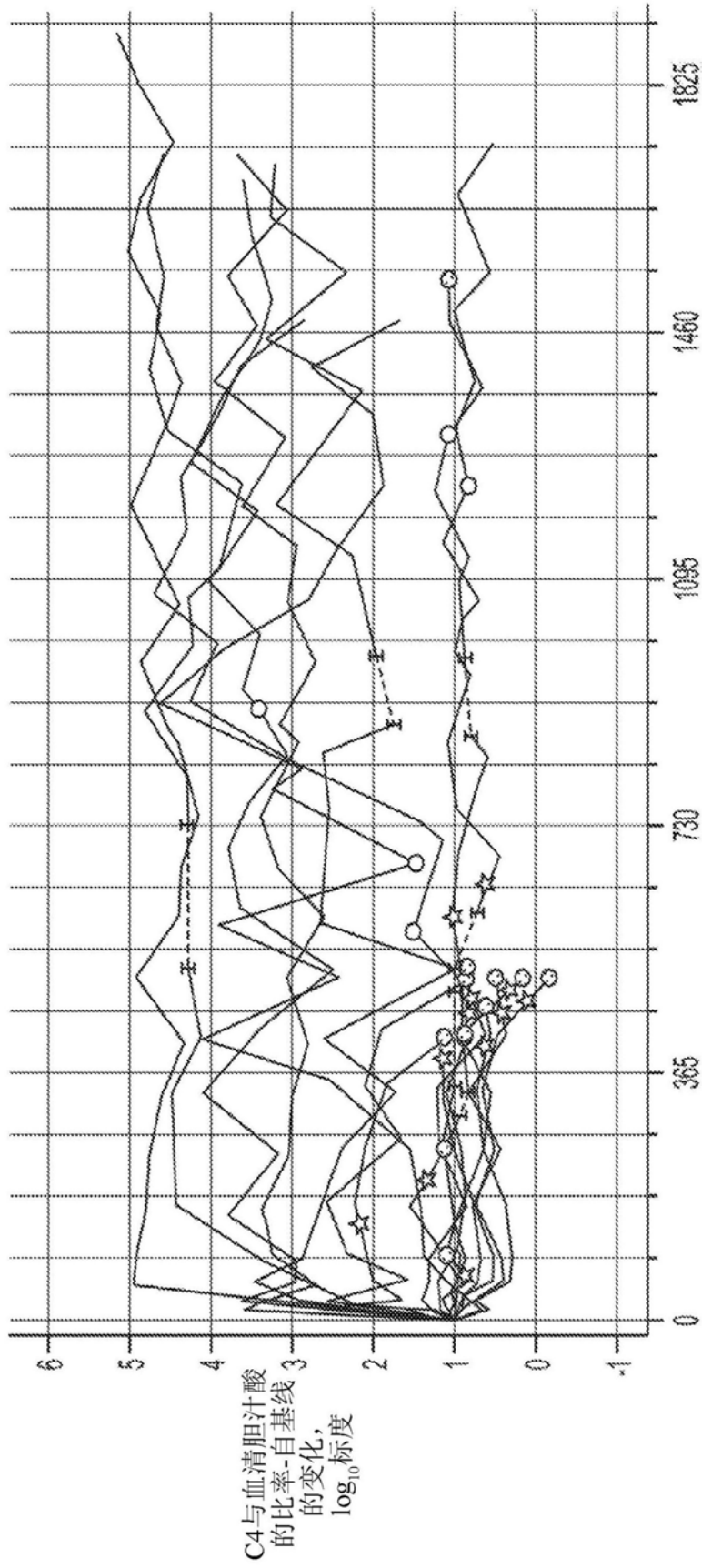


图8

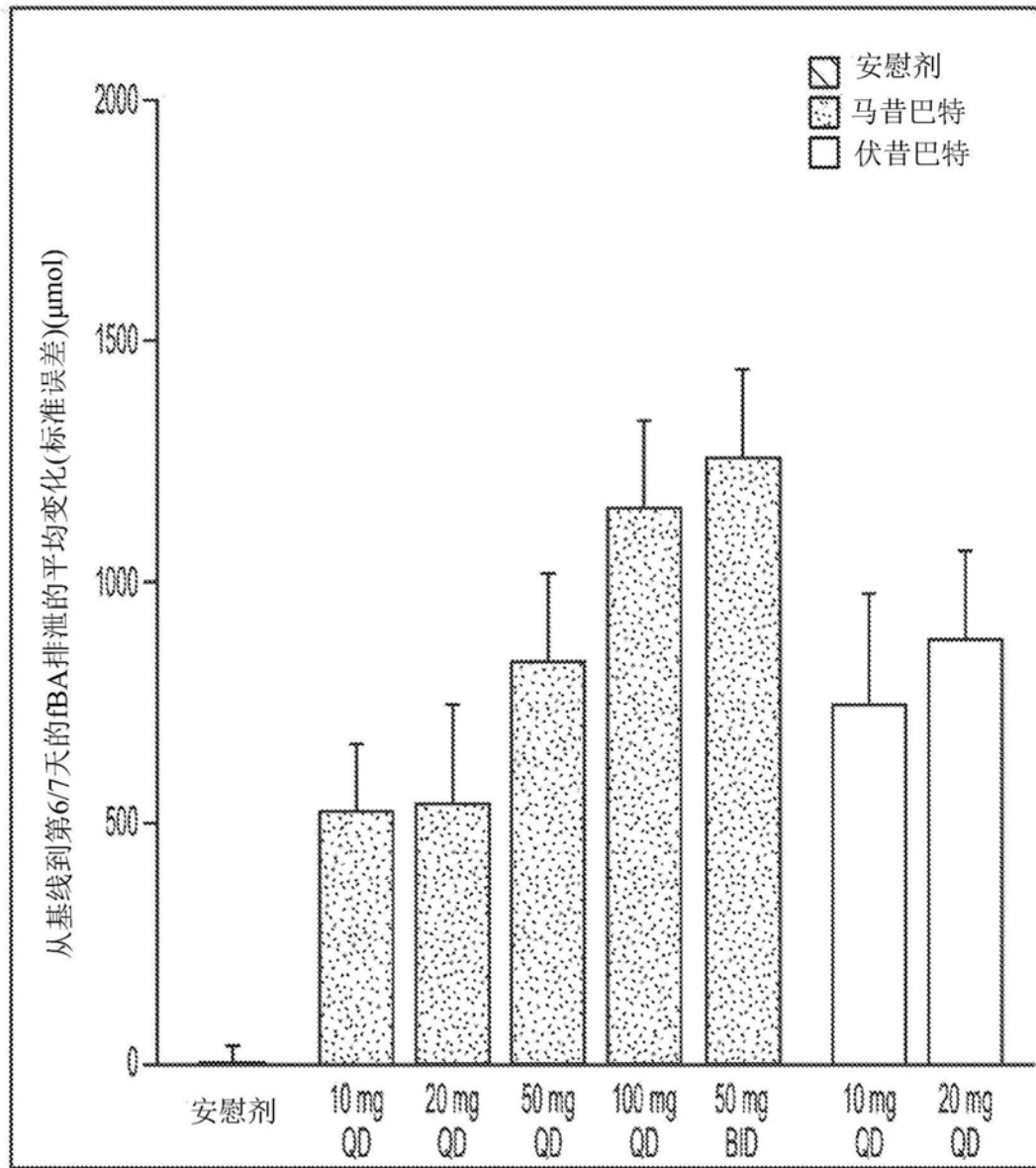


图9

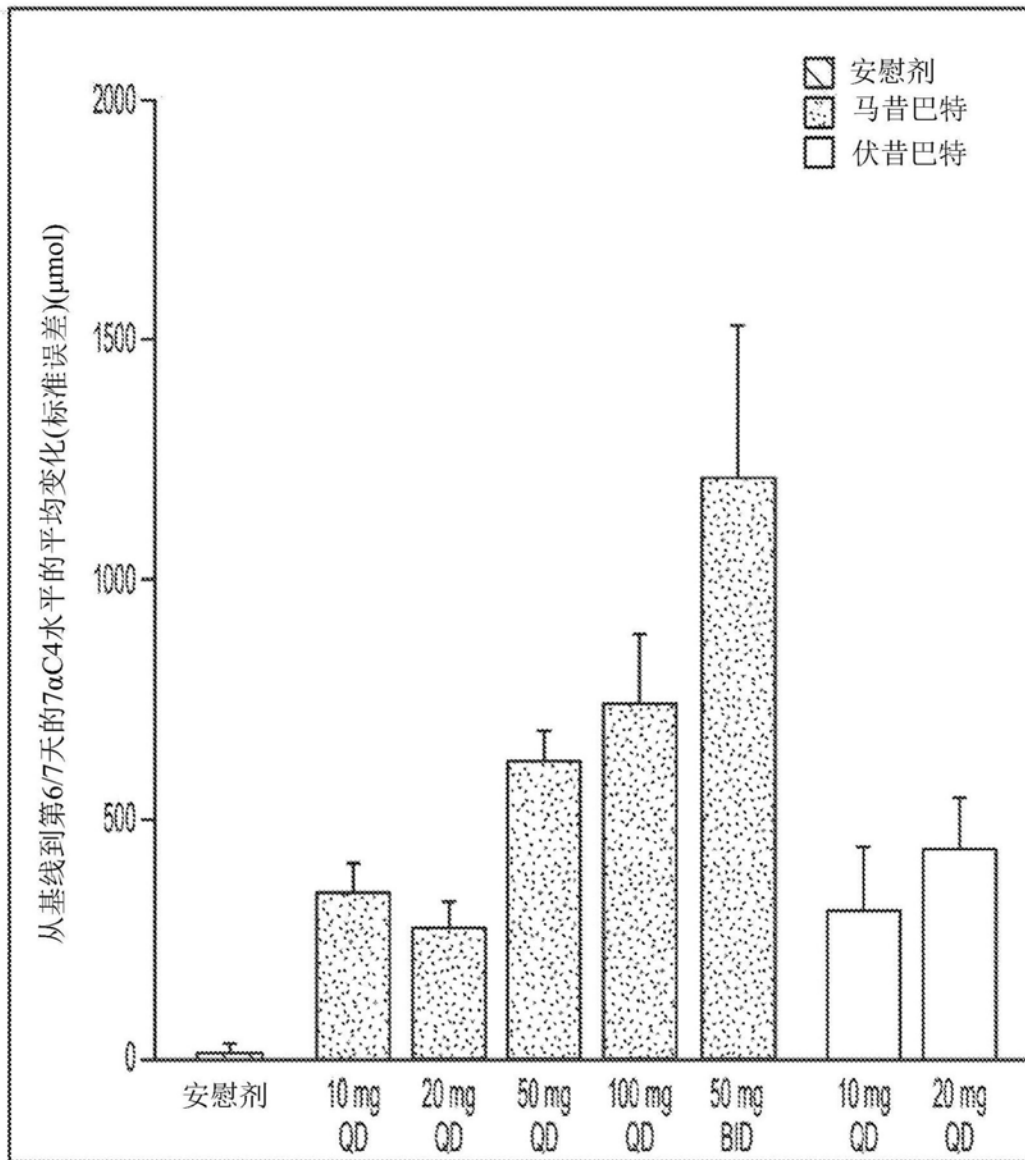


图10

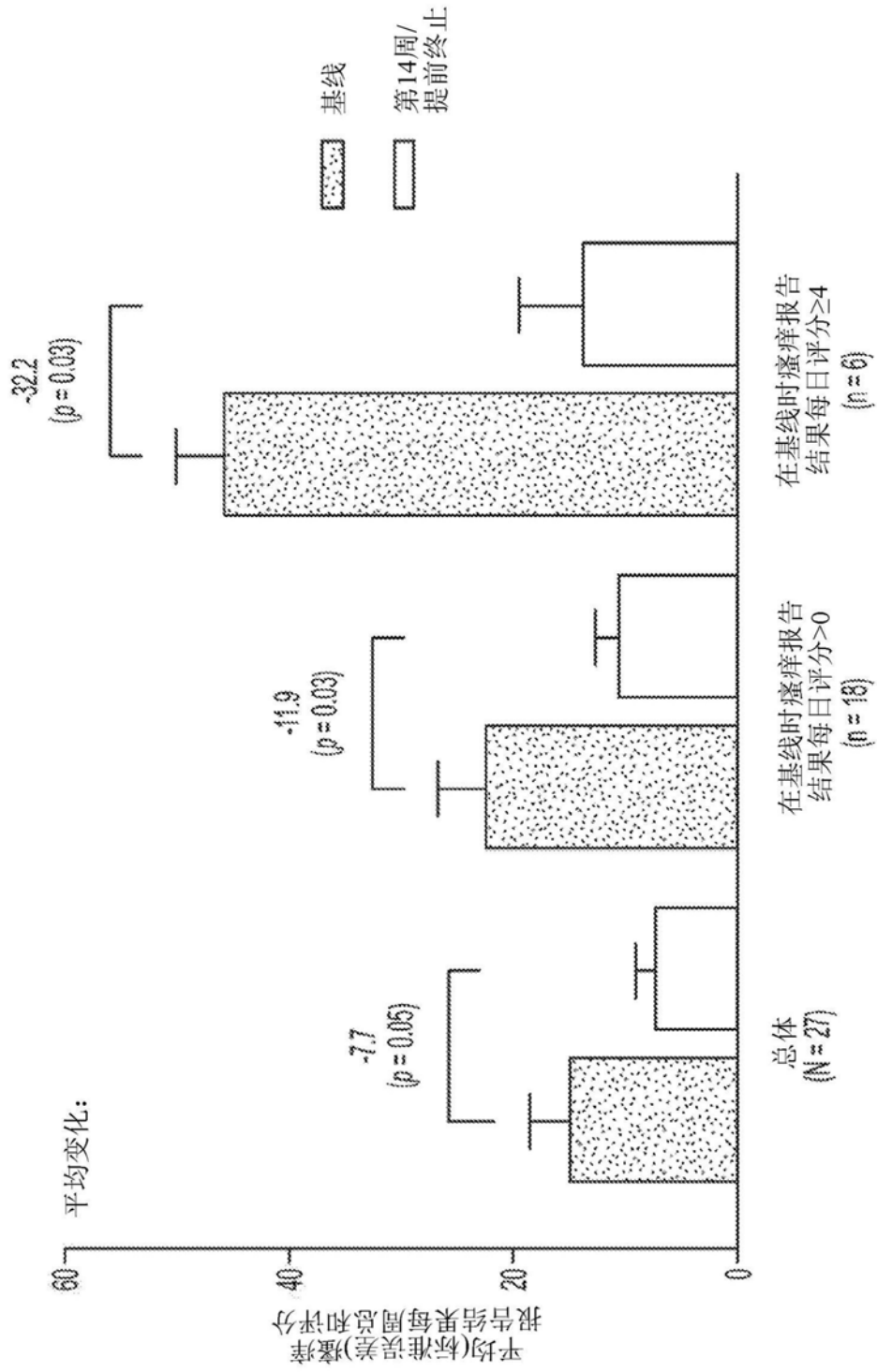


图11

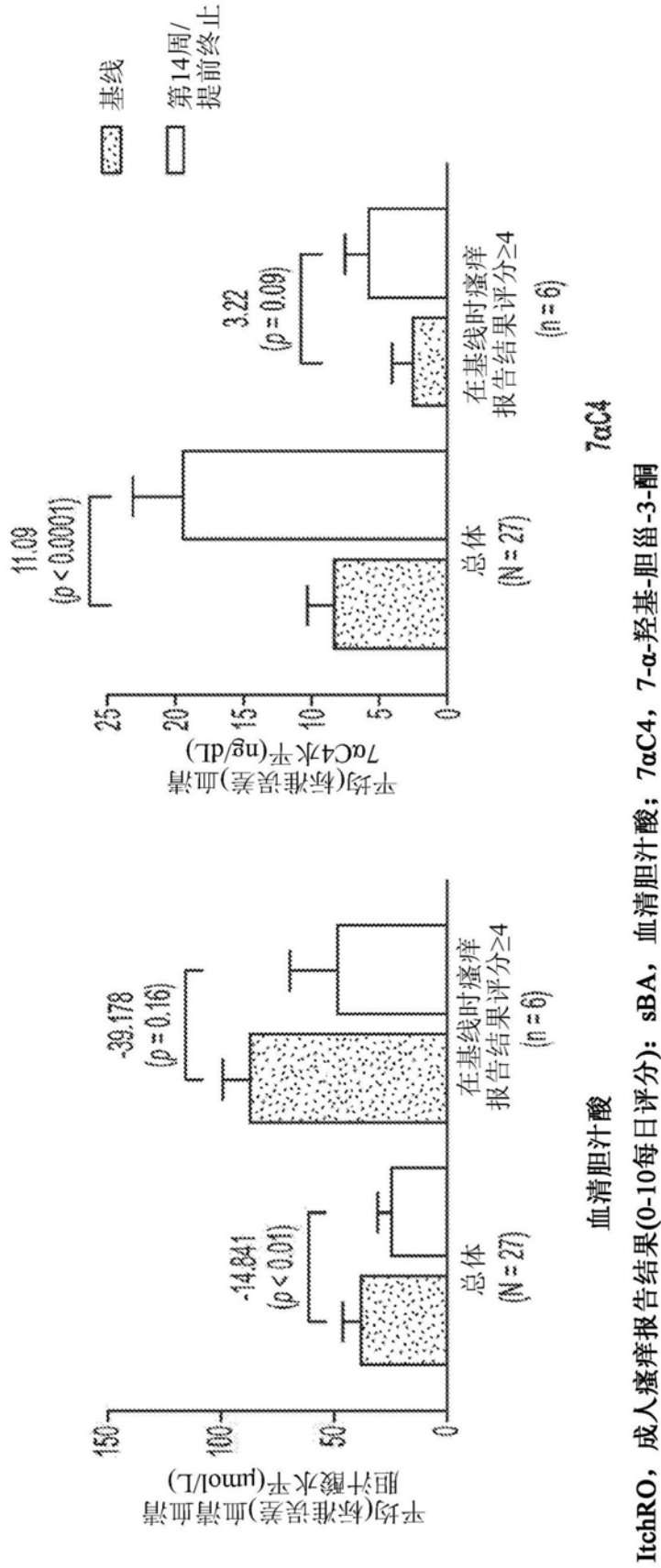
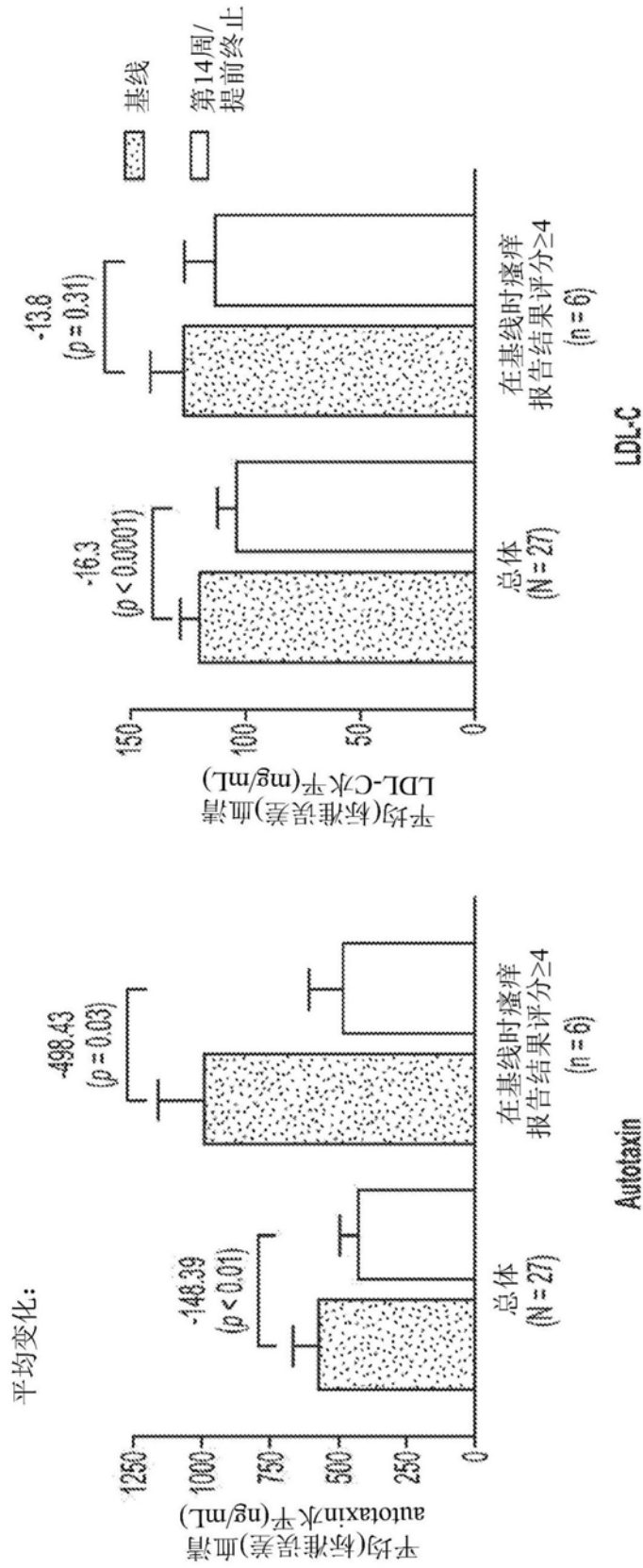


图12



ItchRO, 成人瘙痒报告结果(0-10每日评分): LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇

图13

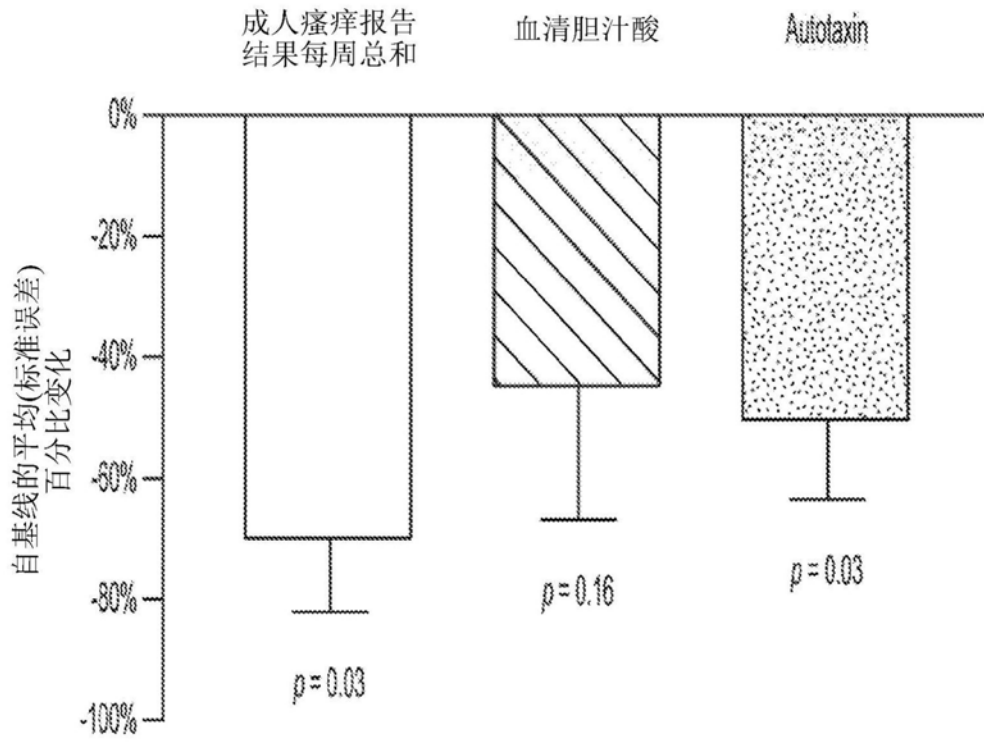
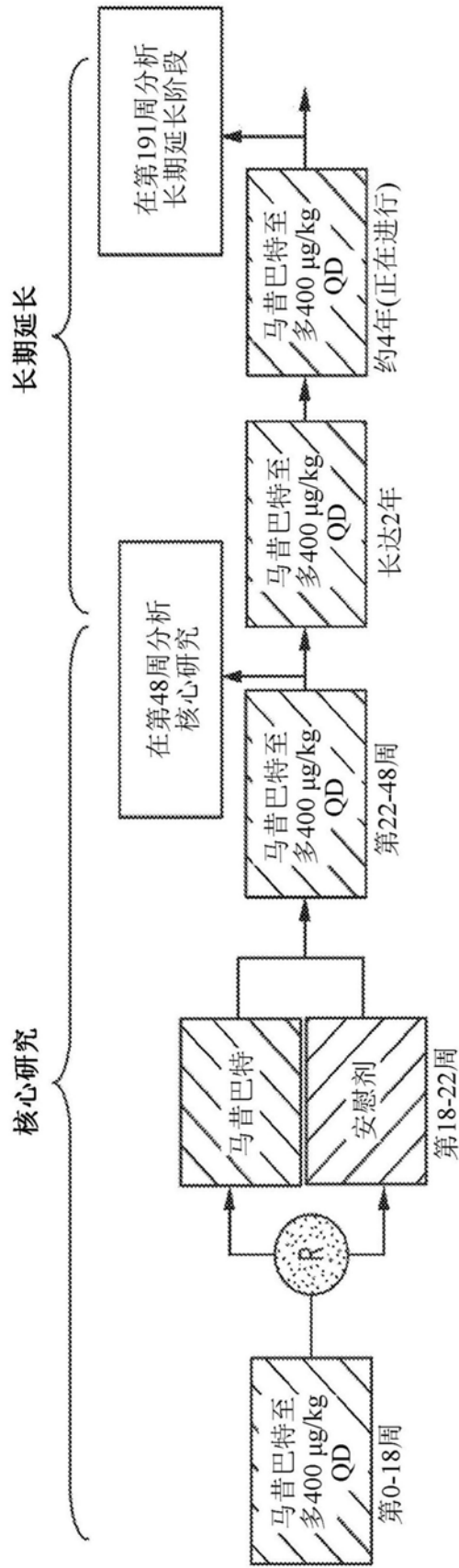


图14



患有持续升高的血清胆汁酸的  
参与者增加到每天施用两次给药

图15

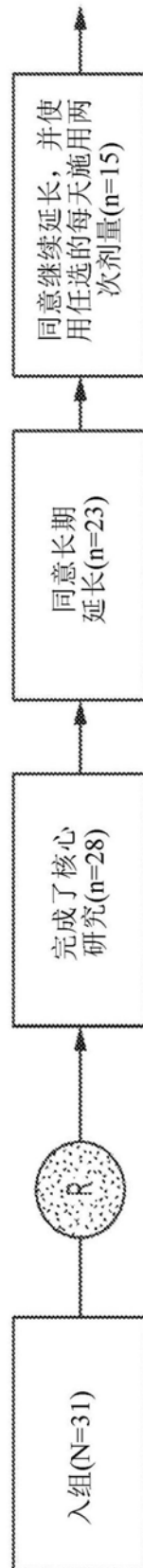


图16

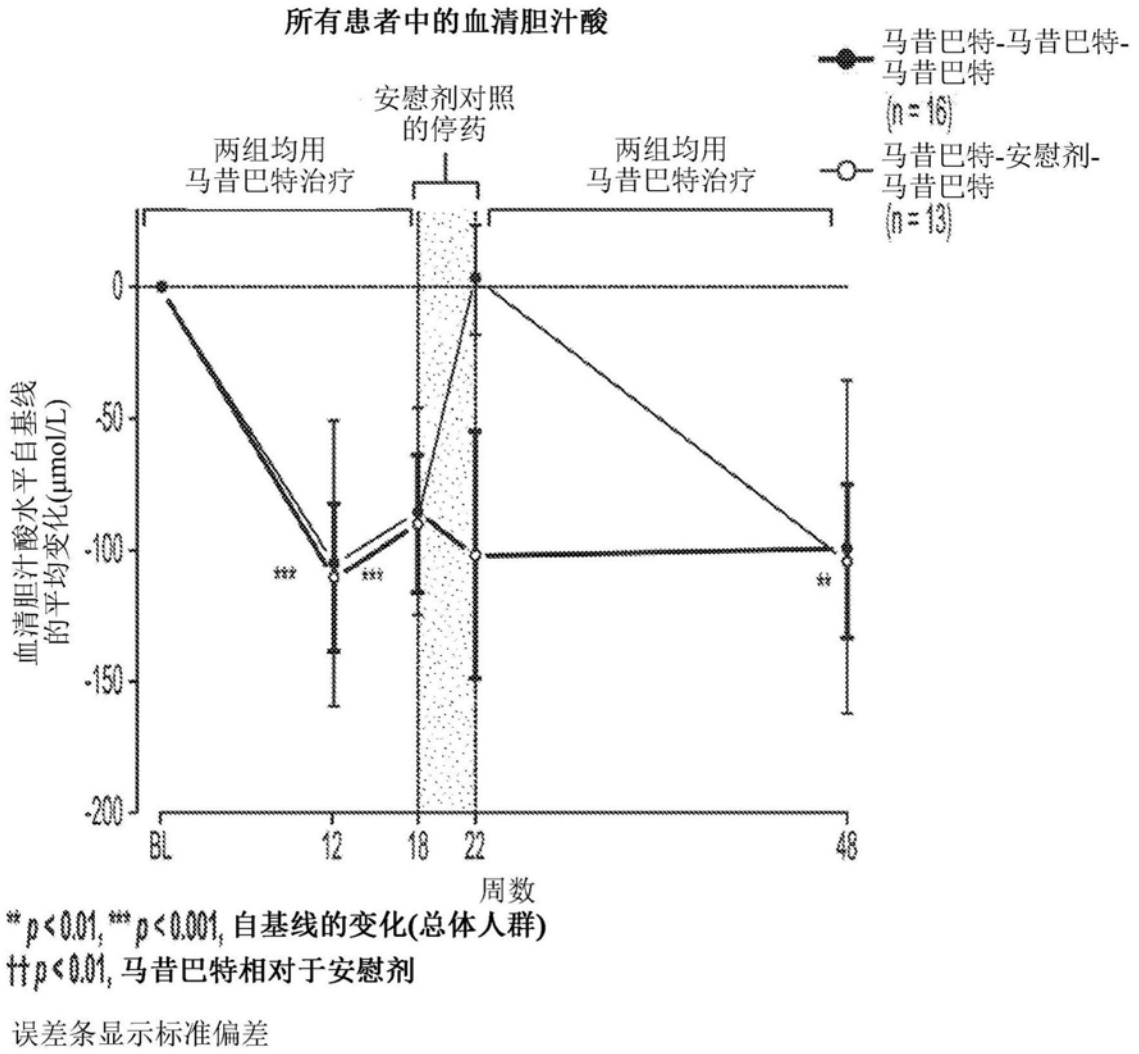
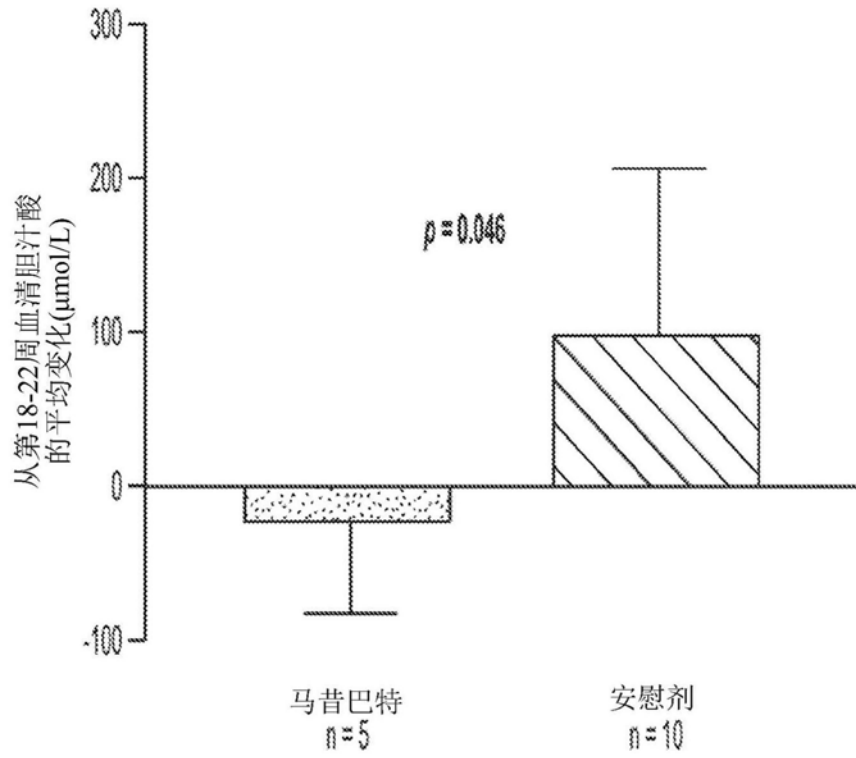


图17A

血清胆汁酸应答者随机退出期间的血清胆汁酸



血清胆汁酸应答被定义为从基线到第12周或第18周血清胆汁酸减少≥50%

图17B



血清胆汁酸水平自基线的变化

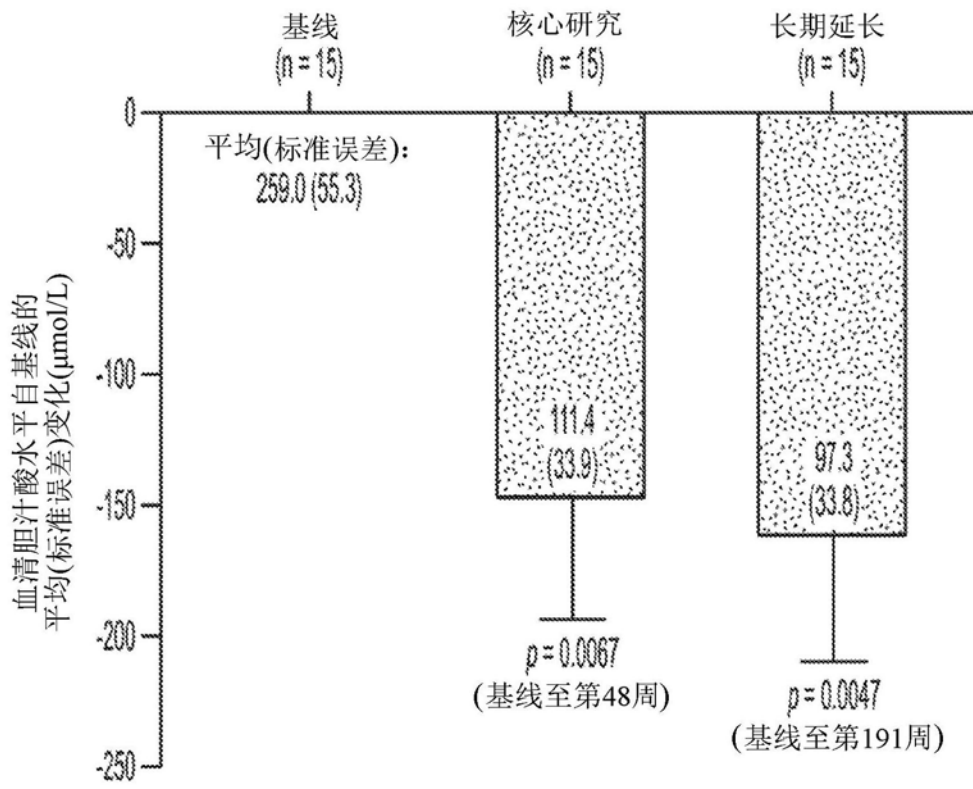
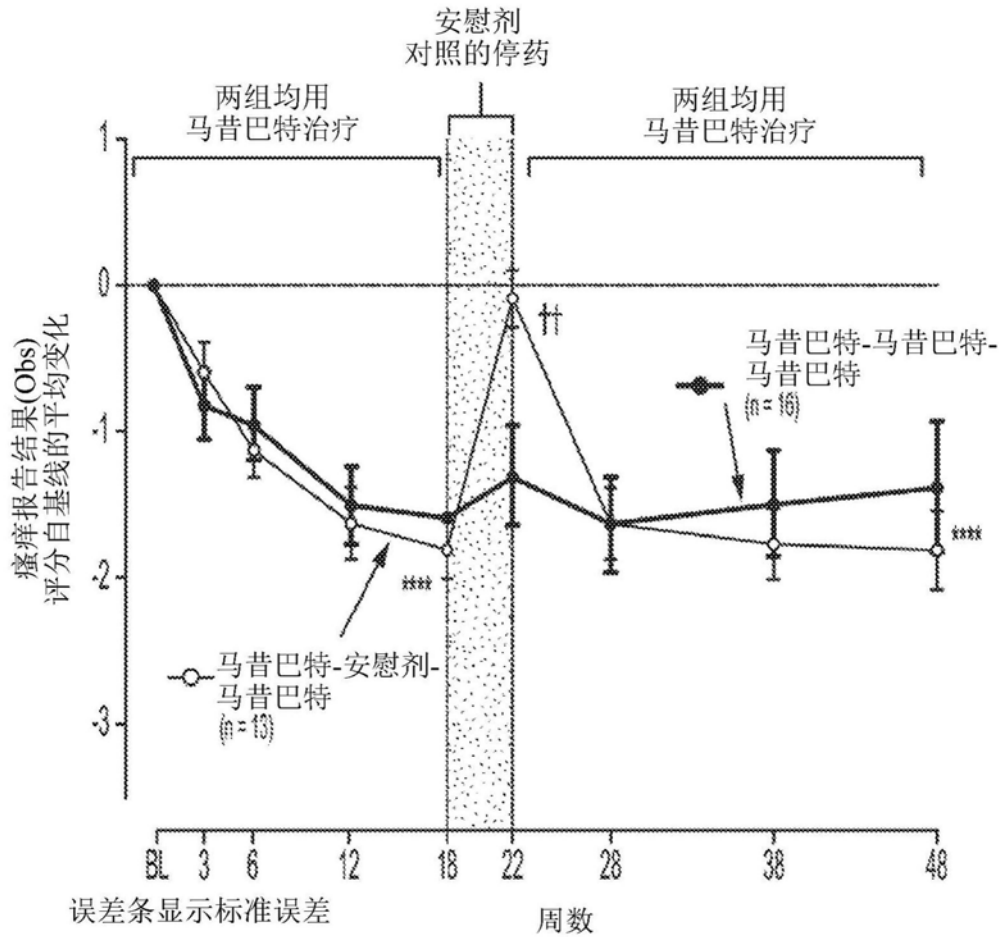


图19



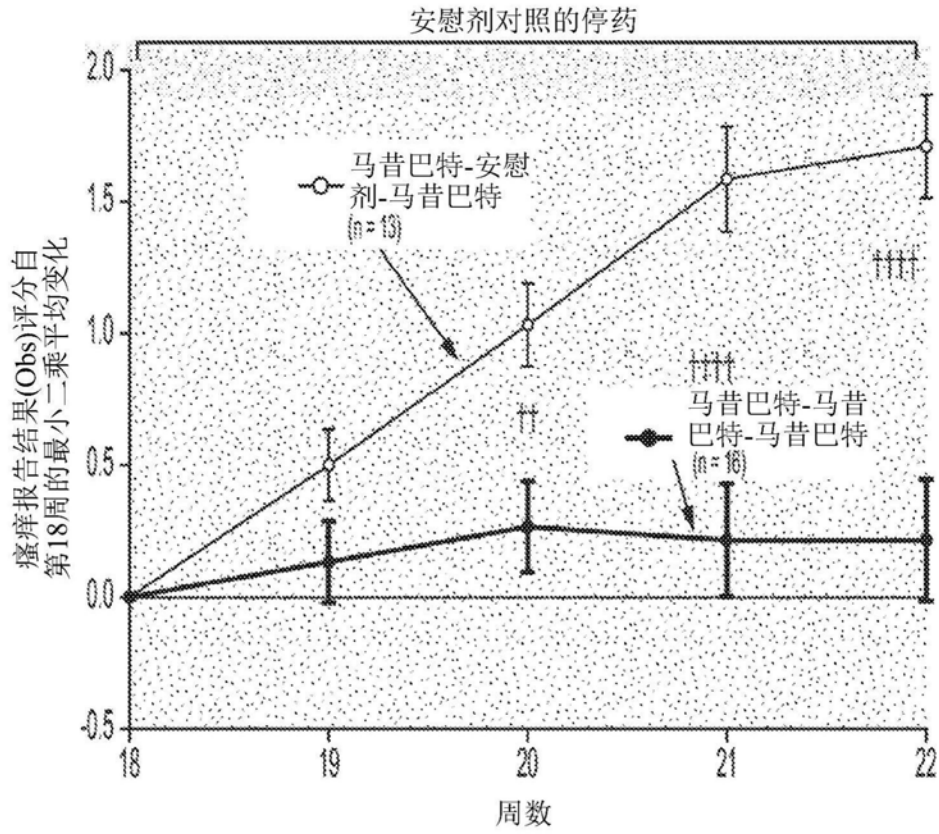
\*\*\*\*  $p < 0.0001$ , 自基线的变化(总体人群)

\*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*\*  $p < 0.0001$  马昔巴特相对于安慰剂

误差条显示标准误差

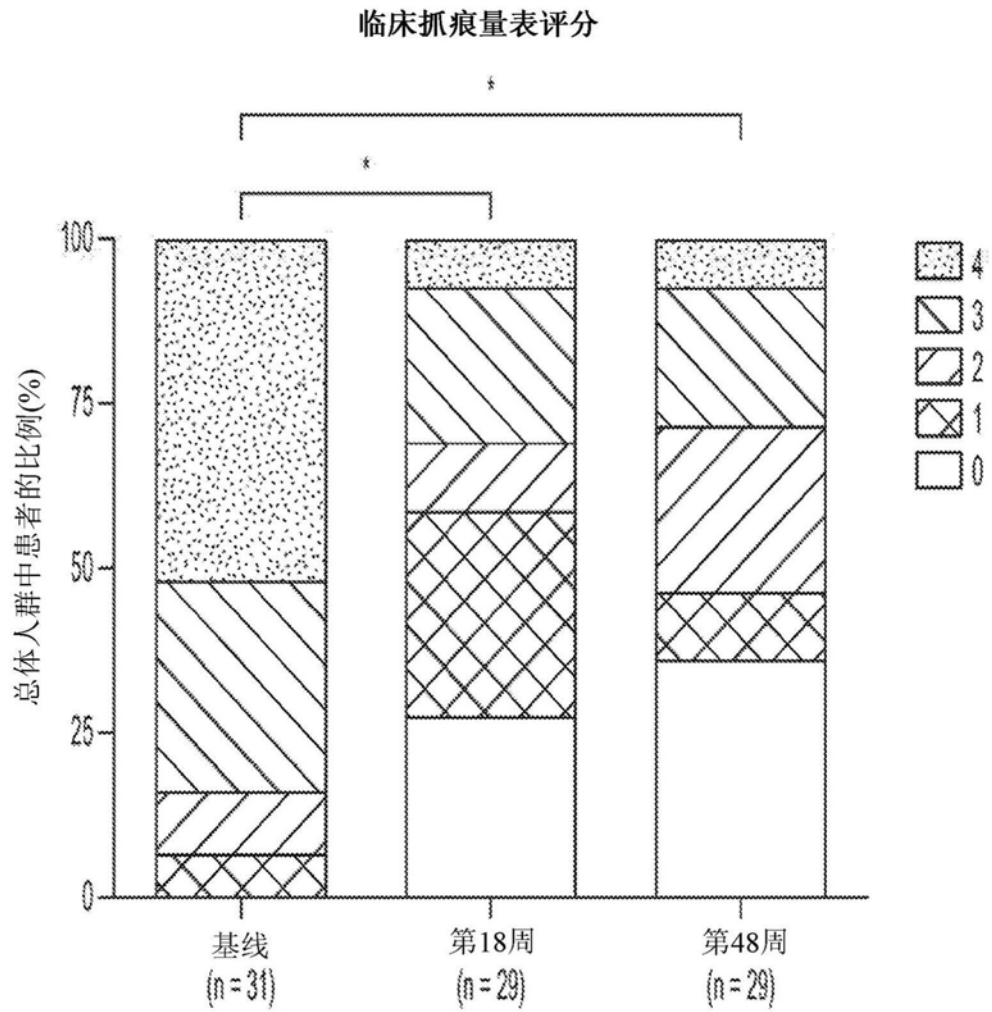
LS, 最小二乘

图20A



\*\*\*\* $p < 0.0001$ , 自基线的变化(总体人群)  
\*\* $p < 0.01$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$  马昔巴特相对于安慰剂  
误差条显示标准误差  
LS, 最小二乘

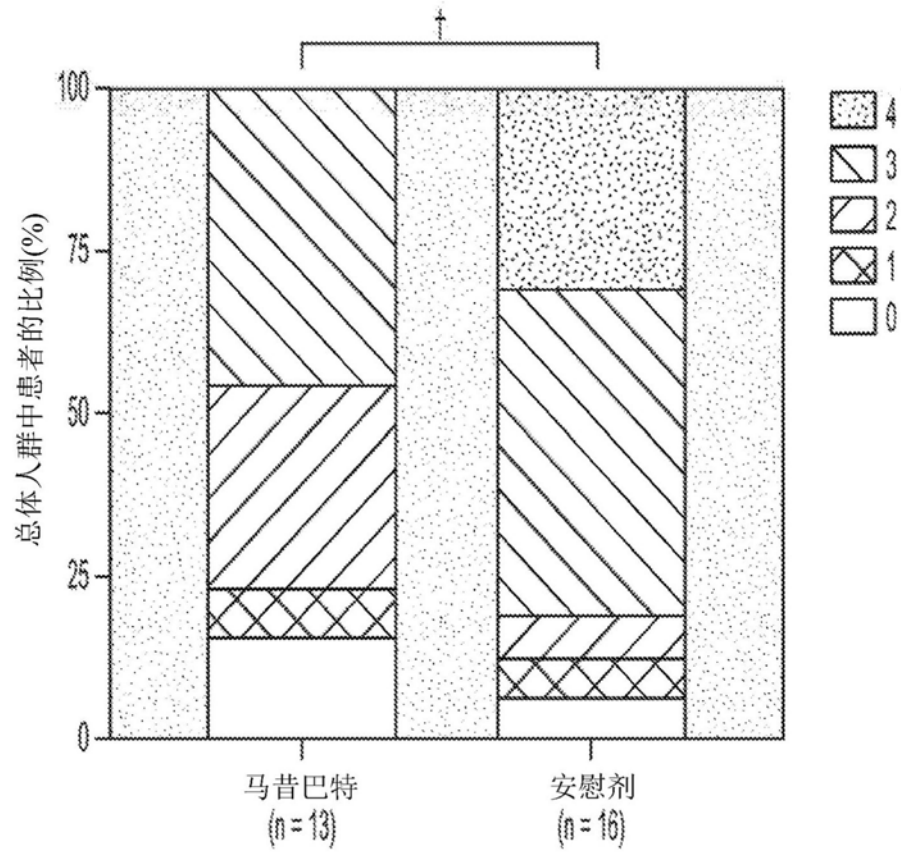
图20B



\* $p < 0.0001$ , 自基线的变化(总体人群)

图21A

临床抓痕量表评分



†p<0.05 马昔巴特相对于安慰剂(自第18周变化)

图21B

临床医生抓痕量表评分自基线的变化(0-4)

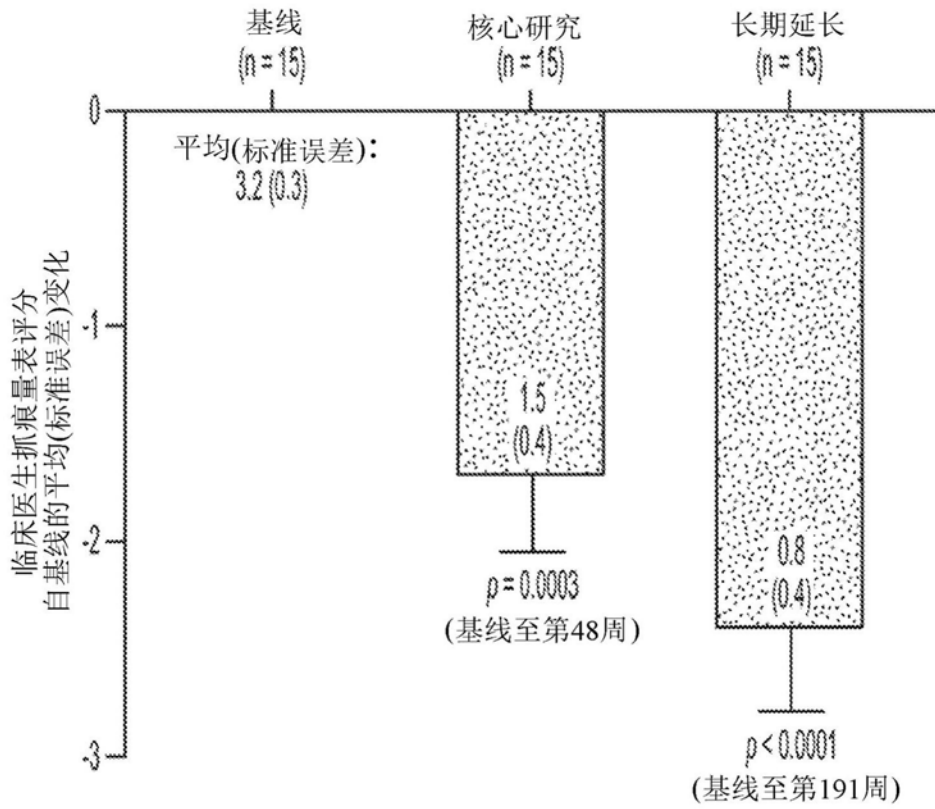


图22

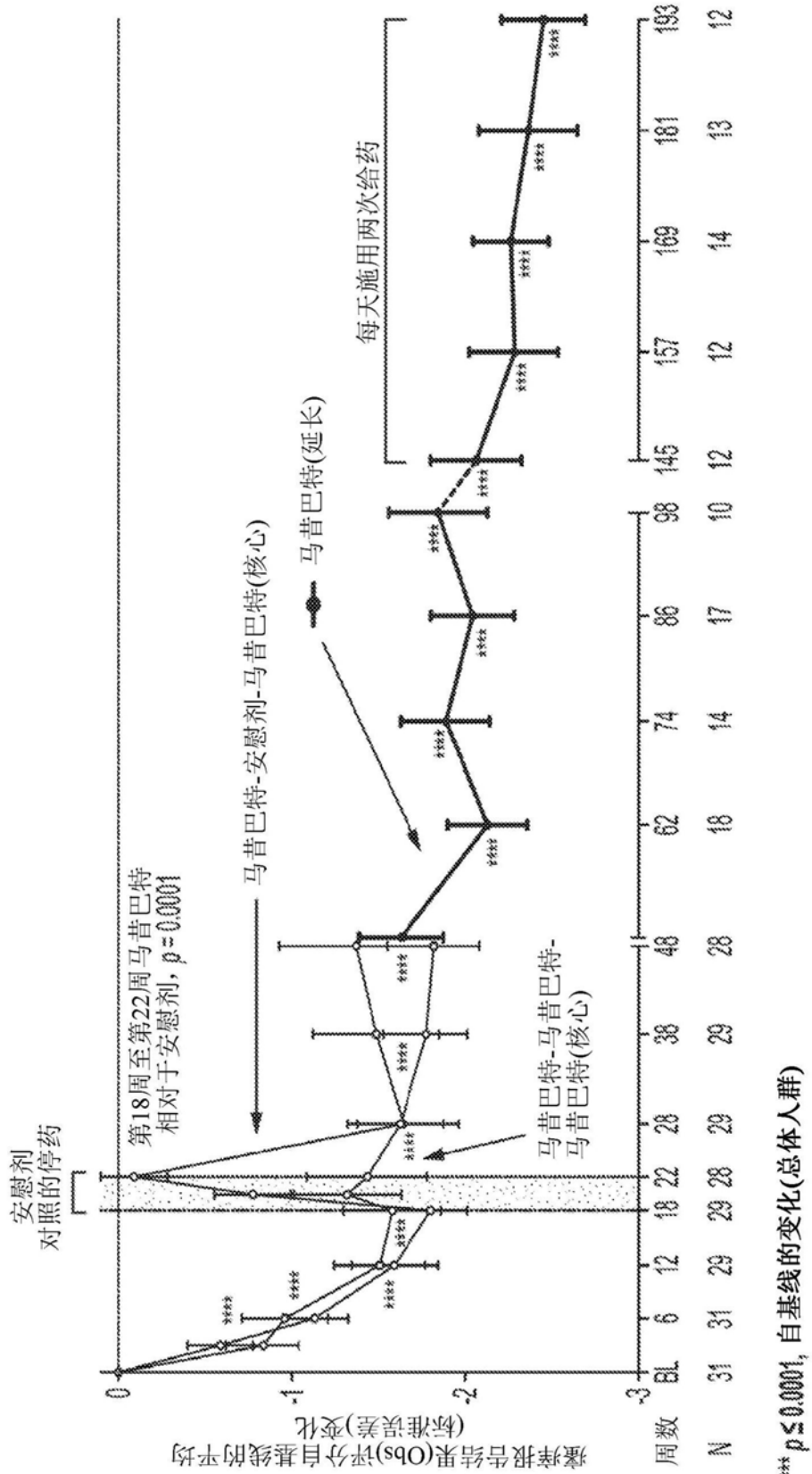


图23A

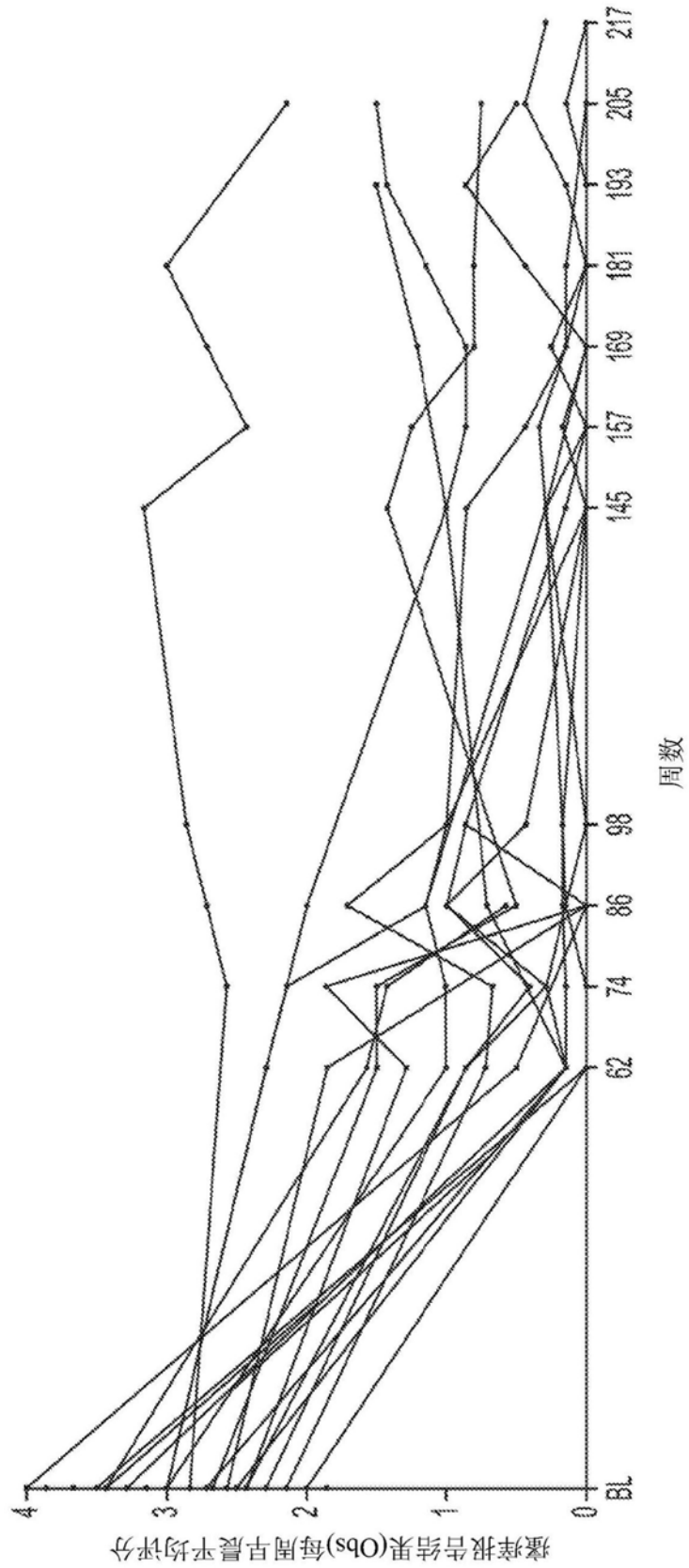


图23B

马昔巴特-马昔巴特-马昔巴特(n = 13)

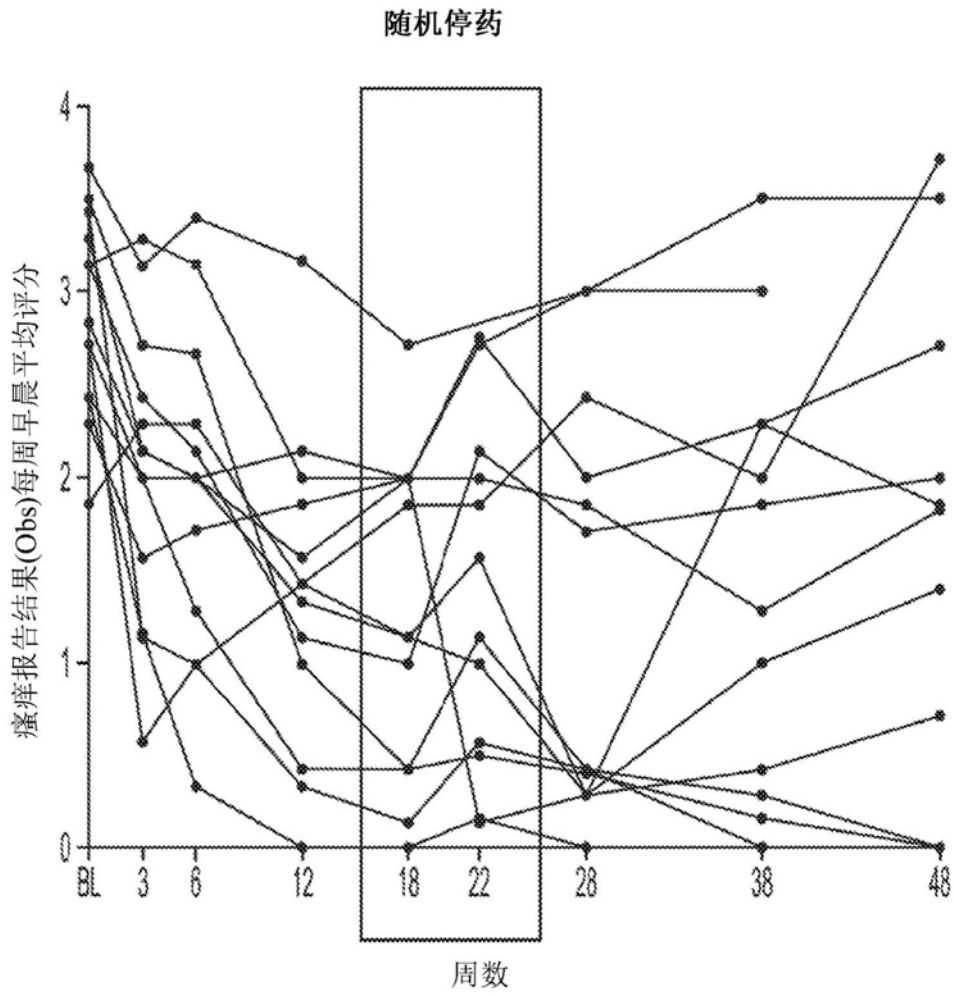


图23C

马昔巴特-安慰剂-马昔巴特(n=16)

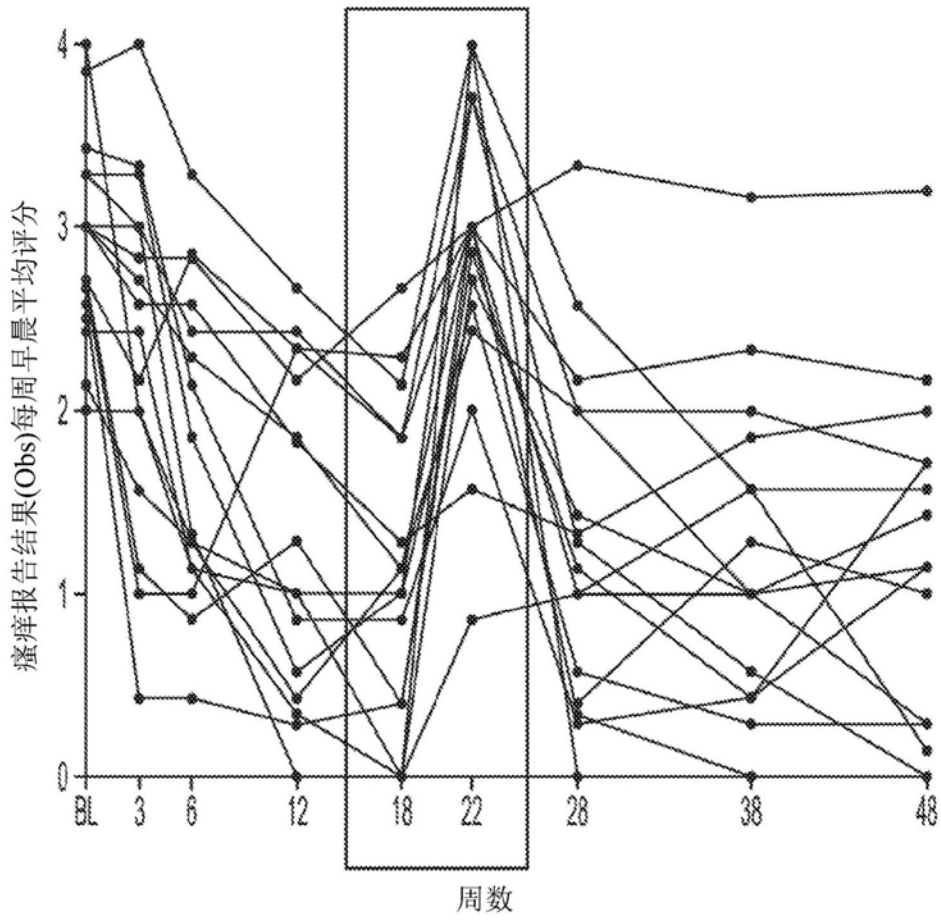


图23D

瘙痒报告结果(Obs)评分自基线的变化(0-4)

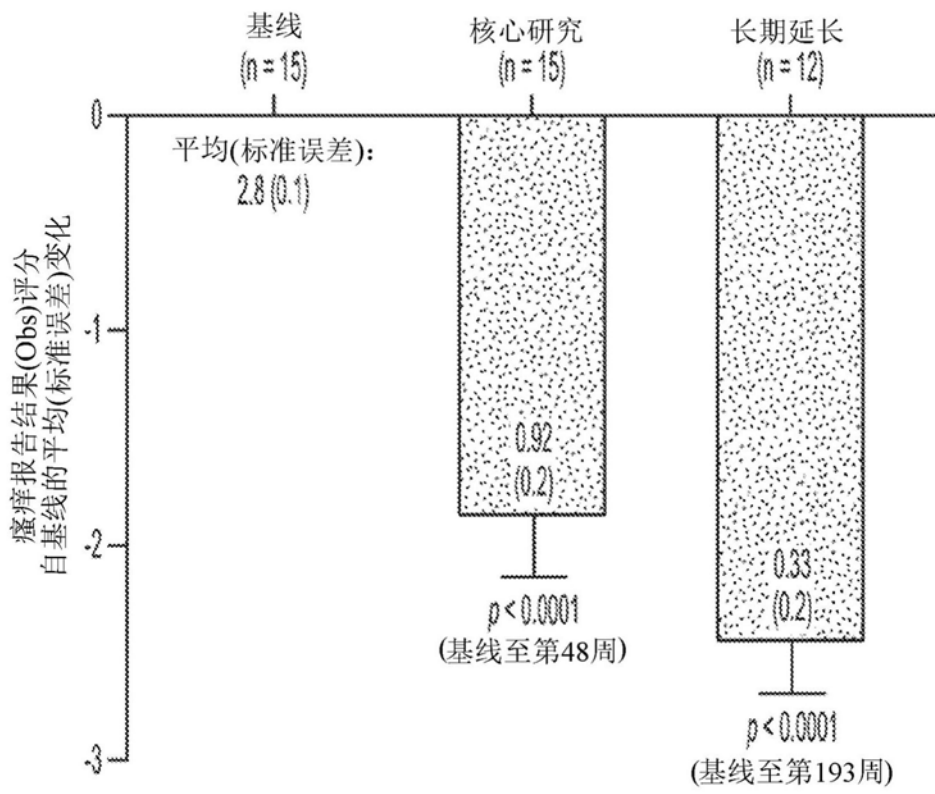


图24

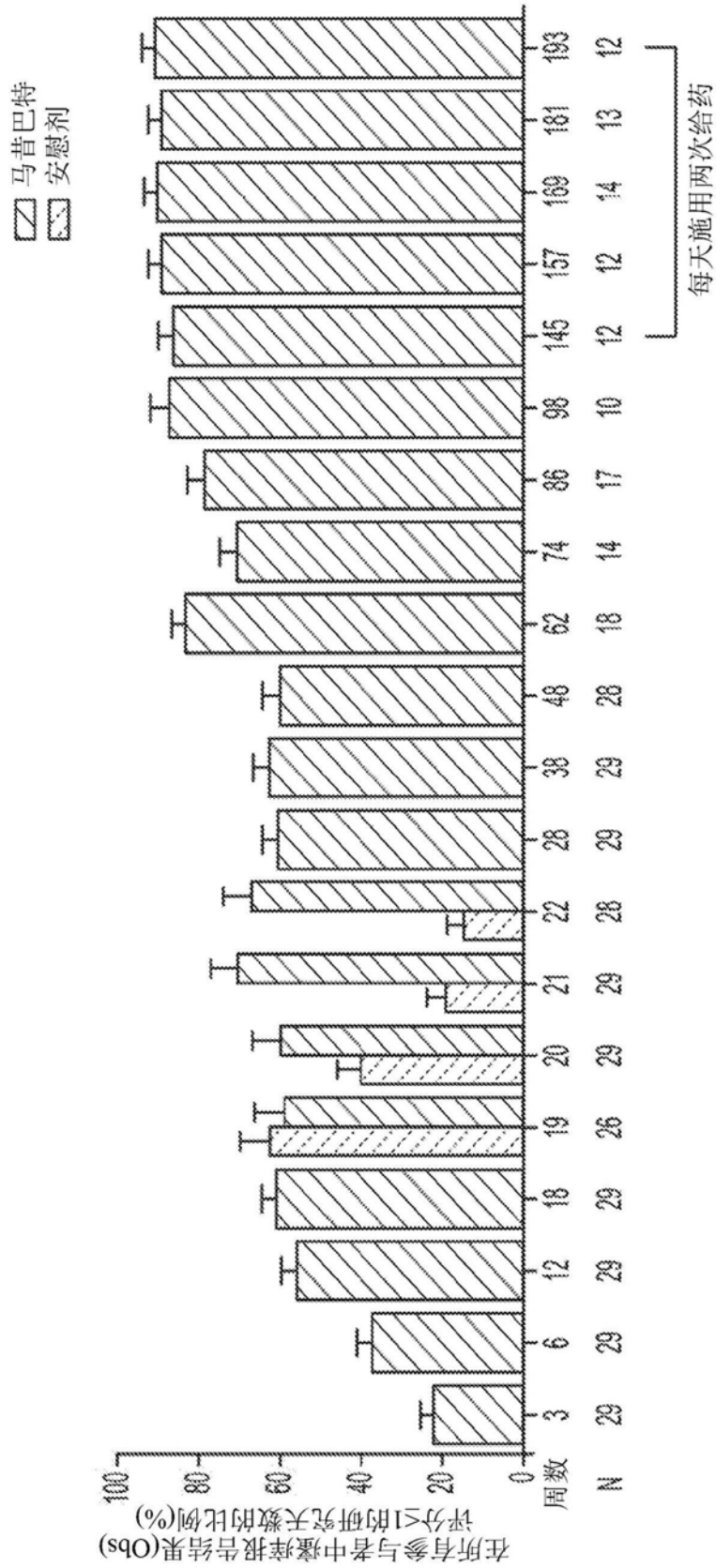
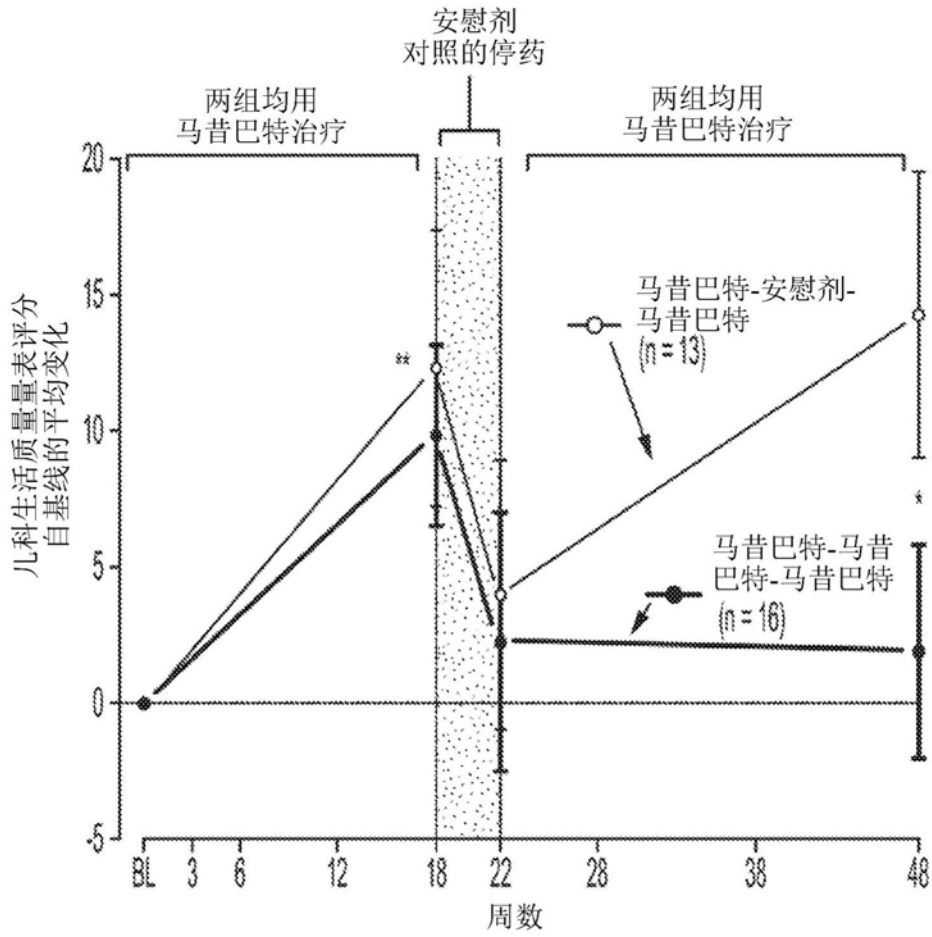


图25



\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , 自基线的变化(总体人群)

误差条显示标准偏差

图26

自儿科生活质量量表疲劳量表评分的变化(0-100)

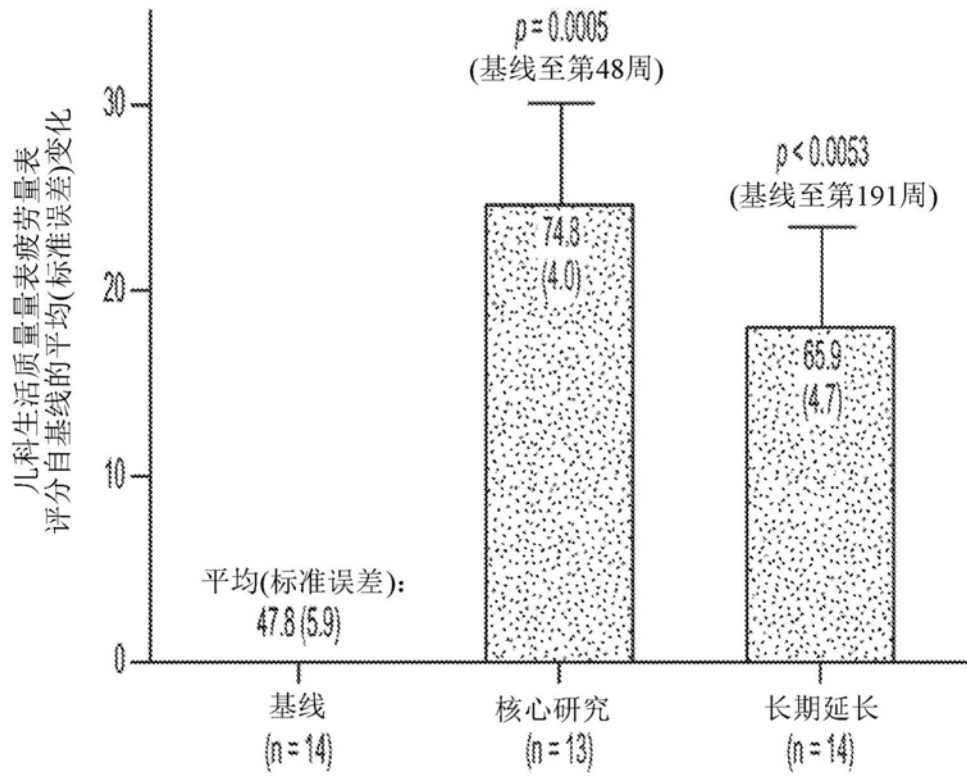
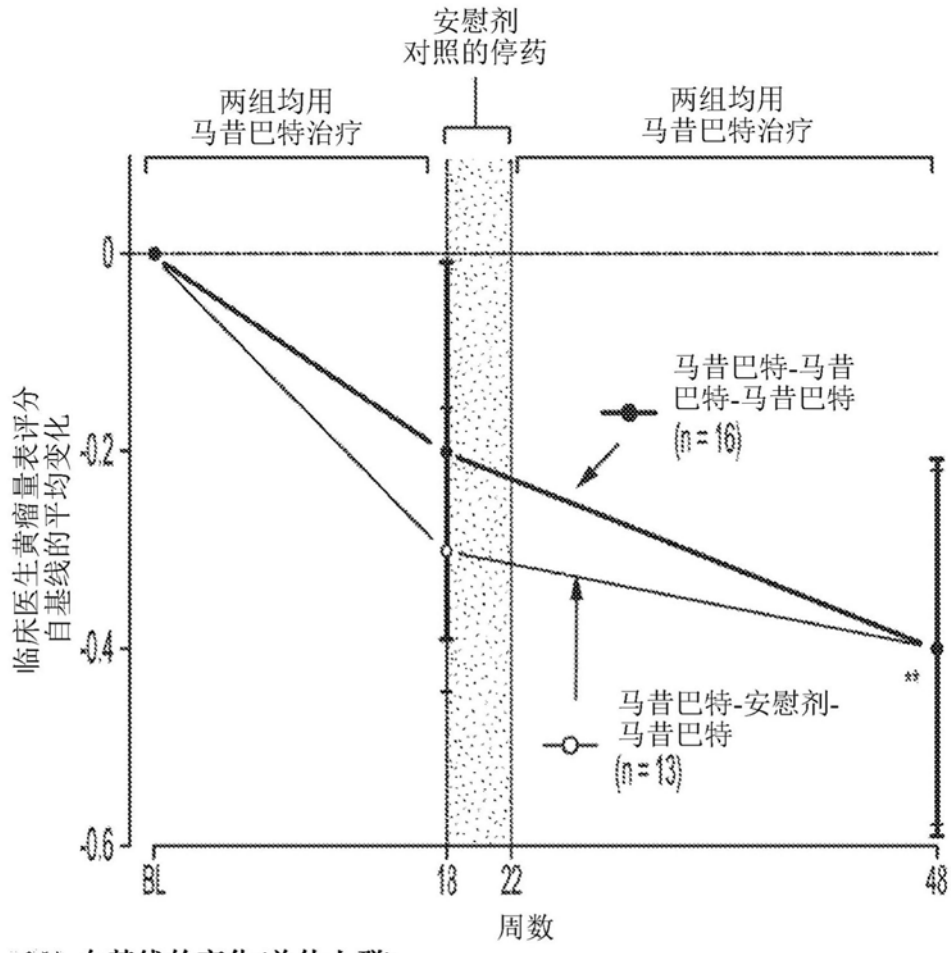


图27



\*\*  $p < 0.01$ , 自基线的变化(总体人群)

误差条显示标准偏差

自基线的变化(总体人群)

图28

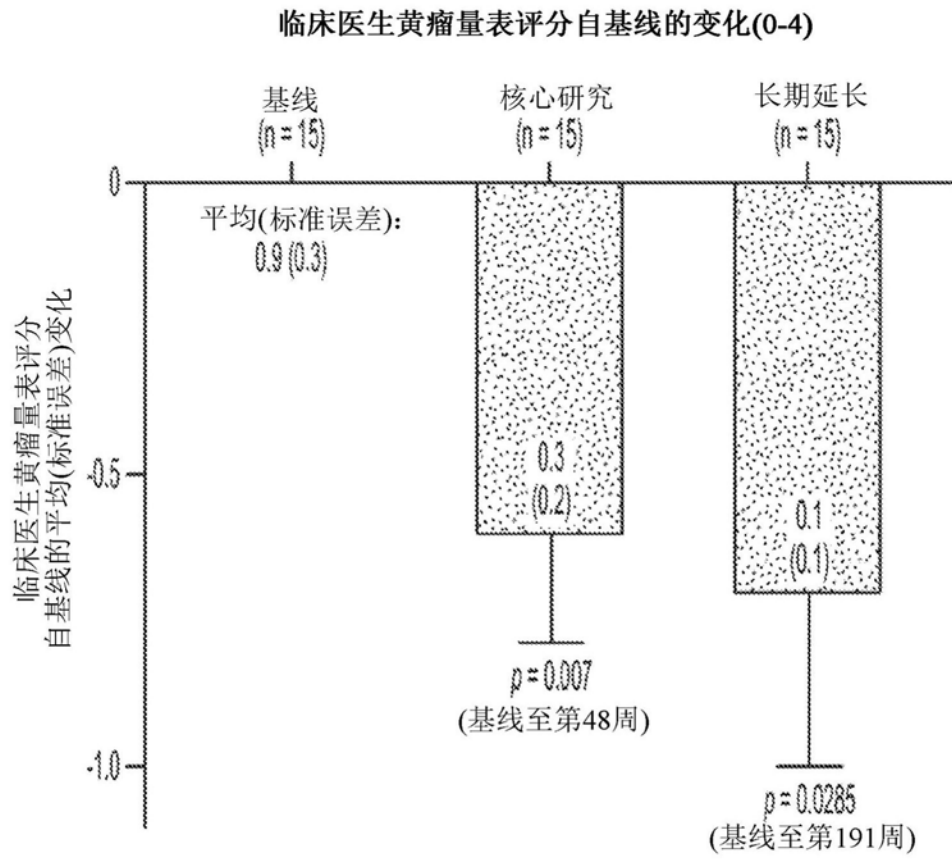


图29

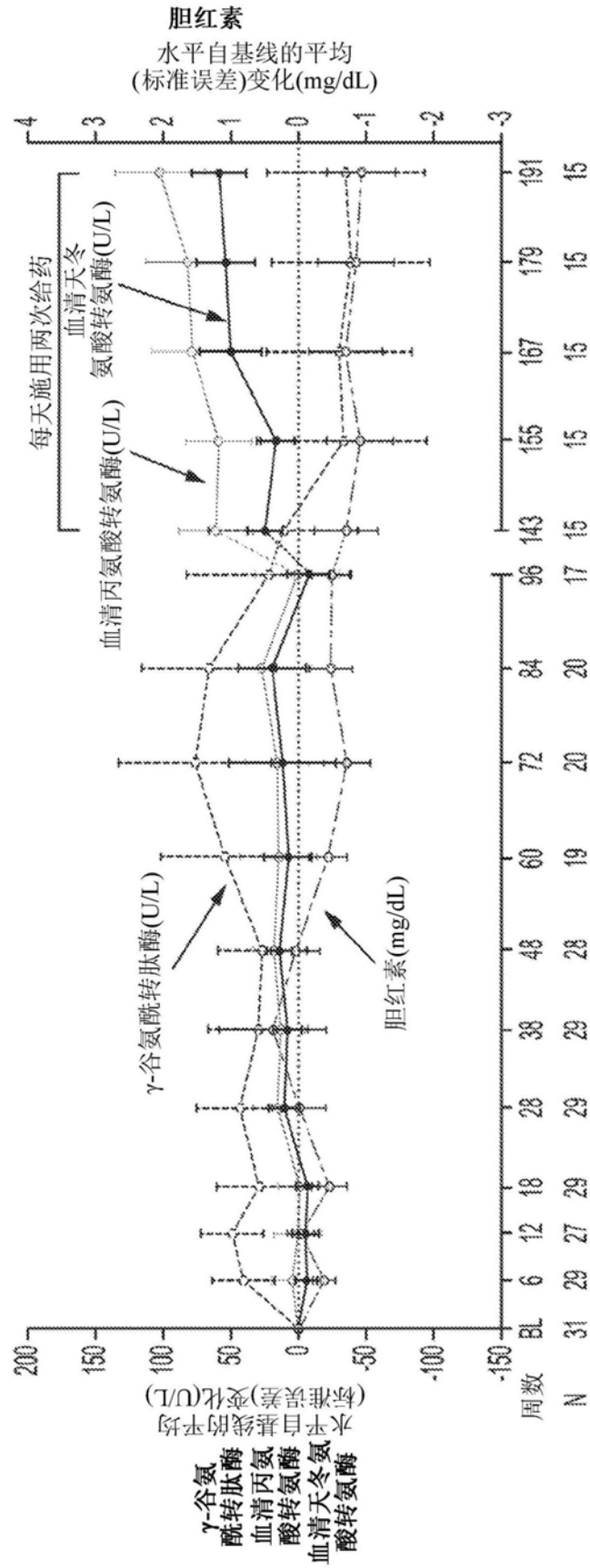


图30

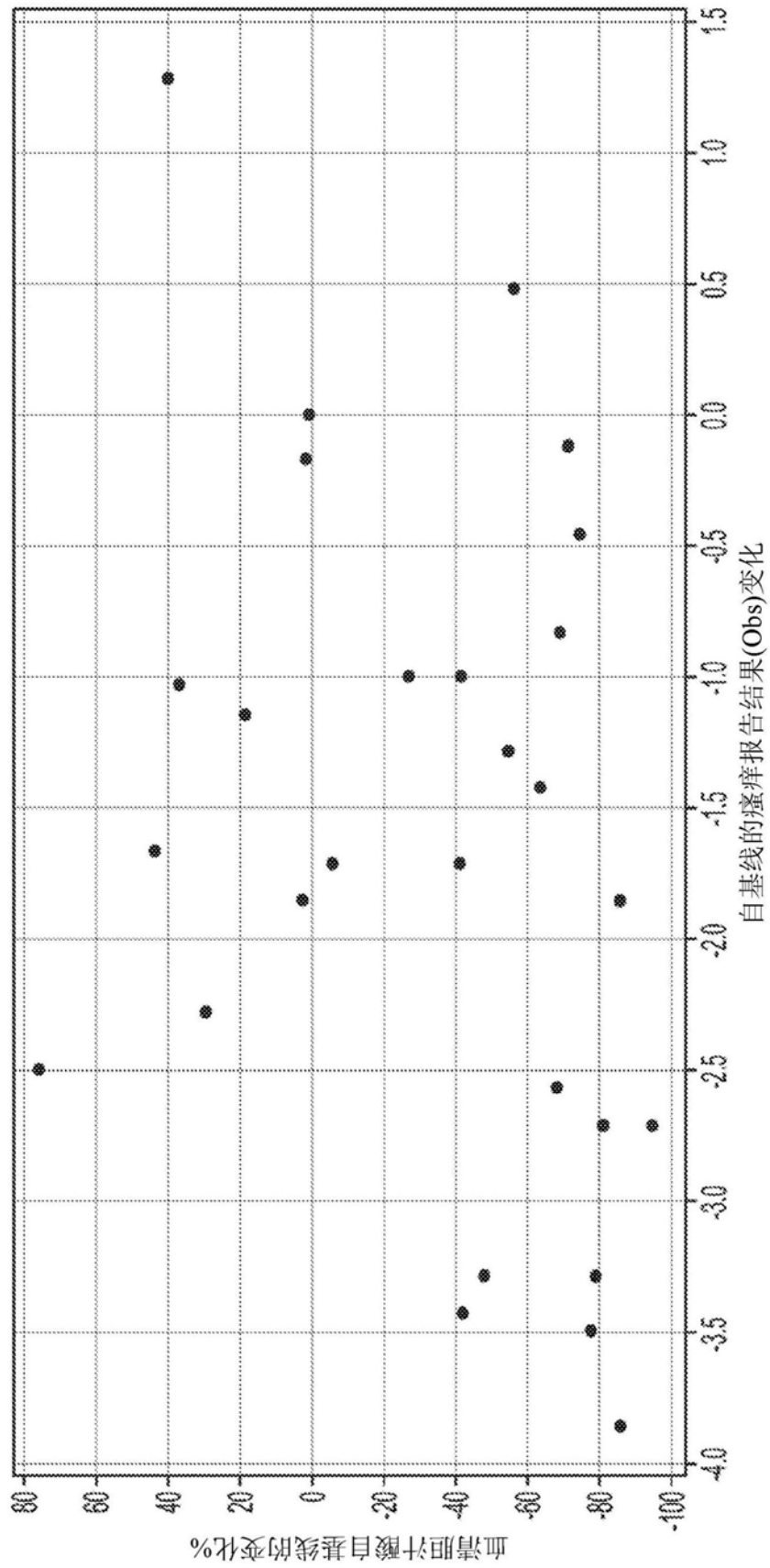


图31

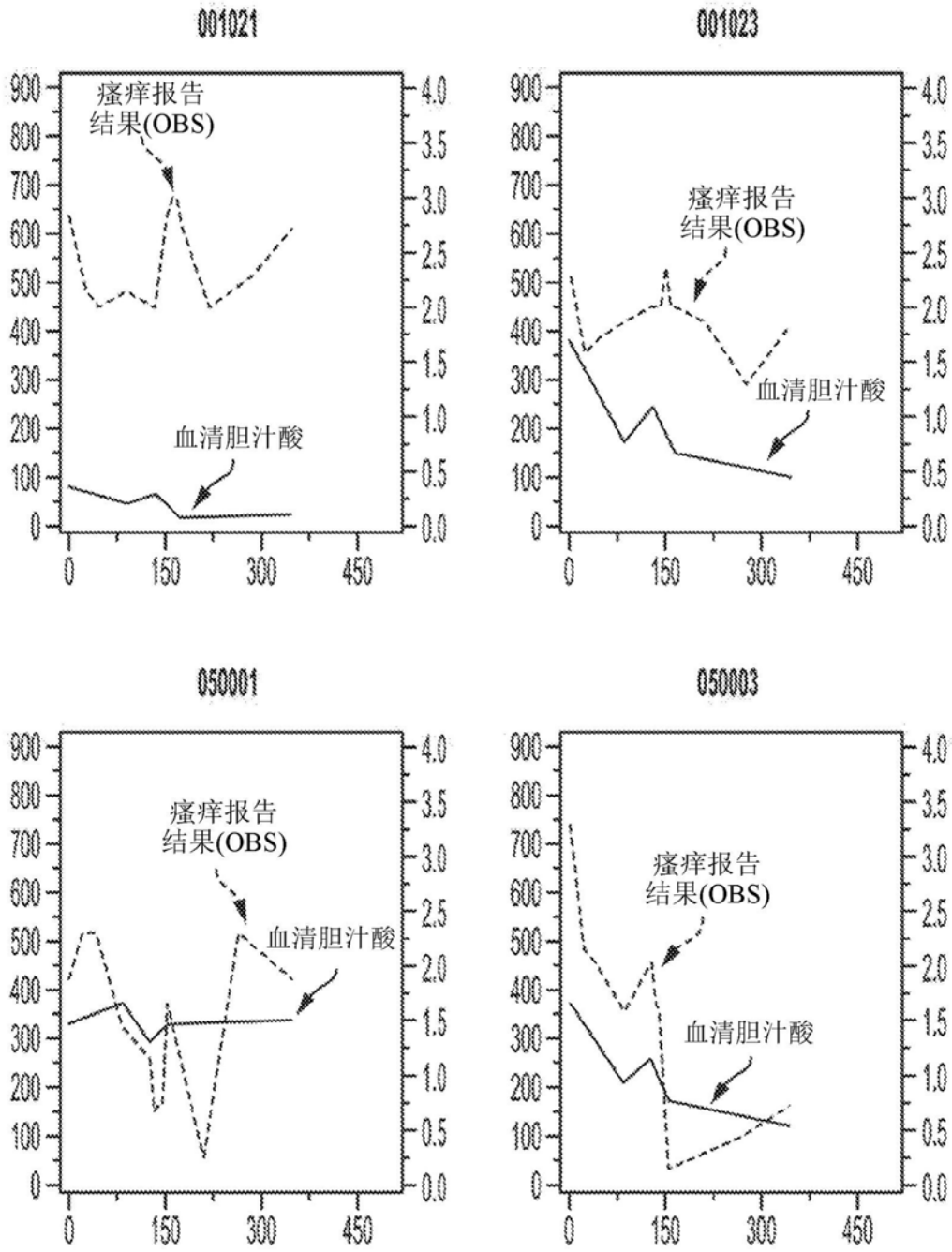


图32A

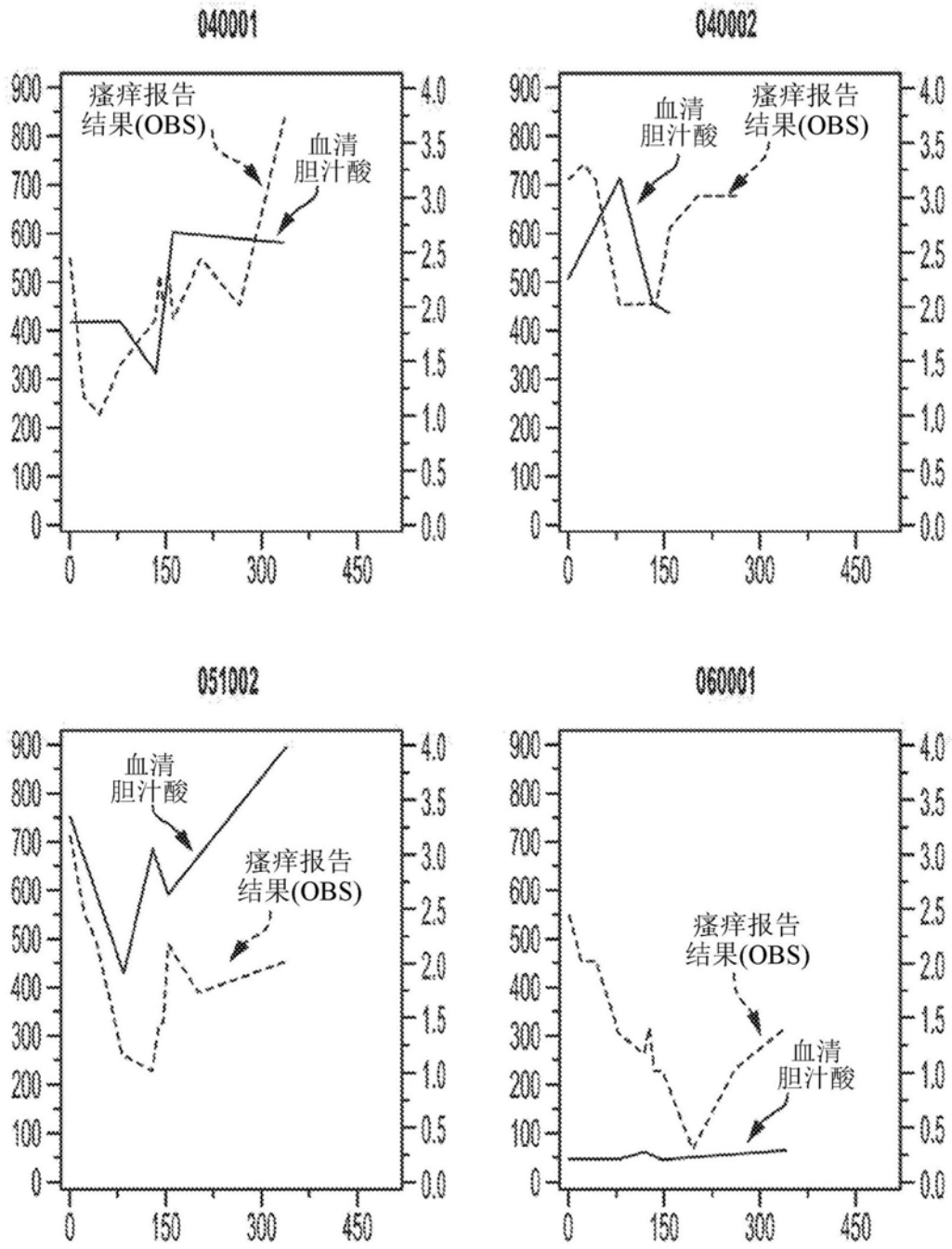


图32B

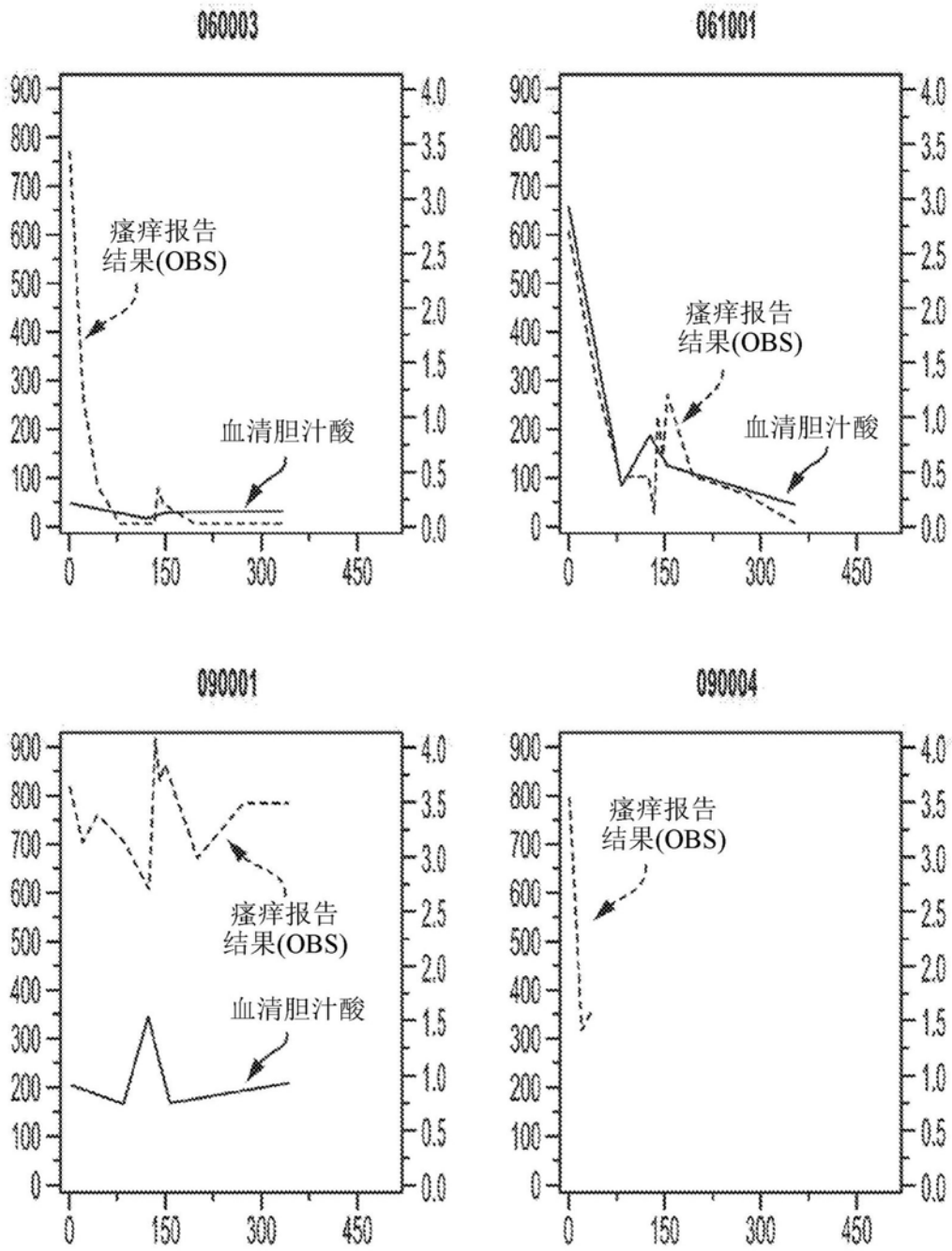


图32C

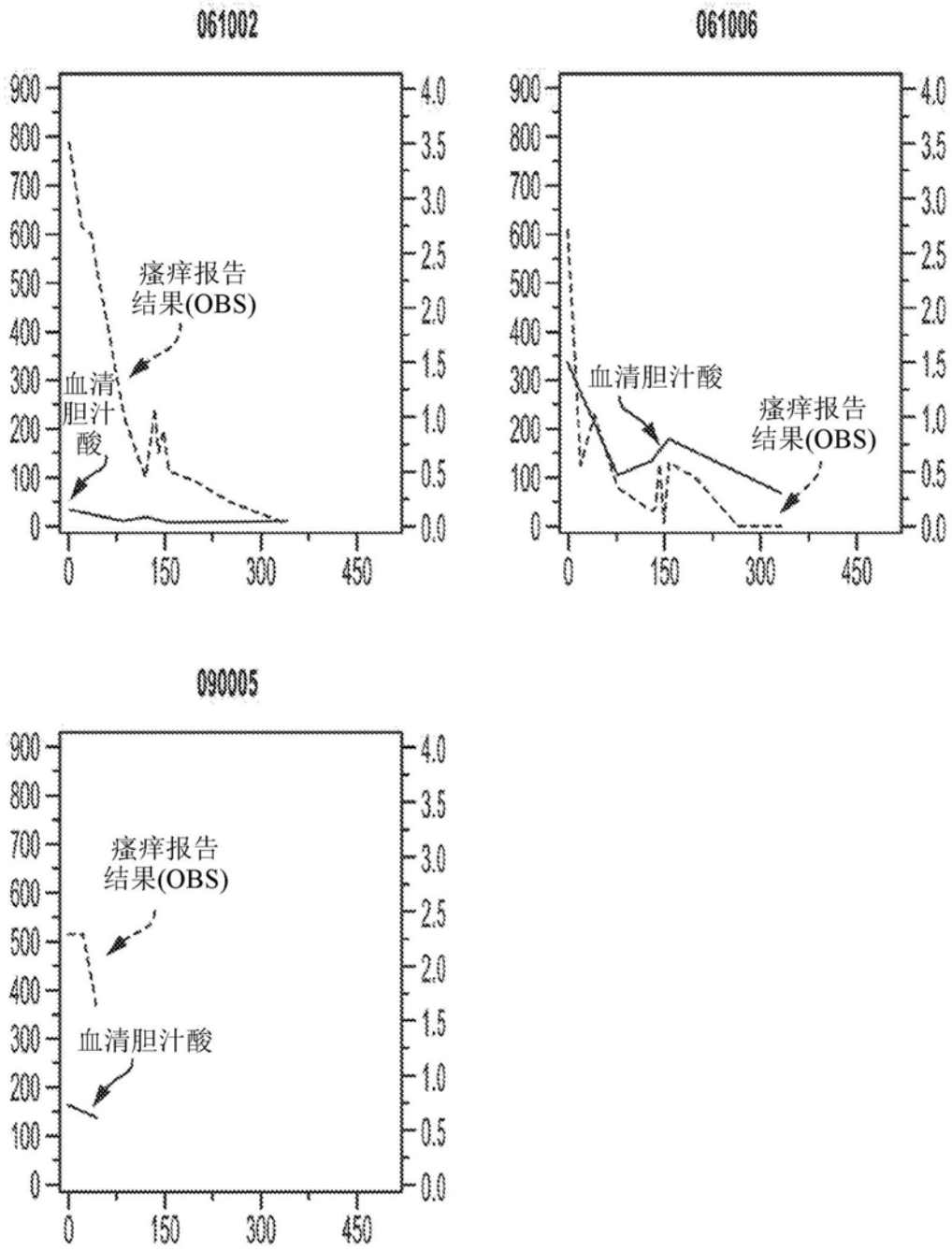


图32D

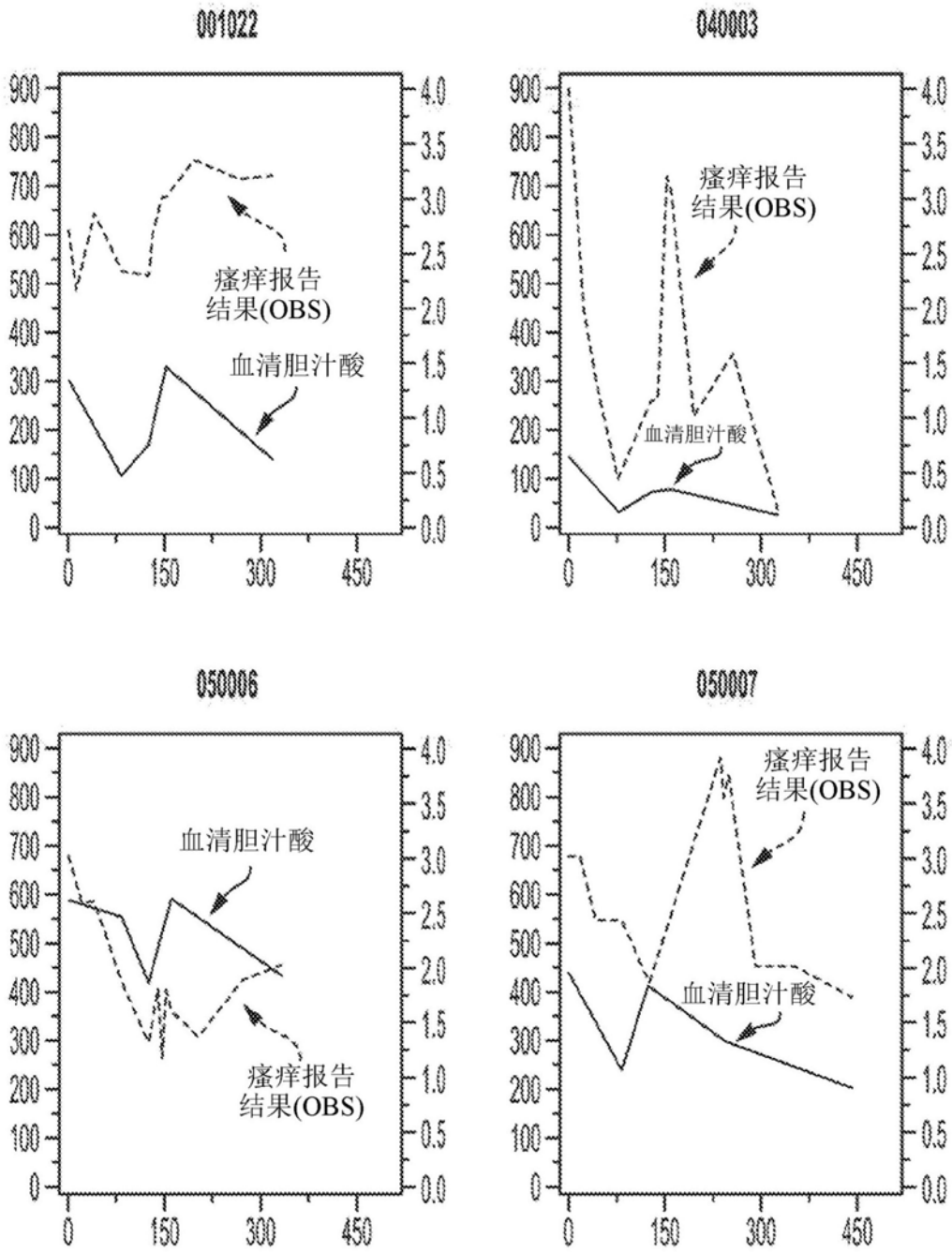


图32E

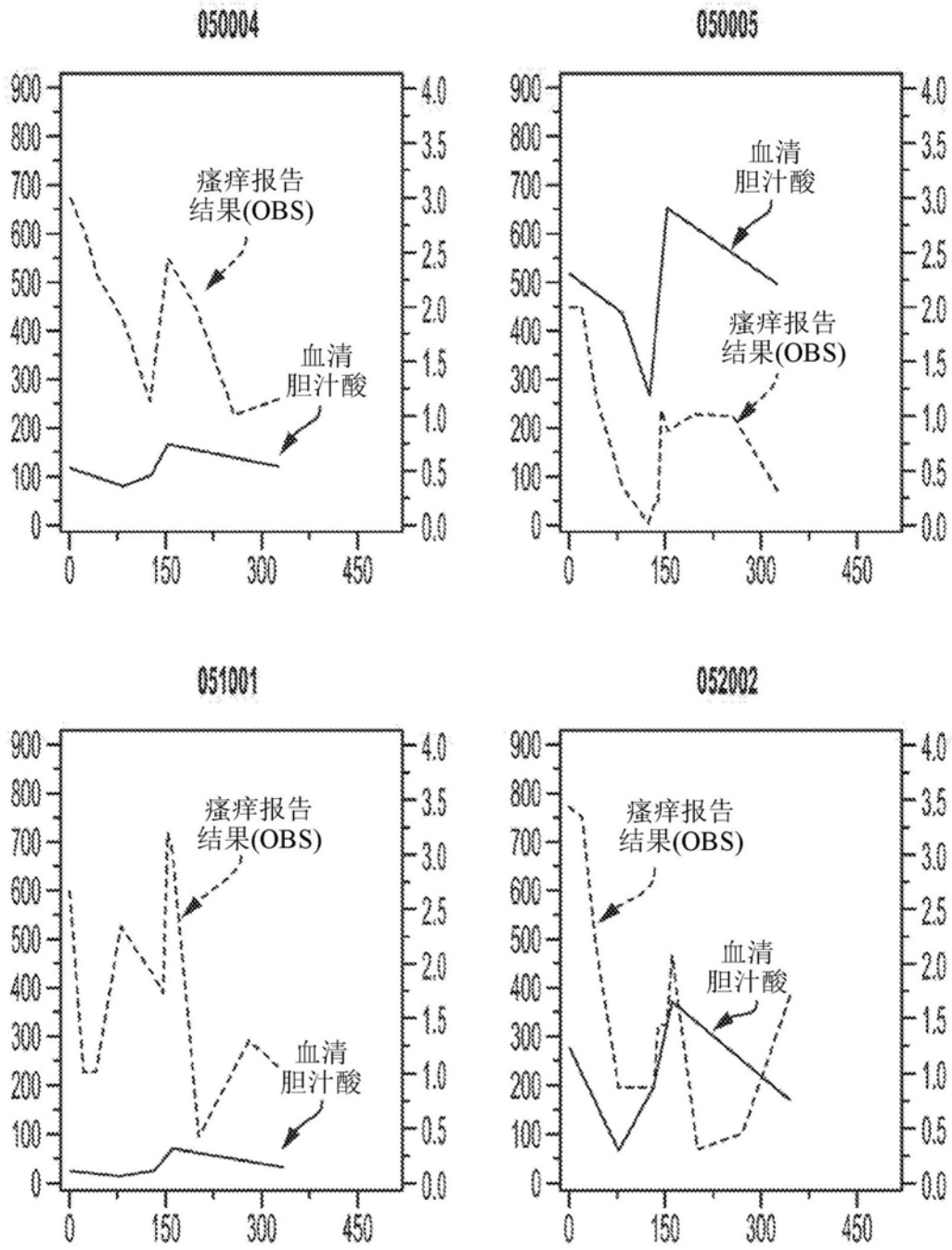


图32F

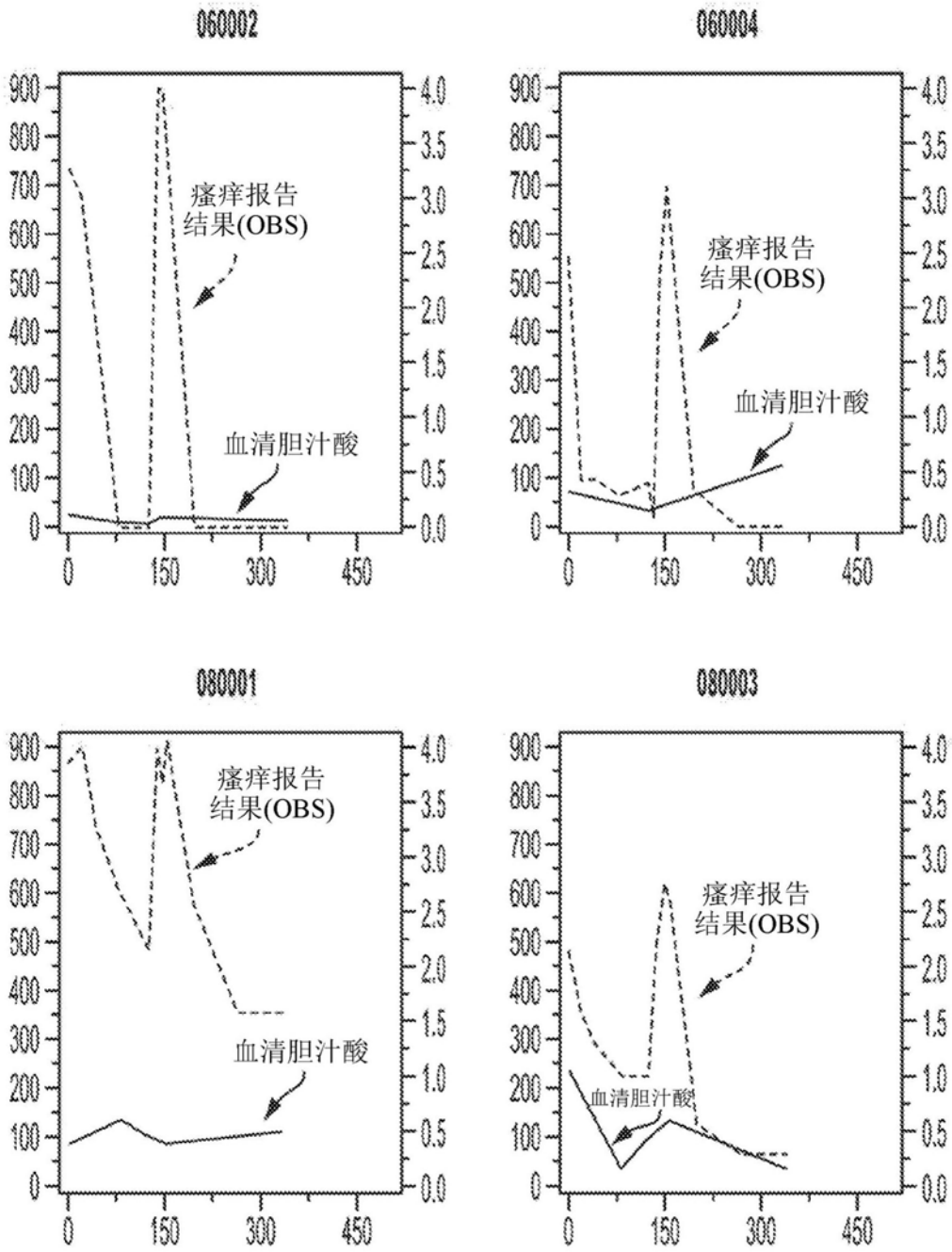


图32G

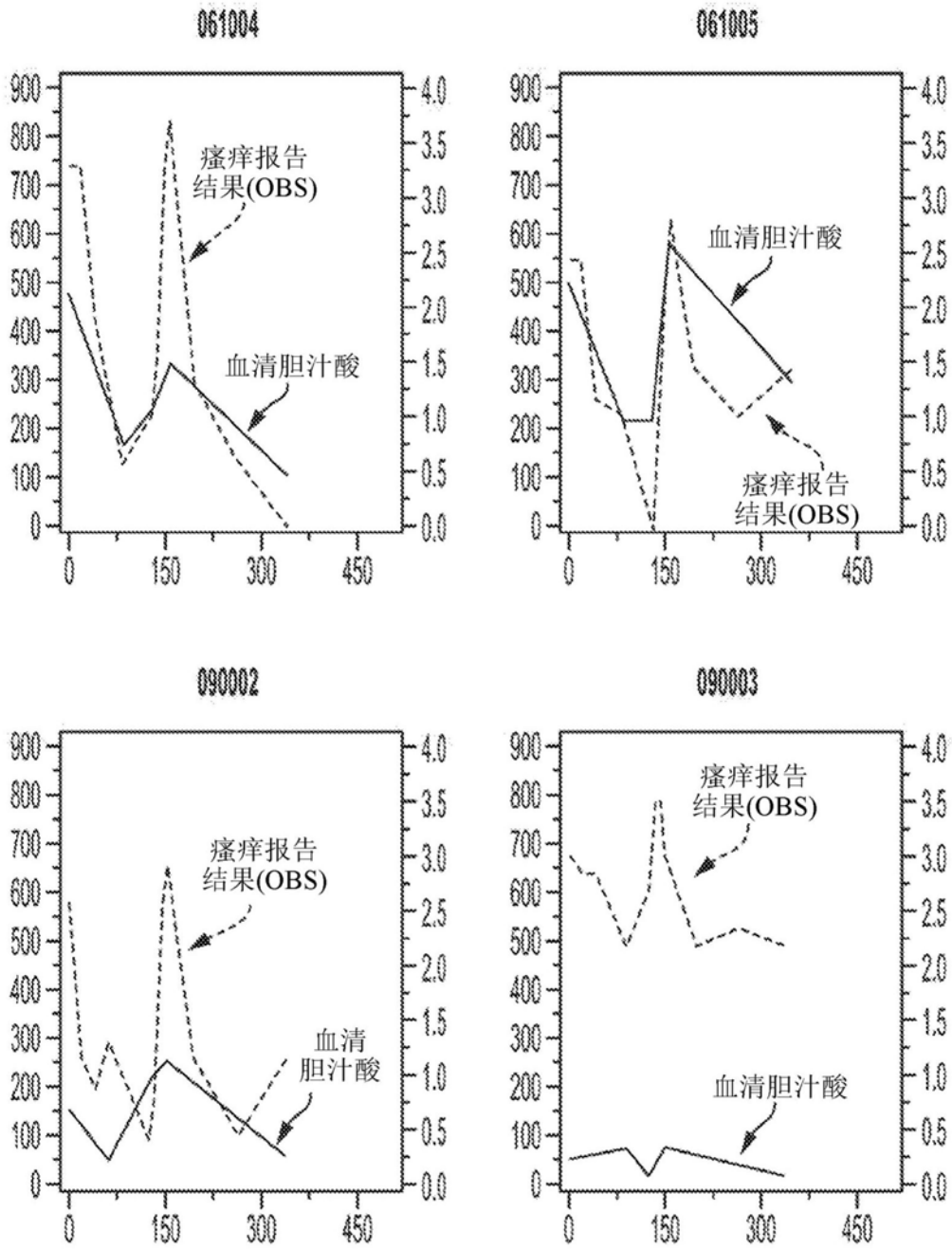


图32H

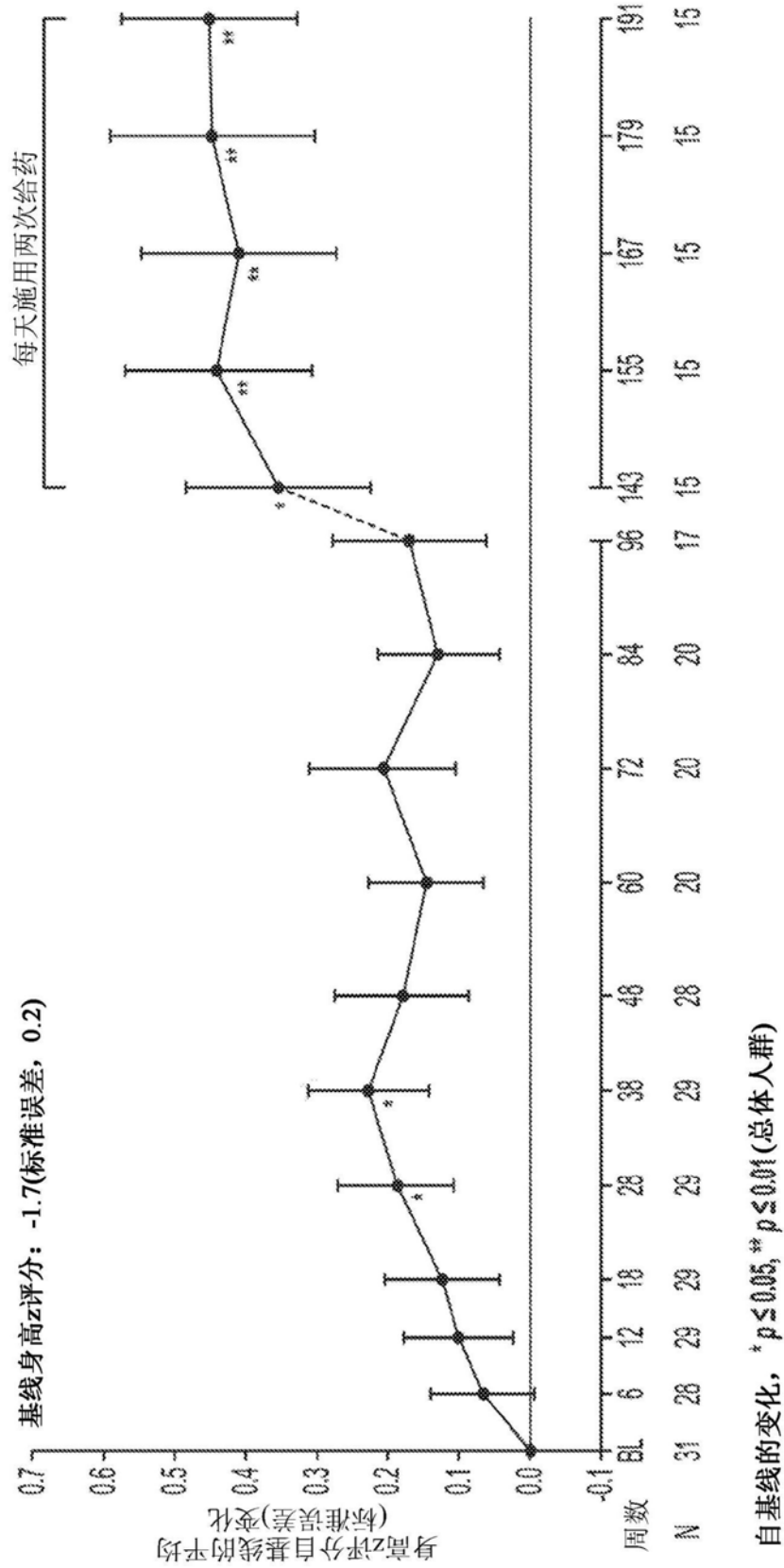


图33

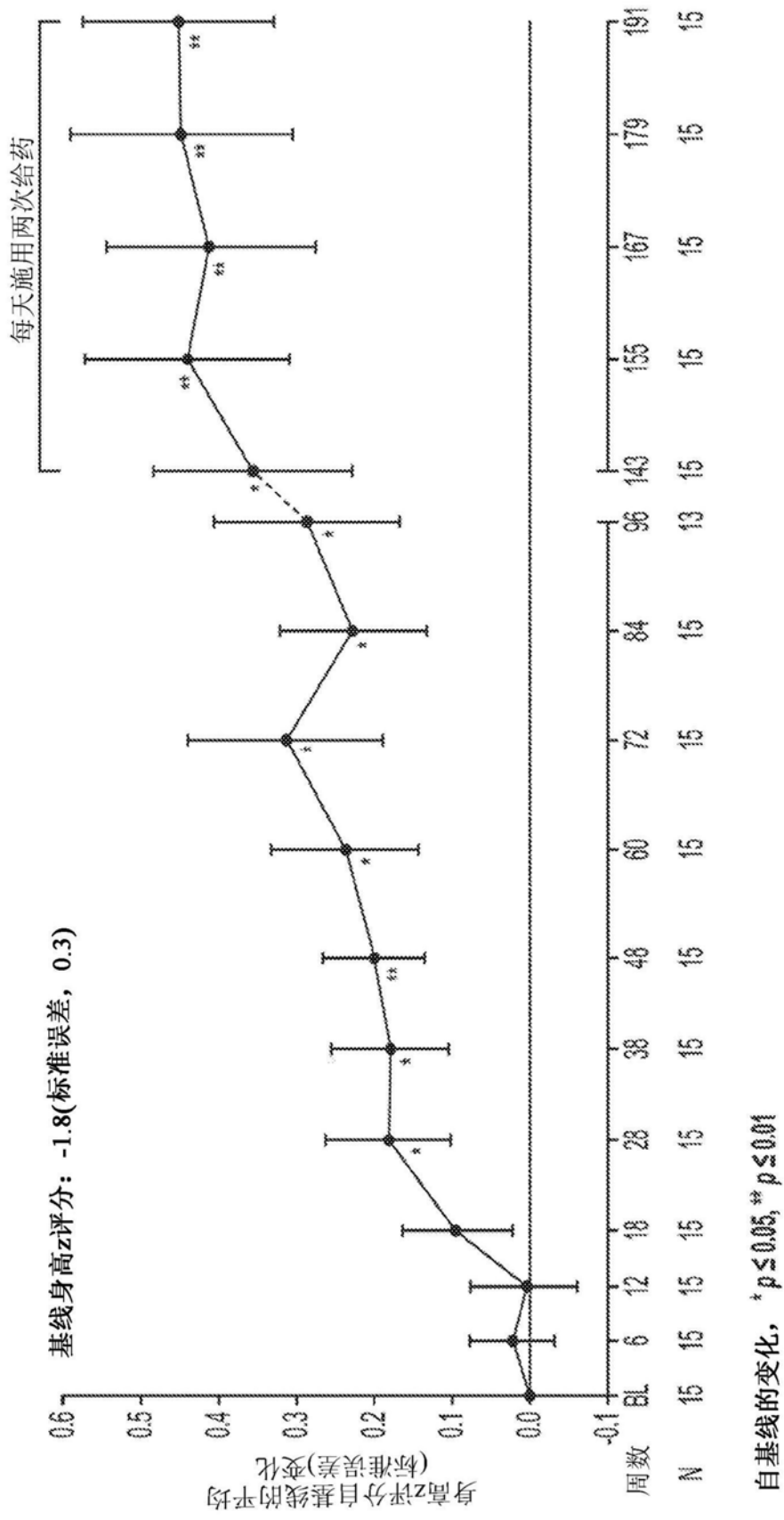


图34

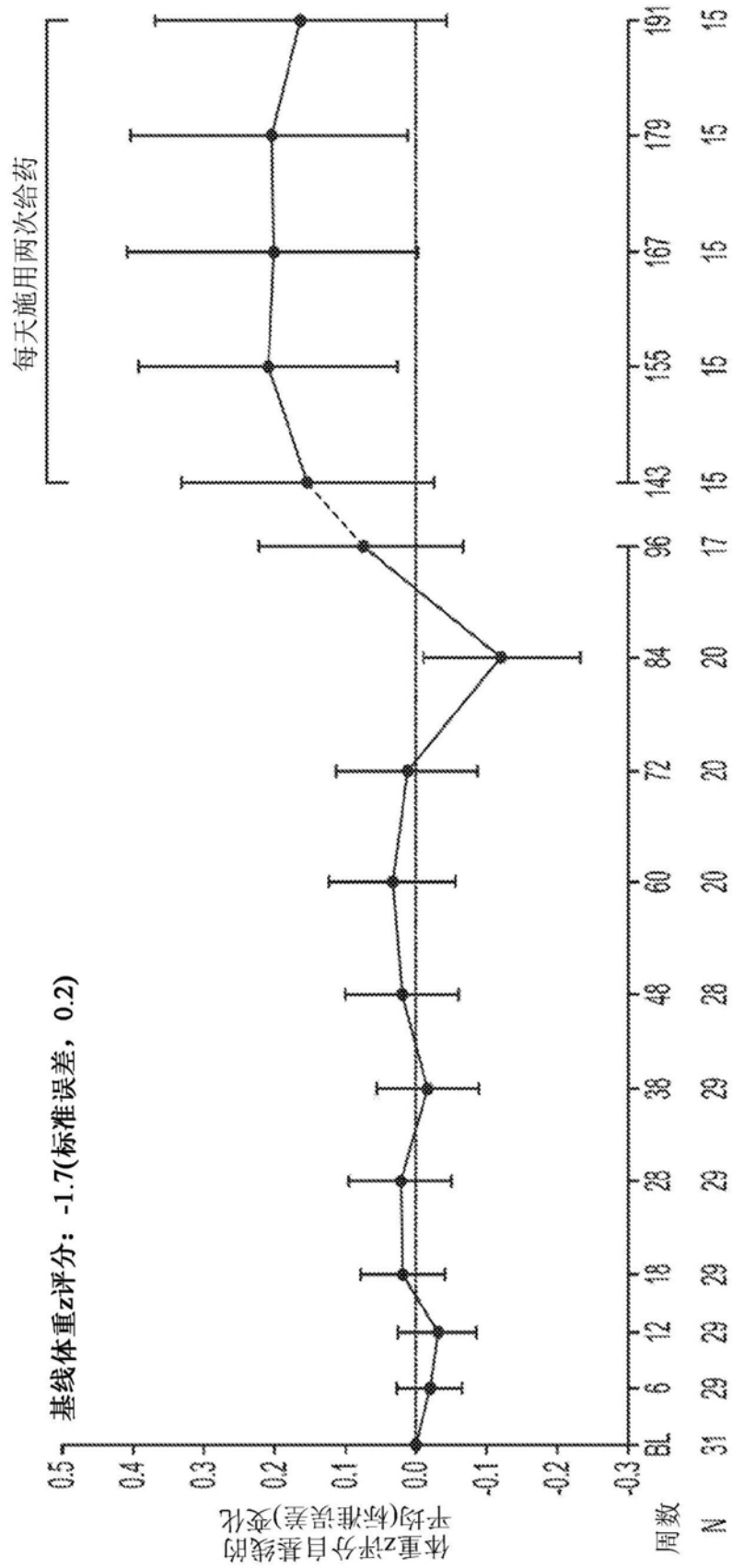


图35

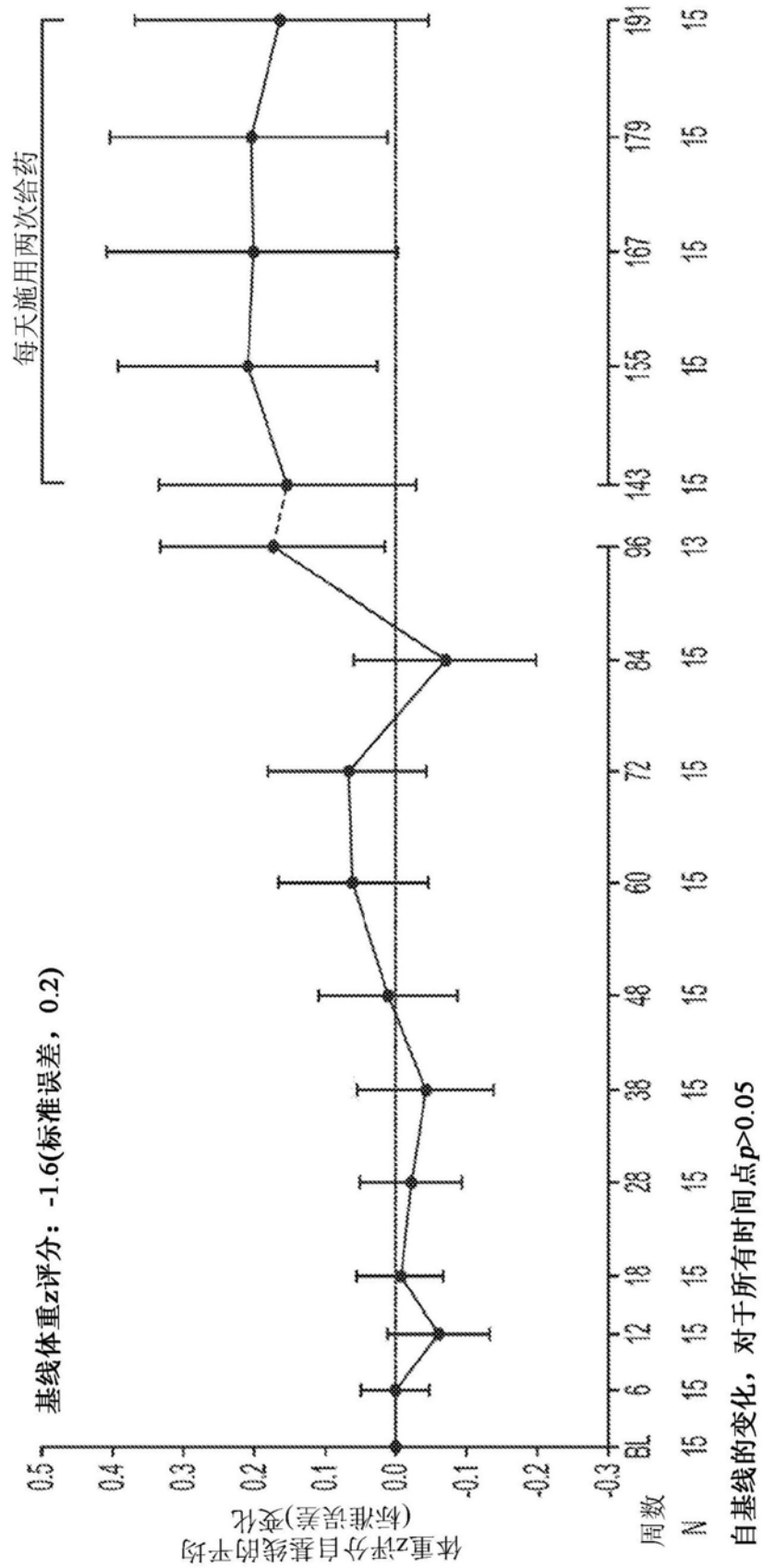


图36